# \*\*\*КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

# БАКТЕРИАЛЬНЫЙ СЕПСИС НОВОРОЖДЕННОГО

1. **ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1.1 Коды МКБ-10**

|  |  |
| --- | --- |
| **Код** | **Нозологическая форма болезни** |
| Р 36 | Бактериальный сепсис новорожденного |
| Р 36.0 | Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В |
| Р 36.1 | Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками. |
| Р 36.2 | Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком  (Staphylococcus aureus). |
| Р 36.3 | Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками |
| Р 36.4 | Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой  (Escherichia coli). |
| Р 36.5 | Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными  микроорганизмами |
| Р 36.8 | Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными  агентами |
| Р 36.9 | Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный |

* 1. **Дата разработки/пересмотра протокола:** 2022 г
  2. **Сокращения, используемые в протоколе:**

|  |  |
| --- | --- |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| АБТ | антибиотикотерапия |
| ВЖК | внутрижелудочковое кровоизлияние |
| ДВС | диссеминированное внутрисосудистое свертывание |
| ИМП | инфекция мочевыводящих путей |
| ИМН | изделия медицинского назначения |
| ESPEN | Европейское общество специалистов в области клинического питания и метаболизма |
| ESPGHAN | Европейское общество специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания. |
| КОС | кислотно-основное состояние |
| КТГ | кардиотокограмма |
| ЛИ | лейкоцитарный индекс |
| NICE | Национальный институт здоровья и лучшей помощи |
| НЭК | некротизирующий энтероколит |
| ОПП | острое почечное повреждение |
| ПП | парентеральное питание |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| СГВ | стрептококк группы В |
| СЗП | свежезамороженная плазма |

* 1. **Пользователи протокола:** неонатологи, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.
  2. **Категория пациентов:** новорожденные
  3. **Шкала уровня доказательности:**

|  |  |
| --- | --- |
| А | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| В | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| С | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов. |
| GPP | Наилучшая клиническая практика. |

# Определение:

Сепсис новорожденного – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на бактериальную инфекцию в сочетании с остро возникшими признаками системной дисфункции и доказательствами микробной диссеминации.

* 1. **Классификация** бактериального сепсиса новорожденных**:**

● **Ранний неонатальный сепсис** (РНС) ─ инфицирование микроорганизмами, приобретенными во время родов (вертикальная передача) с реализацией процесса в первые 72 часа после рождения.

● **Поздний неонатальный сепсис** (ПНС) ─ инфицирование микрофлорой окружающей среды (горизонтальная передача) с реализацией процесса позже 72 часов после рождения ‒ внутрибольничная инфекция (ВБИ),

1. **МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

# 2.1 Основные диагностические мероприятия:

# 1. Оценить факторы риска развития раннего и позднего сепсиса.

# 2. Оценить клинические симптомы раннего и позднего сепсиса (физикальное обследование).

# 3. Провести лабораторные и другие дополнительные исследования.

# 2.1.1 Оценить факторы риска развития раннего неонатального сепсиса.

# Таблица 1. Факторы риска развития раннего неонатального сепсиса:

|  |
| --- |
| Настораживающий фактор риска из группы «**Красный флаг\***»**:** |
| * Подтвержденная инфекция у одного ребенка от многоплодной беременности свидетельствует о большой вероятности ее реализации у другого младенца. |
| Другие факторы риска: |
| ● Инфекция, вызванная стрептококком группы В у предыдущего ребенка.  ● Колонизация родовых путей матери стрептококком группы В при настоящей беременности.  ● Бессимптомная бактериурия и инфекция урогенитальной системы у матери во время данной беременности.  ● Преждевременные спонтанные роды.  ● Подтвержденный разрыв плодных оболочек с безводным периодом ≥18 часов до начала преждевременных родов.  ● Подтвержденный дородовой разрыв плодных оболочек при доношенном сроке беременности с безводным периодом более ≥24 часов до начала родов.  ● Повышение температуры тела у матери новорожденного ≥380С во время родов и в раннем послеродовом периоде.  ● Подозрение/подтверждение наличия у матери хориоамнионита, эндометрита. |

Примечание**:** \*Наличие фактора, выделенного как «красный флаг» свидетельствует о высоком риске реализации раннего неонатального сепсиса.

# Таблица 2. Факторы риска развития позднего неонатального сепсиса:

|  |
| --- |
| * Недоношенность, маловесный к сроку гестации. * Искусственная вентиляция легких. * Хирургические вмешательства. * Вскармливание искусственными смесями. * Длительное необоснованное парентеральное питание. * Длительное использование внутрисосудистых катетеров. * Несоблюдение правил гигиены рук. * Частые инвазивные процедуры. * Отсутствие контакта с матерью. * Неадекватная антибактериальная терапия. * Не централизованное приготовление препаратов парентерального питания. * Дефицит изделий медицинского назначения одноразового использования или перебой их поставки. * Либеральное использование инвазивных процедур. * Нерациональная антибактериальная терапия. * Неоптимальное соотношение медсестра/пациент. |

**2.1.2 Физикальное обследование:**

Клинические симптомы неонатального сепсиса часто неспецифичны и поэтому о развитии у новорожденного тяжелой бактериальной инфекции можно подозревать при появлении следующих симптомов (**правило трех «П»):**

* «плохо дышит»;
* «плохо ест»;
* «плохо выглядит»

с последующим выявлением в динамике клинических признаков, представленных в таблицах 3 и 4, отражающих различную степень выраженности полиорганной недостаточности у новорожденного ребенка.

**Таблица 3. Клинические признаки раннего неонатального сепсиса:**

|  |
| --- |
| **Клинические признаки из группы «Красный флаг»:** |
| * Апноэ (временная остановка дыхания) * Судороги * Необходимость сердечно-легочной реанимации * Необходимость механической вентиляции * Признаки шока |
| **Другие клинические показатели:** |
| * Измененное поведение (снижение активности, сонливость, невозможность разбудить***,*** слабый пронзительный или непрерывный плач***);***   ● Измененный мышечный тонус (вялость, гипотония)   * Трудности с кормлением (вялое сосание, отказ от кормления). * Непереносимость кормления (срыгивания, рвота, обильные желудочные аспираты). * Нарушение сердечного ритма (брадикардия или тахикардия). * Признаки дыхательной недостаточности (тахипноэ или брадипноэ, стонущий выдох, втяжение податливых мест грудной клетки). * Периоральный и центральный цианоз, сопровождающийся снижением уровня насыщения крови кислородом. * Стойкая легочная гипертензия новорожденных.   ● Желтушность склер и кожных покровов в первые 24 часа жизни  ● Признаки нарушения функционального состояния ЦНС  (прогрессирующее угнетение безусловно-рефлекторной деятельности или  повышение нервно-рефлекторной возбудимости, кома).   * Нарушения терморегуляции (ниже 36,5°C или выше 37,5°C), необъяснимое факторами окружающей среды.   ● Склонность к спонтанной кровоточивости, тромбоцитопения, нарушения в  системе гемостаза.  ● Снижение скорости диуреза, менее 0,5 мл/кг/ч в 1-е сутки жизни и менее 1  мл/час/кг в возрасте старше 1 суток жизни;   * Симптом «белого пятна» более 3 секунд. |

**Таблица 4. Клинические признаки позднего неонатального сепсиса**

|  |  |
| --- | --- |
| Категория | Клинические признаки |
| Поведение | * Обеспокоенность родителей или медицинского работника по поводу изменения поведения ребенка:   - ребенок постоянно спит и, если его разбудить, не бодрствует;  - крик слабый, болезненный или непрерывный. |
| Респираторная система | * Повышенная частота дыханий: 60 вдохов в минуту и более * Стонущий выдох * Апноэ * Насыщение кислородом менее 90% при дыхании комнатным воздухом или повышенная потребность в кислороде |
| Сердечно-сосудистая система | * Постоянная тахикардия: ЧСС 160 ударов в минуту и более или стойкая брадикардия: ЧСС менее 100 ударов в минуту * Симптом бледного пятна более 3 секунд * Холодные конечности |
| Кожные покровы | * Цианоз конечностей, носогубного треугольника, языка * Бледно-серый колорит кожных покровов, нередко с геморрагическими высыпаниями, не бледнеющими при надавливании. |
| Другие признаки | * Температура тела 380С, не связанная с температурой окружающей среды * Температура тела менее 360С, не связанная с температурой окружающей среды * Вздутие живота * Судороги * Выбухание большего родничка * Изменение поведения при кормлении |

# 2.1.3 Лабораторные исследования

# Основные методы исследования:

# Бактериологическое исследование крови (для определения возбудителя) и тест на чувствительность к антибиотикам:

# выполняется до начала антибактериальной терапии;

# строгое соблюдение стерильности забора крови;

# достаточное количество крови (не менее 1 мл);

# забор крови проводится из отдельной вены, избегать забора крови на посев из вены пуповины;

# не брать кровь на посев из катетера, который используется для инфузии или введения медикаментов;

# сразу после рождения (у новорожденных с факторами риска у матери) можно взять кровь из культи пуповины (между двумя зажимами);

# посев крови следует проводить как на аэробных, так и на анаэробных средах;

# Рост бактерий зависит от времени с момента забора крови:

# через 24 часа после рождения ─ около 45‐55% положительных посевов,

# через 48 часов – до 87‐93%,

# через 72 часа – до 97‐98%.

# Если в течение 72 часов нет роста ─ вероятность бактериемии очень мала [1].

# Общий анализ крови:

# количество лейкоцитов: <5000/мм3 или >20000 /мм3 (>30000/мм3 в первые 2-3 дня жизни);

# абсолютное количество нейтрофилов (тест более чувствителен, чем общее количество лейкоцитов):

# нейтрофилез в первые 1-2 дня ˃20000,

# на 3-7 день ˃7000 и

# более 7 дня ˃6000

# или нейтропения в первые 1-2 дня ˂5000,

# на 3-7 день ˂2000 и

# более 7 дня ˂1500;

# лейкоцитарный индекс: отношение незрелых форм нейтрофилов к общему количеству (зрелых и незрелых) нейтрофилов >0,2;

# тромбоцитопения <150000/мкл.

# С-реактивный белок (белок острой фазы воспаления) [3]:

# Синтез СРБ начинается через 6‐8 час. с момента инфицирования и достигает пикового значения через 24 часа.

# Чувствительность теста увеличивается (> 90%), при заборе крови на анализ через 8‐12 ч после рождения.

# Концентрация СРБ обычно более высокая при инфекции, обусловленной грамм-отрицательными бактериями.

# Увеличение СРБ (> 10 мг/л непосредственно после родов и >20 мг/л через 24 часа), плюс клинические симптомы свидетельствуют о высокой вероятности наличия сепсиса.

# Если концентрация СРБ в крови не превышает 10 мг/л, отрицательная прогностическая ценность составляет 97‐99.5%, т.е. очень малая вероятность, что новорожденный имеет сепсис.

# Дважды определенный отрицательный уровень СРБ через 8-24 часа после рождения и через 24 часа после первого определения, имеет отрицательную прогностическую ценность в 99,7% случаев.

# Прокальцитонин (белок острой фазы воспаления) ─ его концентрация увеличивается уже через 4 ч. после инфицирования, достигая максимальных величин через 6‐8 ч.

# - Чувствительность прокальцитонина выше чем СРБ, но специфичность остается ниже чем при СРБ [4,5].

**Диагностические уровни ПКТ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Уровень ПКТ, нг/мл** | **Решение** |
| <0.1 | бактериальная инфекция отсутствует, назначение  или продолжение приема антибиотиков нецелесообразно |
| 0,1 – 0,25 | вероятность бактериальной инфекции мала,  назначение или продолжение приема антибиотиков нецелесообразно. |
| 0,25 – 0,5 | бактериальная инфекция вероятна, назначение  или. продолжение антибиотиков рекомендовано |
| >0.5 | высокая вероятность бактериальной инфекции,  показано назначение антибиотиков. |

**●** Пресепсин – **новый многообещающий маркер, который при развитии сепсиса повышается через один час после появления в крови инфицирующих агентов, то есть раньше, чем СРБ и ПКТ.**

# - ПСП повышается при грамотрицательных, грамположительных и грибковых инфекциях, но не повышается при вирусных.

# - Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса (Erenler AK, Yardan T. Presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of sepsis in clinical practice and in emergency department: a mini review. J. Lab. Med, 2015, 39. 6, 11–17.)

# Диагностические уровни пресепсина, пг/мл

|  |  |
| --- | --- |
| Уровень ПСП, пг/мл | Решение |
| < 200 | Сепсис может быть исключен. |
| ≥300 | Системная инфекция (сепсис) возможны. |
| ≥500 | Умеренный риск развития системой инфекции (тяжелого  сепсиса). |
| ≥1000 | Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого  сепсиса / септического шока). |

**Дополнительные методы исследования:**

# ● Полимеразная цепная реакция (ПЦР) ‒ идентифицирует бактерии путем определения гена рибосом бактерий 16S (этот ген определяется только у бактерий и отсутствует у человека), требуется очень небольшой объем крови ‒ 0,2-0,3 мл, ответ через 4-6 час, чувствительность теста 96%, специфичность 99,4%. К сожалению, это дорогостоящий тест и его использование возможно не во всех клиниках.

* Газы крови – метаболический/смешанный ацидоз, повышение уровня лактата;
* Бактериологическое исследование спинномозговой жидкости (при клиническом подозрении на менингит: напряженный родничок, судороги, помутнение сознания), в ликворограмме – плеоцитоз и повышение уровня белка;

# Коагулограмма: коагулопатия потребления; повышенное протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время, снижение уровня фибриногена.

# Биохимический анализ крови: повышение АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина за счет прямой фракции, мочевины, креатинина, азотемия;

# Повышенный показатель интерлейкина-6 (факультативно, референсные показатели в зависимости от лаборатории).

● Измененный гомеостаз глюкозы (гипогликемия или гипергликемия).

# Общий анализ мочи при подозрении на инфекцию мочевых путей.

# ПЦР/ИФА на TORCH инфекцию.

# При обильных гнойных выделениях из глаз (могут указывать на серьезную хламидийную или гонококковую инфекцию) ─ мазок на бактериологическое исследование и чувствительность к антибиотикам.

# Мазок на культуру содержимого из локальных очагов инфекции (при их наличии) и чувствительность к антибиотикам.

# 2.1.4 Инструментальные исследования:

* **Рентгенография органов грудной клетки** – двустороннее снижение прозрачности легочной ткани с рентген прозрачными зонами, образованными воздухом в главных дыхательных путях («воздушные бронхограммы»); возможен плевральный выпот; пневматоцеле (при стафилококковой пневмонии);
* **Рентгенография пораженного сустава**/пораженной конечности при подозрении на остеомиелит/остеоартрит: утолщение надкостницы, признаки разрушения кости, отек мягких тканей, накопление жидкости;
* **Рентгенография органов брюшной полости** при некротическом энтероколите зависит от стадии заболевания (смотрите клинический протокол «Язвенно– некротический энтероколит»).
* **Эхокардиография** для оценки гемодинамического статуса при септическом шоке и подбора вазопрессорных и инотропных препаратов.
* **Нейросонография** (при наличии судорог, при признаках нарушения ЦНС).
* **УЗИ** пораженного сустава (при подозрении на остеомиелит и остеоартрит).

**Важные моменты:**

! Не рекомендуется. проводить бактериологическое исследование мазков с кожи

при отсутствии клинических признаков локализованной инфекции.

* Следует помнить, что референсные нормы лабораторных показателей зависят от срока гестации (кроме ПСП) и возраста ребенка.
* Если это безопасно (состояние ребенка позволяет), рекомендуется выполнение люмбальной пункции для получения образца спинномозговой жидкости, когда:
* имеется серьезное клиническое подозрение на ранний неонатальный сепсис
* или имеются клинические симптомы или признаки, указывающие на менингит.

**2.1.5 Показания для консультации узких специалистов (**при наличии показаний, при трудностях диагностики, оценки тяжести состояний, для выбора оптимальной тактики лечения**):**

* консультация хирурга при подозрении на НЭК, перитонит и плеврит;
* консультация невролога при подозрении на менингит, ВЖК, родовую травму.
* консультация кардиолога при подозрении на эндокардит;
* консультация травматолога при подозрении на остеомиелит и остеоартрит;
* консультация нефролога при подозрении на ИМП и ОПН.

**3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:** отсутствует

**4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

* 1. **Показания для плановой госпитализации:** отсутствуют.

# 4.2 Показания для экстренной госпитализации:

* гипотермия или гипертермия (≤35,5ОС или >37,5 ОС);
* симптомы нарушения микроциркуляции (бледность кожных покровов с мраморным рисунком, цианотичным оттенком);
* дыхательные расстройства (апноэ, тахипноэ, брадипноэ, стонущее дыхание),
* артериальная гипотония;
* тахикардия/брадикардия;
* беспокойство или сонливость;
* судороги;
* непереносимость энтерального питания
* желтуха, геморрагическая сыпь, кровоточивость.

# 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

# 5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

# При обнаружении у новорожденного, находящегося в родовспомогательной организации 1-го или 2-го уровней хотя бы 2-х симптомов, указанных в пункте 4.2 (показания к экстренной госпитализации), следует организовать его перевод в родовспомогательную организацию 3-го уровня (в отделение интенсивной терапии или патологии новорожденных, по показаниям).

# Немедикаментозное лечение:

**● Поддерживающий уход:**

оптимальный температурный режим, профилактика гипотермии, привлечение матери к уходу за ребенком, уход методом кенгуру, исключительно грудное вскармливание, при его невозможности — кормление сцеженным материнским грудным молоком любым альтернативным методом (шприц, ложка, чашка, зонд).

* Мониторинг состояния жизненно важных функций новорожденного.
* Строгое соблюдение всех положений инфекционного контроля, мытье рук до и после осмотра новорожденного, обучение матери уходу за ребенком**.**

# 5.3 Медикаментозное лечение:

**5.3.1 Основные принципы антибактериальной терапии ребенка с неонатальным сепсисом**

1. Поскольку сепсис может проявляться неспецифическими клиническими признаками и его последствия могут быть фатальными для ребенка, поэтому при наличии одного любого фактора риска или клинического признака из группы «Красный флаг», или двух или более факторов риска или клинических признаков, рекомендуется быстрое начало (в течение 1 часа) эмпирической антибактериальной терапии, не ожидая результатов анализов.
2. При решении вопроса о выборе антибиотиков можно использовать местные данные, адаптированные к местной эпидемиологической ситуации и профилю устойчивости патогенов.
3. При эмпирической антибактериальной терапии назначаются антибиотики, эффективные как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий.
4. Не следует проводить рутинное лечение антибиотиками детям без факторов риска инфекции, или клинических и лабораторных признаков возможной инфекции. При подозрении на развитие неонатального сепсиса в качестве антибиотико- терапии первого выбора рекомендуется внутривенное введение бензилпени-циллина**/**ампициллина с гентамицином, с последующей корректировкой в соответствии с чувствительностью возбудителя инфекции к антибиотикам/
5. Бензилпенициллин назначается в дозе 25 мг/кг через каждые 12 часов. Если состояние ребенка оценивается очень тяжелым следует рассмотреть возможность сокращения интервала между дозами через каждые 8 часов.
6. Гентамицин вводится в начальной дозе 5 мг/кг, при этом следует помнить, что:
7. в перечне характеристик препарата рекомендуется дозировка от 4 до 7 мг/кг/день, вводимая в разовой дозе;
8. данные, рассмотренные для руководства, поддерживают начальную дозу 5 мг/кг каждые 36 часов, вводимую однократно;
9. вторая доза гентамицина вводится через 36 часов после первой дозы, однако возможен более короткий интервал, если ребенок выглядит очень больным и посев крови показывает грамотрицательную инфекцию.
10. При принятии решения о последующем режиме дозирования гентамицина необходимо учитывать его концентрацию в крови (при наличии возможности).
11. У детей, получающих антибиотики, рекомендуется ежедневная оценка клинико-лабораторных данных, рассматривается возможность изменения режима антибиотикотерапии, принимая во внимание**:**
12. клиническое состояние ребенка (есть или нет улучшения);
13. результаты исследования биомаркеров;
14. результаты микробиологических исследований;
15. экспертные микробиологические рекомендации, включая данные местного эпиднадзора.
16. У детей, получающих антибиотики по наличию факторов риска или клинических

признаков возможного сепсиса, следует:

1. проводить контроль уровня С-реактивного белка через 18–24 часа после начала антибактериальной терапии;
2. рассмотреть возможность проведения люмбальной пункции для получения образца спинномозговой жидкости при условии, что это не было сделано при поступлении и является безопасным, а также если**:**

* у ребенка при бактериологическом исследовании крови получен положительный результат или
* ребенок не отвечает удовлетворительно на лечение антибиотиками или
* у него имеются клинические симптомы или признаки, указывающие на менингит

1. При бактериологическом подтверждении сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, следует бензилпенициллин заменить на антибиотик, активный в отношении грамотрицательных бактерий (например, цефотаксим).
2. Если состояние ребенка улучшается и результат бактериологического посева крови отрицательный, следует прекратить лечение ампициллином и гентамицином после 5 дней терапии.
3. Если состояние ребенка улучшается при положительном бактериологическом посеве крови, то лечение ампициллином и гентамицином продолжается 10 дней.
4. Если после трех дней лечения ампициллином и гентамицином состояние не улучшилось или ухудшилось, то проводится смена антибиотика согласно выявленного возбудителя и результата теста на чувствительность.
5. Для профилактики грибковой инфекции во время лечения антибиотиками поздних неонатальных инфекций назначается перорально нистатин.
6. Если пероральное введение нистатина невозможно, назначается флуконазол внутривенно.
7. Рутинное применение иммуноглобулина для лечения и профилактики сепсиса новорожденных не рекомендуется.
8. Следует помнить, что, хотя незначительный конъюнктивит встречается часто и имеет доброкачественный характер, гнойные выделения могут свидетельствовать о серьезной инфекции (например, хламидиоз или гонококковая инфекция).
9. У новорожденных детей с гнойными выделениями из глаз срочно берут мазки на микробиологическое исследование методами, позволяющими выявить хламидии и гонококки.
10. При высокой вероятности гонококковой инфекции начинают лечение системного заболевания антибиотиками, ожидая результатов микробиологического исследования мазка.
11. У детей с клиническими признаками пупочной инфекции (гнойные выделения или покраснение пуповинного остатка/пупочной ранки, отек или повышение температуры кожи) выполнить**:**
12. забор крови на бакпосев крови;
13. микроскопию мазка пупочного отделяемого и бакпосев;
14. начать лечение внутривенным введением антибиотиков: флуклоксациллин и гентамицин.
15. Если результаты микробиологического исследования показывают, что инфекция не вызвана грамотрицательной бактерией, введение гентамицина прекратить.
    * 1. **Продолжительность лечения после начала АБТ сепсиса**

1. Решения через 36 часов у новорожденных с РНС и через 48 часов у новорожденных с ПНС (далее 36**/**48 часов) после начала лечения антибиотиками**:**

* У детей, получающих антибиотики по наличию факторов риска или клинических признаков возможного сепсиса, через 36**/**48 часов от начала антибактериальной терапии следует рассмотреть возможность прекращения введения антибиотиков, если:

1. посев крови отрицательный
2. клиническое состояние ребенка удовлетворительное, клинические признаки возможной инфекции отсутствуют;
3. уровни и тенденции концентрации С-реактивного белка, ПКТ и ПСП не превышают нормальные показатели.

**5.3.3 Продолжительность лечения неонатального сепсиса без менингита**

* Детям с положительным посевом крови и детям с отрицательным результатом посева крови, но с наличием факторов риска, свидетельствующих о высоком риске реализации неонатального сепсиса, лечение антибиотиками проводится в течение 7 дней.
* Продолжение лечения антибиотиками более 7 дней может быть рассмотрено, если**:**

1. ребенок еще не полностью выздоровел или
2. целесообразность продолжения обусловлена идентификацией возбудителя при бактериологическом исследовании крови (при необходимости следует обратиться за консультацией к специалисту-микробиологу) или
3. требуется более длительное лечение из-за наличия сопутствующей патологии, такой как некротизирующий энтероколит, остеомиелит или катетер- ассоциированная инфекция, обусловленная постановкой центрального венозного катетера).

* При продолжении антибиотикотерапии более 7 дней, несмотря на отрицательный результат посева крови, следует проводить обследование ребенка не реже одного раза каждые 24 часа. При этом необходимо решить, следует ли прекратить прием антибиотиков, принимая во внимание**:**

1. клинический прогресс и текущее состояние ребенка;
2. уровни и тенденции С-реактивного белка, ПКТ и ПСП

**5.3.4 При подозрении или подтвержденном менингите у детей с ранним и**

**поздним началом сепсиса рекомендуется:**

1. Если ребенок находится в неонатальном отделении и есть подозрение на менингит, но возбудитель неизвестен (например, из-за неинформативности окраски по Граму спинномозговой жидкости), лечение проводится внутривенным введением амоксициллина и цефотаксима.
2. Если установлено (культуральное исследование спинномозговой жидкости), что менингит вызван грамотрицательной инфекцией, следует отменить амоксициллин и проводить лечение только цефотаксимом. [2021 г].
3. Если установлено, что менингит вызван грамположительными бактериями**:**
4. продолжить лечение внутривенным амоксициллином и цефотаксимом, ожидая результатов посева спинномозговой жидкости и
5. обратиться за консультацией к специалисту по микробиологии. [2012 г., изменено в 2021 г.]
6. Если культура спинномозговой жидкости положительна на стрептококк группы B, следует рассмотреть возможность изменения лечения антибиотиками на**:**
   1. бензилпенициллин 50 мг/кг каждые 12 часов, обычно в течение не менее 14 дней и
   2. гентамицин, с начальной дозой 5 мг/кг каждые 36 часов; последующие дозы и интервалы при необходимости корректируются на основании клинической оценки и концентрации гентамицина в крови;
   3. курс лечения 5 дней.
7. Если посев крови или цереброспинальной жидкости положителен на листерии, следует рассмотреть возможность прекращения приема цефотаксима и лечить согласно чувствительности к антибиотикам или амоксициллином и гентамицином.
8. Если бакпосев спинномозговой жидкости выявил грамположительные бактерии, отличные от стрептококков группы В и листерий, следует обратиться за консультацией к специалисту-микробиологу по вопросам лечения.
9. **Таблица 5. Дозы антибиотиков, рекомендуемые** AWMF-Leitlinie 024-008 Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen [2] **при лечении бактериального сепсиса у новорожденных.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Антибиотик** | **Доза в мг** | | | | **Доза в мл** | | | |
| **1-7 день**  **жизни** | **8 и старше**  **день жизни** | | | **1-7 день**  **жизни** | | | **8 и старше**  **день жизни** |
| 1 | **2** | **3** | | | **4** | | | **5** |
| Ампициллин только при менингите  Флакон 0,5- 1,0 | 100 мг/кг  каждые 12 часов | 100 мг/кг  каждые 8 часов | | | 1.0 мл/кг каждые 12  часов | | | 1.0 мл/кг каждые 8  часов |
| Ампициллин при сепсисе  Флакон 0,5-1,0 | 50 мг/кг  каждые 12 часов | 50 мг/кг  каждые 8 часов | | | 0.5 мл/кг каждые 12 часов | | | 0.5 мл/кг каждые 8 часов |
| Амоксициллин при тяжелой инфекции | 50 мг/кг  каждые 12 часов | 50 мг/кг  каждые 6 часов | | |  | | |  |
| Амоксициллин | 25 мг/кг  каждые 8 часов | 25 мг/кг  каждые 8 часов | | |  | | |  |
| Пиперациллин только при менингите | 100 мг/кг  каждые 12 часов | 100 мг/кг  каждые 8 часов | | |  | | |  |
| Пиперациллин при сепсисе | 50 мг/кг  каждые 12 часов | 50 мг/кг  каждые 8 часов | | |  | | |  |
| Нафциллин только при менингите | 50 мг/кг  каждые 12 часов | 50 мг/кг  каждые 8 часов | | |  | | |  |
| Нафциллин при сепсисе | 25 мг/кг  каждые 12 часов | 25 мг/кг  каждые 8 часов | | |  | | |  |
| Оксациллин только при менингите | 50 мг/кг  каждые 12 часов | 50 мг/кг  каждые 8 часов | | |  | | |  |
| Оксациллин | 25 мг/кг  каждые 12 часов | 25 мг/кг  каждые 8 часов | | |  | | |  |
| Бензатин  бензилпенициллин для бессимптомного  ребенка, мать которого не проходила лечение от сифилиса  Флакон 0,5-1,0 | 75 мг/кг  (100000  единиц/кг) в единичной дозе | 75 мг/кг  (100000  единиц/кг) в единичной дозе | | | 0.2 мл/кг в единичной дозе | | | 0.2 мл/кг в единичной дозе |
| Бензатин  бензилпенициллин для врожденного сифилиса без поражения ЦНС Флакон 0,5-1,0 | 75 мг/кг  (100000  единиц/кг) один раз ежедневно | 75 мг/кг  (100000  единиц/кг) один раз ежедневно | | | 0.2 мл/кг один раз ежедневно | | | 0.2 мл/кг один раз ежедневно |
| Бензилпенициллин для врожденного сифилиса без поражения ЦНС Флакон 0,5-1,0 | 30 мг/кг  (50000  единиц/кг) один раз ежедневно | 30 мг/кг  (50000  единиц/кг) один раз ежедневно | | | 0.25 мл/кг один раз ежедневно | | | 0.25 мл/кг один раз ежедневно |
| Бензилпенициллин для врожденного сифилиса  с поражением ЦНС | 30 мг/кг  (50000  единиц/кг)  каждые 12  часов | 30 мг/кг  (50000  единиц/кг)  каждые 12  часов | | | 0.25 мл/кг каждые 12  часов | | | 0.25 мл/кг каждые 12  часов |
| Цефатоксим только при менингита  Флакон 0,5 | 50 мг/кг  каждые 8 часов | 50 мг/к г  каждые 6 часов | | | 0.5 мл/кг каждые 8  часов | | | 0.5 мл/кг каждые 6  часов |
| Цефатоксим для сепсиса  Флакон 0,5 | 50 мг/кг  каждые 12 часов | 50 мг/кг  каждые 8 часов | | | 0.5 мл/кг  каждые 12 часов | | | 0.5 мл/кг  каждые 8 часов |
| Эритромицин Флакон 0,25 | 12,5мг/кг  каждые 6 часов | 12,5мг/кг  каждые 6 часов | | | 0,5 мл/кг  каждые 6 часов | | | 0,5 мл/кг  каждые 6 часов |
| Гентамицин  Ампула по 2 мл- | Менее 2 кг.: | | | | Менее 2 кг.: | | | |
| 4 мг/кг один раз  ежедневно | | | 7,5 мг/кг один раз в день ИЛИ 3,5 мг/кг каждые 12 часов | 0,4 мл/кг один раз в день | один раз в день 0,75 мг/кг один раз в день ИЛИ 0,35 мг/кг  каждые 12 часов | | |
| 2 кг и более: | | | | 2 кг и более: | | | |
|
| 5 мг/кг один раз  ежедневно | | 7,5 мг/кг один раз в  день ИЛИ 3,5 мг/кг каждые 12 часов | | 0,5 мл/кг один раз в день | | 0,75 мг/кг один раз в день ИЛИ 0,35 мг/кг  каждые 12 ч  часов | |
| Прокаин  бензилпенициллин для врожденного сифилиса без поражения ЦНС Флакон 0,5 | 100 мг/кг  (100000  единиц/кг) один раз в день | 100 мг/кг  (100000  единиц/кг) один раз в день | | | 0.5 мл/кг один раз в день | | | 0.5 мл/кг один раз в день |
| Прокаин  бензилпенициллин для бессимптомного  ребенка, мать которого не получала лечения от сифилиса  Флакон 0,5 | 100 мг/кг  (100000  единиц/кг) однократно | 100 мг/кг  (100000  единиц/кг) однократно | | | 0.5 мл/кг однократно | | | 0.5 мл/кг однократно |

# При подборе антибактериальных препаратов необходимо также ориентироваться на последнюю редакцию «Neofax».

# 5.4 Общие принципы организации помощи новорожденному с сепсисом:

* **Обеспечение суточной потребности в жидкости** согласно массе тела и возраста ребенка, используя стандартные растворы для парентерального питания новорожденных и недоношенных или индивидуально смешанные растворы (10% - 100,0 Аминовен инфант», 20% - 100,0 липидов «Виталипид» и другие. См. КП «Парентеральное питание»).
* **Респираторная поддержка** (CPAP, ИВЛ, ВЧ ИВЛ, см соответствующие КП).
* **Коррекция электролитных нарушений** – электролитов (калия, натрия, хлоридов, кальция).
* **Инотропная поддержка:** дофамин, добутамин, адреналин, норадреналин, вазопрессин.
* **Коррекция нарушений гемостаза**: СЗП, витамин К1
* **Медикаментозное и немедикаментозное обезболивание по показаниям**
* **Симптоматическая терапия**.

# 5.5 Хирургическое вмешательство:

**При осложнении НЭК:** наличие клинической и рентгенологической картины перфорации кишечника, отека и гиперемии передней брюшной стенки, «неподвижная» петля кишки на серии рентгенограмм, выраженная тромбоцитопения, метаболический ацидоз – перевод в хирургическое отделение.

**При осложнении и развитии пневмоторакса:** пункция плевральной полости и постановка активного аспиратора (дренаж по Бюлау).

# 5.6. Профилактические мероприятия:

**Первичная профилактика:**

* Профилактика инфекций, связанных с медицинской помощью (ИСМП) путем:
* строгого соблюдения всех положений инфекционного контроля, в частности, обработка рук до и после контакта с больным, при необходимости ― изоляция, использование одноразовых ИМН.
* Профилактическое ведение антибиотиков матерям в родах при наличии показаний.
* Минимальное использование инвазивных манипуляций.
* Уменьшение продолжительности использованния внутрисосудистых катетеров.
* Тщательное соблюдение асептики при подготовке растворов для внутрисосудистого введения.
* Ранний переход на полное энтеральное питание материнским грудным молоком.
* Обучение персонала и проверка его знаний положений инфекционного контроля.
* Обучение матерей обработке рук при уходе за ребенком.
* Привлечение матери к уходу за ребенком с соблюдением правил гигиены.
* Постоянный мониторинг больничных инфекций в отделении.
* Использование стандартизированного препарата для парентерального питания. Стандартизированные препараты для ПП готовы к немедленному использованию, обеспечивают лучший прирост веса и развитие, способствуют снижению риска возникновения внутри госпитальных инфекций, снижению риска врачебных ошибок и ошибок при смешивании препаратов. ESPGHAN, ESPEN, ESPR и CSPEN на основе достижения обновленного консенсуса в 2018 году, настоятельно рекомендуют в целом использовать стандартные смеси для ПП для большинства новорожденных и детей, в том числе и для недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. (Neonatal parenteral nutrition (NG154). © NICE 2020). В Казахстане прошли регистрацию стандартизированные препараты для недоношенных Numeta G13 и для доношенных (Numeta G16) новорожденных.
* Обеспечение контакта «кожа-к-коже» и метода кенгуру с соблюдением правил

гигиены.

# Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

* исчезновение симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей;
* отсутствие осложнений;
* проведение 1 курса антибактериальной терапии;
* минимальное пребывание новорожденного в отделении реанимации и интенсивной терапии.

**5.8. Критерии выписки новорожденного:**

* стабильная температура тела (36,5 – 37,5⁰С), хорошо сосет, прибавляет в весе, признаки заболевания отсутствуют, результаты лабораторных исследований в пределах нормы.
* После выписки ― реабилитация в течение 1 года под наблюдением участкового педиатра, врача общей практики, фельдшера, медицинской сестры с соблюдением протокола «Уход за здоровым новорожденным ребенком».

**6.ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

* 1. **Список разработчиков протокола**: эксперты проектной группы
  2. **Указание на отсутствие конфликта интересов**: отсутствует

# Рецензенты:

* 1. **Указание условий пересмотра протокола**: Пересмотр протокола через 3 года при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

# Список использованной литературы:

1. Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство 4-е изд., доп. и перераб. 2017. Издательство: МИА. 408 с.
2. AWMF-Leitlinie 024-008 Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen, 31. 01. 2019, vidit 14.08.2020.
3. Polin RA and the Committee on Fetus and Newborn: Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 129:1006-1015, 2012. doi: 10.1542/peds.2012-0541
4. Brady MT, Polin RA: Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. Pediatrics 132:166-8, 2013. doi: 10.1542/peds.2013-1310.
5. Heath Neonatal sepsis: an international perspective Archives of Disease in Childhood and Neonatal Edition. S. Vergnano. 2005; 90: F 220-FF22
6. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100: F257-63.
7. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. Pediatrics 2014;133:992-8.
8. Caffrey Osvald E, Prentice P. NICU clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014; 99:98-100.
9. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al: Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis. BMC Infect Dis 17(1):302, 2017. doi: 10.1186/s12879-017-2396-7.
10. Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al: C-reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: A secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study. Clin Infect Dis 73(2):e383 e390, 2021. doi: 10.1093/cid/ciaa876
11. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al: Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. Pediatrics 133(1):30–36, 2014. doi: 10.1542/peds. 2013-1689. Clarification and additional information. Pediatrics 134(1):193, 2014
12. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, et al: Management of infants at risk for group B streptococcal disease. Pediatrics 144(2):e20191881, 2019. doi: 1021542/peds. 2019-1881.
13. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 29:1(1):CD001239.
14. NICU Guideline. Neonatal parenteral nutrition NICE guideline Published: 26 February 2020 [www.nice.org.uk/guidance/ng154](http://www.nice.org.uk/guidance/ng154)
15. Riskin A et al. The ESPGHAN / ESPEN / ESPR / CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition ESPGHAN/ESPEN/ESPR Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition, Clinical Nutrition (2018)