

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 616-053.31-08-039.35-085.33-07

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ
І ЛІКУВАННЯ СЕПСИСУ
В НОВОНАРОДЖЕНИХ****Д.О.Добрянський**Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького
(м.Львів, Україна)**Ключові слова:** неонатальний сепсис, діагностика, лікування, антибіотикотерапія, імунотерапія.**Резюме.** Неонатальний сепсис залишається важливою причиною захворюваності та смертності новонароджених у всіх країнах світу, однак його діагностика утруднюється неспецифічністю клінічної картини і недостатньою точністю більшості додаткових методів обстеження. Сучасний діагноз сепсису ґрунтується на результатах бактеріологічного дослідження крові і ліквору, а тому впровадження відповідних методик у вітчизняну клінічну практику є нагально необхідним. Небактеріологічні діагностичні тести, насамперед, кількісне визначення вмісту С-реактивного білка у сироватці крові, є корисним для ідентифікації дітей з низьким ризиком інфікування. Основною умовою ефективного лікування новонароджених із сепсисом є своєчасно призначена раціональна антибіотикотерапія, що враховує епідеміологію захворювання. Імунотерапія з використанням полівалентного внутрішньовенного імуноглобуліну і/або пентоксифіліну може зменшувати смертність і покращувати якість виживання у групі дітей з терміном гестації 26-29 тиж. Важливим резервом зменшення летальності у випадках неонатального сепсису є своєчасна діагностика й інтенсивна терапія шоку.

Незважаючи на відносно невелику загальну частоту випадків лабораторно підтвердженого раннього неонатального сепсису (близько 1 випадку на 1000 народжених живими у розвинутих країнах [1] і близько 3 випадків на 1000 народжених живими у лікарнях країн, що розвиваються [2]), системні бактеріальні інфекції залишаються вагомою причиною захворюваності і смертності новонароджених [3], а септицемія з доведеною бактеріємією посідає перше місце у загальній структурі нозокоміальних інфекцій новонароджених усіх вагових груп [4, 5]. В одному з останніх масштабних досліджень, яке включало 9575 немовлят з екстремально малою масою тіла при народженні і терміном гестації 22-28 тиж, частота пізнього сепсису становила 36% [6].

Системні бактеріальні інфекції є незалежним чинником ризику негативних віддалених наслідків у глибоконеодоношених немовлят. Так, для дітей з дуже малою масою тіла при народженні і раннім сепсисом в анамнезі, порівняно з неінфікованими немовлятами, існує значно вища ймовірність виникнення важких внутрішньошлункових крововиливів або перивентрикулярної лейкомаляції (співвідно-

шення шансів (OR) – 3,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) – 1,9-5,5) і бронхолегеневої дисплазії (OR – 2,4; 95% ДІ – 1,2-4,7) [7]. За підсумками проспективного спостереження за когортою із 6093 немовлят з екстремально малою масою тіла при народженні у мережі провідних університетських лікарень США у 65% дітей, які вижили і мали принаймні 1 епізод бактеріальної інфекції в анамнезі, у скоригованому віці 18-22 міс значно частіше виявляли важкі неврологічні наслідки, включаючи ДЦП (OR – 1,4; 95% ДІ – 1,1-1,8), порушення функції зору (OR – 1,7; 95% ДІ – 1,3-2,2), порушення розумового (OR – 1,3; 95% ДІ – 1,1-1,6) і психомоторного (OR – 1,5; 95% ДІ – 1,2-1,9) розвитку, а також окружність голови менше 10 перцентилів (OR – 1,5; 95% ДІ – 1,2-1,7) [8].

Ефективність лікування неонатальних бактеріальних інфекцій (насамперед, сепсису) найбільшою мірою залежить від своєчасності визначення кожного випадку потенційного інфікування і невідкладного призначення, у разі потреби, адекватної антибактеріальної терапії. Однак, рання діагностика перинатального інфікування в новонароджених часто є проблематичною через відсутність специфіч-

них клінічних ознак, безсимптомний перебіг ранніх стадій патологічного процесу і низьку діагностичну цінність позитивних результатів додаткових методів обстеження [9, 10, 11]. Це перш за все стосується випадків клінічної підозри на ранній неонатальний сепсис, клінічні ознаки якого можуть з'явитися в перші 72 години після народження. Саме тому в багатьох розвинутих країнах діагноз «виключити сепсис» залишається найпоширенішим виписним діагнозом у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Наприклад, у США, де за рік народжуються, у середньому, 4 млн. немовлят, приблизно 600000 новонароджених (15%) щорічно принаймні одноразово додатково обстежують, щоб виключити сепсис, а близько 400000 дітей (10%) призначають антибіотики [12]. У вітчизняних умовах недостатньо контрольована і необґрунтовано тривала антибіотикотерапія, на жаль, стала стандартом надання медичної допомоги новонародженим у спеціалізованих неонатологічних відділеннях. Внаслідок багаторічних непересічних зусиль санітарно-епідеміологічної служби радянського зразка, спрямованих на формальну «ліквідацію» внутрішньолікарняних інфекцій, більшість лікарів втратили мотивацію до реальної об'єктивної діагностики пізніх бактеріальних інфекційних захворювань у недоношених і хворих новонароджених. Цьому також сприяли і сприяють відсутні можливості сучасної лабораторної верифікації інфекцій у переважній більшості лікарень, а також можливість призначати будь-які антибіотики. Як наслідок, на сьогодні в Україні не лише залишається невідомою ситуація з поширенням особливо небезпечних антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, а і відсутні об'єктивні дані про епідеміологію неонатальних бактеріальних інфекцій, що утруднює розробку обґрунтованих рекомендацій щодо емпіричної антибіотикотерапії. За таких умов проблема нозокоміальних інфекцій, які у даний час називають «інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги» [4], взагалі нівелюється, хоча, насправді, вона є ключовим індикатором у визначенні якості і безпеки сучасної неонатологічної допомоги. За підсумками одного з досліджень додаткові річні видатки, пов'язані з лікуванням лише пізньої бактеріємії й тільки у групі новонароджених масою тіла від 500 до 1499 г у США, становили 100 мільйонів доларів у цінах 1999 р. [13].

Окрім відомого негативного впливу на

селекцію антибіотикорезистентних штамів, призначення антибіотиків широкого спектру дії новонародженим (зокрема, цефалоспоринів третьої генерації) асоціюється з підвищеним ризиком смерті [14, 15], а тривала антибіотикотерапія може підвищувати ймовірність розвитку некротизуючого ентероколіту, смерті і пізнього сепсису [16, 17]. Враховуючи зазначені особливості, проблема діагностики і лікування найважливішої клінічної форми бактеріальної інфекції у новонароджених, неонатального сепсису, є надзвичайно актуальною для вітчизняної клінічної практики.

Неонатальний сепсис визначають як бактеріємію в поєднанні з гемодинамічними порушеннями й системними ознаками інфекції [18]. Крім того, існує поняття клінічного сепсису (тобто сепсису з негативною культурою крові або без визначення такої культури), яке в розвинутих країнах, окрім клінічних даних, передбачає використання результатів додаткового лабораторного обстеження, а в регіонах з обмеженими можливостями повністю ґрунтується на клінічних симптомах, до яких типово відносять пригнічення або підвищену збудливість, проблеми з ентеральним годуванням, блювання, жовтяницю, дихальні розлади, апное, порушення терморегуляції тощо [2,9,18].

Неонатальний сепсис класифікують як ранній і пізній залежно від віку дитини на момент появи ознак інфекції. Так, у випадку раннього сепсису такі ознаки з'являються в перші 3 дні (72 год.) життя дитини, а у випадку пізнього – після 72 год. [18]. У глибоко-недоношених дітей пізній сепсис може розвиватись після 28-го дня життя, який формально визначає закінчення неонатального періоду [2]. Розвиток раннього сепсису пов'язують переважно з інвазією бактерій материнського організму, а виникнення пізнього – з інфікуванням новонародженої дитини у лікарняному середовищі («інфекція, пов'язана з наданням медичної допомоги»). Таким чином ранній і пізній сепсис відрізняються за своєю епідеміологією (різні збудники і чинники ризику), особливостями клінічного перебігу і прогнозом. Відповідно епідеміологічні особливості визначають різні підходи до призначення антибактеріальної терапії.

Діагностика. Одним з найпроблемніших аспектів надання медичної допомоги новонародженим є встановлення діагнозу раннього неонатального сепсису і визначення категорій потенційно інфікованих немовлят, які потребують призначення антибіотиків і/або додат-

кового обстеження.

Чимало захворювань неонатального періоду, включаючи асфіксію, респіраторний дистрес-синдром і природжені вади серця, характеризуються тими ж клінічними симптомами, що і сепсис. Хоча відсутність відхилень від норми за підсумками повного об'єктивного обстеження новонародженого виключає наявність сепсису, бактеріємія може виникати за відсутності будь-яких клінічних ознак [19]. Крім того, інтранатально інфікована дитина не матиме клінічних симптомів інфекції в перші години життя, що визначає потребу не лише рутинної правильної оцінки наявних факторів ризику, а і використання інформативних додаткових методів обстеження [10]. Водночас, доступні лабораторні діагностичні тести є корисними переважно не для підтвердження інфекції, а для визначення можливос-

ті припинити антибіотикотерапію у дитини, яка не є інфікованою, незважаючи на наявність інфекційних чинників ризику в анамнезі або неспецифічних клінічних симптомів [20].

Чинники ризику раннього неонатального сепсису. Класичними вірогідними чинниками ризику раннього сепсису новонароджених вважають передчасне народження, колонізацію матері стрептококами групи В, тривалість безводного періоду понад 18 год., а також ознаки інтраамніальної інфекції у матері [10]. Експерти Національного інституту клінічної досконалості (NICE, Велика Британія) [9] нещодавно проаналізували наявні наукові дані і запропонували новий підхід до прогнозування ймовірності виникнення раннього сепсису в новонароджених з використанням чинників ризику (табл. 1) і потенційних клінічних ознак інфекції (табл. 2).

Таблиця 1

Вірогідні чинники ризику раннього неонатального сепсису [9]

1. Інвазійна інфекція, спричинена стрептококом групи В (СГВ), у попередньо народженої дитини
2. Колонізація матері СГВ, бактеріурія або інфекція, спричинені цим мікроорганізмом під час теперішньої вагітності
3. Допологовий розрив оболонок
4. Самовільні передчасні пологи (< 37 тиж)
5. Безводний період довше 18 год у випадку передчасних пологів
6. Температура тіла матері під час пологів > 38°C або доведений/можливий хоріоамніоніт
7. Лікування матері антибіотиками парентерально з приводу доведеної або можливої інвазійної бактеріальної інфекції (наприклад, септицемії) під час пологів або протягом 24 год до або після пологів (не стосується інтранатальної антибіотикопрофілактики)*
8. Імовірна або підтверджена інфекція в іншій дитини від багатоплідної вагітності*

Примітка. * - зазначено «сигнальну» ознаку (див. далі).

Таблиця 2

Клінічні індикатори можливої ранньої неонатальної інфекції [9]

1. Порушена поведінка або реакції
2. Порушений м'язовий тонус
3. Проблеми з годуванням (наприклад, відмова)
4. Знижена толерантність до ентерального харчування, включаючи блювання, збільшений об'єм шлункового аспірату і здуття живота
5. Порушення серцевого ритму (бради- або тахікардія)
6. Дихальні розлади
7. **Поява дихальних розладів пізніше 4 год після народження***
8. Гіпоксія (наприклад, ціаноз або знижений рівень кисневої сатурації)*
9. Жовтяниця в перші 24 год після народження
10. Апноє
11. Симптоми неонатальної енцефалопатії
12. **Судоми***
13. Потреба реанімації після народження
14. Потреба ШВЛ у недоношеної дитини
15. **Потреба ШВЛ у доношеної дитини***
16. Сійка легенева гіпертензія
17. Температурна нестабільність (< 36°C або > 38°C), яку не можна пояснити дією чинників середовища
18. **Ознаки шоку** (подовжений час наповнення капілярів, артеріальна гіпотензія)*
19. Значні кровотеча, тромбоцитопенія або порушення коагуляції без очевидних причин
20. Сійка олігурія довше 24 год після народження
21. Порушений гомеостаз глюкози (гіпоглікемія або гіперглікемія)
22. Метаболічний ацидоз (дефіцит основ ≥ 10 ммоль/л)
23. Ознаки локальної інфекції (наприклад, шкіри або очей)

Примітка. * - зазначено «сигнальну» ознаку (пояснення у тексті).

Чинники ризику пізнього неонатального сепсису. На додаток до передчасного народження, чинниками ризику інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, є тривала госпіталізація, використання інвазивних діагностичних або лікувальних заходів, лікування з використанням антибіотиків широкого спектру дії або тривалої антибактеріальної терапії, парентеральне і/або штучне харчування, недостатнє забезпечення персоналом, «переповнення» відділення, призначення стероїдів або блокаторів рецепторів гістаміну (H2), важкий загальний стан дитини, недотримання вимог інфекційного контролю тощо [4].

Діагностичні тести (табл. 3)

Мікробіологічні дослідження. Посів крові на стерильність (культура крові) є золотим стандартом діагностики, який у сучасному його варіанті, на жаль, переважно недоступний вітчизняним неонатологам. Сучасні технології бактеріологічних досліджень передбачають ідентифікацію аеробних й анаеробних мікроорганізмів і забезпечують отримання результату протягом 36 год. [9]. За будь-яких умов для дослідження потрібно набирати щонайменше 1 мл крові (у кожен із флаконів – «аеробний» і «анаеробний»), оскільки менша кількість не забезпечить достовірної діагностики [21]. Взяти кров на бактеріологічне дослідження потрібно до призначення антибіотиків.

Посів ліквору на стерильність (культура ліквору) потрібний, щоби діагностувати менінгіт. Оскільки менінгіт виявляють у близько 25% новонароджених з бактеріємією, а майже 40% немовлят з менінгітом не мають лабораторно підтвердженої бактеріємії [22, 23], люмбальну пункцію рекомендують всім новонародженим з бактеріємією, явними клініко-лабораторними ознаками сепсису (зокрема, якщо вміст С-реактивного білка [СРБ] у крові ≥ 10 мг/л) або можливими симптомами менінгіту (судоми, напруження великого тім'ячка, поза із закинутою назад головою), а також з погіршенням стану, незважаючи на призначення антибіотикотерапії [9,10,21]. Взяти ліквор на бактеріологічне дослідження також важливо до призначення антибіотиків, однак, затримка з виконанням цього обстеження з будь-яких причин не повинна впливати на своєчасність початку антибіотикотерапії (не пізніше 1 год. від моменту вирішення щодо необхідності такої терапії). Якщо антибіотик уведено, забір ліквору на бактеріологічне дослідження слід зробити якомога скоріше після

цього [9].

Посів сечі рекомендується лише у комплексі обстеження на пізній сепсис, особливо, у разі підозри на грибкову інфекцію [10,21].

Інші мікробіологічні дослідження. Бактеріоскопія і посиви гнійних виділень з кон'юнктив, залишку пуповини, пустул або інших шкірних елементів дозволяють ідентифікувати збудника й оптимізувати антибактеріальну терапію. Натомість, культури трахеального аспірату, шлункового вмісту, а також мазків зі шкіри, слизових оболонок, вушного каналу (за відсутності ознак локальної інфекції) тощо мають низьку діагностичну цінність, переважно відображають колонізацію, а тому рутинно не рекомендуються [9,10,21].

Інші лабораторні дослідження. Незважаючи на багаторічні пошуки лабораторних маркерів неонатального сепсису і рутинне використання окремих тестів (табл. 3), жоден лабораторний показник або їх комбінація, на відміну від бактеріологічних досліджень, не можуть з достатнім ступенем вірогідності підтвердити наявність сепсису в новонародженого [9]. Наприклад, експерти NICE зробили висновок, що недоцільно призначати загальний аналіз крові лише для «діагностики» раннього неонатального сепсису, оскільки за наявності такої рекомендації значну кількість новонароджених доведеться обстежувати додатково, чимало з них матимуть хибно-позитивний результат аналізу (нейтропенія, збільшений лейкоцитарний індекс тощо) і без потреби отримуватимуть антибіотики [9].

Лише кількісне визначення вмісту СРБ в момент призначення антибіотиків і в динаміці, через 18-24 год., може вважатись обґрунтованим з урахуванням існуючих даних [9]. Водночас, основне значення для діагностики неонатального сепсису і прийняття клінічних рішень мають клінічні та мікробіологічні дані. Пізні інфекції новонароджених рідко бувають безсимптомними і для додаткового підтвердження вимагають стандартної бактеріологічної діагностики (див. вище), включаючи посів сечі, а також загальний аналіз крові (ЗАК) і визначення вмісту СРБ у сироватці крові [21].

З розвитком пізнього сепсису типово пов'язують збільшення або зменшення загальної кількості лейкоцитів, збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, а також лейкоцитарного індексу [24]. Проте, жоден показник в окремому ЗАК не має достатньої чутливості, щоб вірогідно виключити наявність пізнього або раннього сепсису в ново-

народжених [24,25]. Лейкоцитарний індекс є найбільш чутливим індикатором наявного сепсису, однак нормальне його значення має значно вищу прогностичну цінність (99%),

ніж відхилення від норми (25%), а близько 50% новонароджених з підвищеним індексом можуть бути не інфікованими [21].

Лікувальна тактика. Більшості новонаро-

Таблиця 3

Лабораторна діагностика неонатального сепсису*

| Дослідження/ Показання | Параметр | Коментарі | Значення для діагностики неонатального сепсису |
|--|--|---|---|
| Культура крові/ Призначення антибіотиків | Стерильність | До призначення антибіотиків. Потрібно > 1 мл крові. | Золотий стандарт діагностики сепсису |
| Культура ліквору /див. у тексті | Стерильність | До призначення антибіотиків (бажано) | Діагностика менінгіту, оптимізація антибактеріальної терапії |
| Культура сечі / Клінічна підозра на сепсис | Стерильність | Після 72 год життя | Не рекомендується для раннього сепсису; потенціальна користь у діагностиці пізнього сепсису |
| Загальний аналіз крові / Клінічна підозра на сепсис (суперечливо у випадку раннього сепсису з урахуванням рекомендацій NICE [9]) | Кількість лейкоцитів, нейтрофілів, лейкоцитарний індекс Кількість тромбоцитів | Після 12 год життя Враховувати гестаційний вік, метод народження, вік на момент дослідження, походження крові, наявність прееклампсії, асфіксії або гемолітичної хвороби Тромбоцитопенія є пізньою ознакою інфекції | Нейтропенія має більше діагностичне значення, ніж лейкоцитоз Найбільш значна асоціація з грибковою інфекцією |
| Аналіз ліквору – здійснюється одночасно з отриманням культури ліквору | Лейкоцити Білок Глюкоза | Нормальна кількість у неінфікованих новонароджених незалежно від гестаційного віку: середнє значення 3-10 клітин/мм ³ , верхня межа – 14-20 клітин/мм ³ . Доношені < 1,0-1,59 г/л; недоношені < 2,09 г/л 70-80% від рівня у крові | Не дозволяє прогнозувати наявність бактеріологічно доведеного менінгіту. Кількість лейкоцитів може бути нормальною, незважаючи на наявність бактеріологічно доведеного менінгіту. Підвищення концентрації білка і зменшення вмісту глюкози є характерним для бактеріального менінгіту. |
| Біохімічні показники/ Після призначення антибіотиків і в динаміці, через 18-24 год (ранній сепсис). Відміна антибіотиків (пізній сепсис) | СРБ Прокальци-тонін | 8-24 год після ініціації інфекційного процесу. 2-12 год після ініціації інфекційного процесу. Визначення рутинно не рекомендується. | Добра прогностична цінність негативного результату Краща чутливість, проте гірша специфічність, ніж у СРБ |

джених з імовірним інфікуванням або сепсисом (наявні клінічні симптоми або інфекційні чинники ризику в анамнезі матері) призначають емпіричну антибактеріальну терапію і/або додаткове обстеження. Якщо відсутні епідеміологічні або клінічні показання до призначення цефалоспоринової або карбапенему, для емпіричного лікування раннього сепсису стандартно рекомендуються напівсинтетичний пеніцилін у комбінації з аміноглікозидом (табл. 4). Емпіричне використання цефалоспоринів є небажаним через високий ризик

формування резистентності або розвитку кандидозу, однак, цефалоспорини показані, якщо є підозра на грам-негативний менінгіт. У такому випадку доцільно уникати призначення цефтріаксону, оскільки останній сприяє підвищенню рівня вільного білірубину в сироватці крові і може збільшувати ризик виникнення ядерної жовтяниці [21]. За наявності відповідних показань у вітчизняних умовах теоретично обґрунтованою є доцільність використання препаратів цефалоспоринів, які ефективно діють на синьогнійну паличку.

Таблиця 4

Лікування неонатального сепсису [21, 26]

| Захворювання | Лікування | Коментарі |
|---|---|---|
| Емпірична антибіотикотерапія | | |
| Ранній сепсис | Напівсинтетичний пеніцилін + аміноглікозид: 10 днів для бактеріємії; 14-21 днів для менінгіту; 21-28 днів для ускладненого перебігу інфекції | Призначати цефалоспорин 3 генерації або карбапенем (в комбінації з напівсинтетичним пеніциліном) у випадку менінгіту. Використовувати специфічний препарат у разі виділення збудника і визначення його чутливості. Передбачити потребу припинити антибіотикотерапію, якщо клінічні симптоми інфекції відсутні і результати додаткового обстеження нормальні. |
| Пізній сепсис | Глікопептид (напр., ванкоміцин) + аміноглікозид: тривалість лікування залежить від збудника і локалізації ураження | Альтернативу глікопептиду визначають на підставі місцевих епідеміологічних даних й особливостей клінічного перебігу інфекції. Комбінація з використанням аміноглікозиду має переваги через менший ризик формування резистентності. Передбачити доцільність використання цефалоспору за наявності менінгіту. Мати на увазі потребу призначити карбапенем, якщо дитина нещодавно отримувала цефалоспорин 3 генерації. Призначати протигрибкові препарати профілактично (внутрішньовенно) дітям з масою тіла < 1500 г. Використовувати специфічний препарат у разі виділення збудника і визначення його чутливості. Передбачити потребу припинити антибіотикотерапію, якщо клінічні симптоми інфекції відсутні і результати додаткового обстеження нормальні. |
| Імунотерапія | | |
| Внутрішньовенний полівалентний імуноглобулін G (VI) | 500 мг/кг внутрішньовенно протягом 4-6 год або згідно з рекомендаціями виробника. Підсилює опсонізацію, цитотоксичність, активність комплекменту, покращує функцію нейтрофілів. Імуномодуюча дія: блокування цитокінового каскаду, системи IL-1 і комплемент-опосередкованого запалення, блокування і модуляція експресії Fc-рецепторів фагоцитів, цитопротекторний анти-ФНП-α ефект, регуляція диференціювання В-лімфоцитів, продукції імуноглобулінів і CD8-опосередкованої функції Т-лімфоцитів [26]. | Відповідно до загального висновку масштабного міжнародного дослідження, у яке було залучено 3493 новонароджених дітей різного гестаційного віку масою тіла менше 1500 г у 9 розвинутих країнах, «призначення VI не впливає на результати лікування сепсису у новонароджених» []. Проте, якщо у цьому дослідженні окремо оцінити результати лікування підгрупи немовлят з терміном гестації 26-29 тиж (1493 дитини), то лікування з використанням VI вірогідно зменшувало ризик смерті або важкої інвалідності до досягнення віку 2 років (відносний ризик [BP] – 0,86; 95% ДІ: 0,76-0,98; кількість пацієнтів, яких потрібно лікувати, щоб отримати 1 позитивний результат (NNT), – 18 [9-132]; p<0,05) (табл. 5). Водночас, такого ефекту не було у найбільш незрілих дітей (< 26 тиж) і немовлят з терміном гестації ≥ 30 тиж (BP – 1,09 [0,92-1,3] і 1,12 [0,9-1,41] відповідно). Наведені значення BP вказують на те, що у підгрупах немовлят з таким терміном гестації, яким вводили VI, частіше виявляли негативні наслідки, хоча відмінність і не була вірогідною (табл. 5). |
| Переливання гранулоцитарної маси | Збільшення кількості нейтрофілів і покращення їх функції. | Систематичний огляд 3 клінічних досліджень [28] не виявив відмінностей у показниках летальності: потрібно більше доказів ефективності. |
| Рекомбінантні G-CSF і G-MSF | Уведення підвищує кількість і стимулює функцію нейтрофілів, однак не запобігає виникненню інфекцій і не зменшує інфекційну летальність. | За висновком авторів систематичного огляду бібліотеки Кокрейн наявних доказів недостатньо, щоб рекомендувати клінічне застосування рекомбінантних гранулоцитарних факторів ні з метою профілактики, ні для лікування інфекцій у новонароджених [29]. |
| Пентоксифілін | Внутрішньовенно 5 мг/кг/ год за 6 год протягом 5 послідовних днів. Дериват ксантину, інгібітор фосфодіестерази, стимулює аденілілциклазу й цАМФ, зменшує концентрацію ФНП-α, покращує пасаж нейтрофілів у судинах, має проти-запальні властивості | За даними 2 клінічних рандомізованих досліджень призначення покращує виживання глибоконедоношених новонароджених з пізнім сепсисом (BP – 0,14; 95% ДІ: 0,03 - 0,76; NNT – 6; 95% ДІ: 4-25): потрібно більше досліджень ефективності [30]. |

Відповідно до рекомендацій NICE рішення щодо призначення антибактеріальної терапії новонародженому з підозрою на ранню інфекцію приймають на підставі даних, наведених у табл. 1 і 2 [9]. За наявності будь-якої «сигнальної» ознаки або поєднання щонайменше 2 «несигнальних» ознак, потрібно додатково обстежувати дитину (посів крові на стерильність, визначення вмісту СРБ у крові, люмбальна пункція, посів і дослідження ліквору за наявності показань) і розпочинати антибактеріальну терапію (табл. 4). Важливо не відкладати уведення антибіотиків до моменту отримання результатів додаткового обстеження.

У немовлят з одним чинником ризику в анамнезі (табл. 1) або лише однією об'єктивною ознакою (табл. 2) за відсутності «сигнальних» ознак можливим є спостереження за динамікою стану протягом 12 год. без призначення антибіотиків. Об'єктивні огляди такої дитини з особливою увагою до стану життєво важливих функцій здійснюють двічі протягом перших 2 год. і кожні 2 год. у наступні 10 год. У разі появи додаткових клінічних симптомів призначають додаткове обстеження й антибіотикотерапію. Антибіотик завжди потрібно увести не пізніше 1 год. після прийняття позитивного рішення щодо лікування новонародженого [9].

Після початку антибактеріальної терапії повторюють визначення вмісту СРБ у сироватці крові через 18-24 год. Передбачають потребу посіву і дослідження ліквору у дітей, яким ще не робили люмбальної пункції, якщо концентрація СРБ ≥ 10 мг/л або культура крові позитивна, або стан погіршується, незважаючи на лікування антибіотиками. Якщо кров у новонародженого стерильна, клінічна підозра на інфекцію не була значною, об'єктивний стан дитини стабілізувався, клінічних ознак імовірної інфекції немає і рівень СРБ < 10 мг/л або з явною позитивною динамікою, слід припинити антибіотикотерапію у межах 36-72 год [9,10]. Виписка можлива через 24 год. після відміни антибіотиків за умови стабільного стану дитини [31].

Якщо стан дитини клінічно погіршується протягом 72 год. початкової антибіотикотерапії, потрібно замінити напівсинтетичний пеніцилін на цефалоспорин або карбапенем. Після отримання результатів бактеріологічного обстеження (культура крові і/або ліквору) антибіотикотерапію оптимізують, призначаючи специфічний препарат залежно від чутливості виділеного збудника.

Імунотерапія. Оскільки різні імунологічні механізми відіграють важливу роль у розвитку септичного процесу в новонароджених, теоретично привабливою залишається ідея використати додаткові «імунологічні» втручання, щоб запобігти виникненню або покращити результати лікування системних неонатальних інфекцій.

Особливості гуморального імунітету у недоношених новонароджених («фізіологічний» дефіцит імуноглобулінів класу G), а також доведені імуномодулююча дія і здатність екзогенного препарату імуноглобуліну G активувати імунну відповідь (табл. 4), обґрунтують теоретичну доцільність використання відповідних препаратів для профілактики і лікування сепсису новонароджених. До 2010 р. було проведено 10 контрольованих досліджень клінічної ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні бактеріальних інфекцій у дітей < 28 днів життя з порівняно невеликою загальною кількістю пацієнтів ($n=378$). Сумарний аналіз результатів цих досліджень засвідчив істотне зниження летальності у випадках імовірної інфекції на межі статистичної вірогідності (відносний ризик – 0,58; 95% ДІ: 0,38-0,89); NNT – 10; 95% ДІ: 6-33) [], що стало підставою для планування і виконання масштабного міжнародного рандомізованого дослідження із залученням великої кількості пацієнтів, потрібної для остаточного доведення або заперечення клінічної ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні неонатального сепсису. У 113 лікарнях 9 розвинутих країн світу у це дослідження було залучено 3493 дитини різного гестаційного віку з масою тіла менше 1500 г, які отримували антибіотики з приводу клінічної підозри або встановленого діагнозу «сепсис». Порівнювались сумарні показники смертності і частоти значної неповносправності залежно від додаткового лікування внутрішньовенним полівалентним імуноглобуліном, яке розпочинали у віці 3-17 днів (дві інфузії з розрахунку 500 мг/кг з інтервалом 48 год). За підсумками дослідження призначення імуноглобуліну не впливало на зазначений сумарний показник до досягнення немовлятами дворічного віку (39% в обох групах) [27]. Водночас, аналіз результатів лікування підгрупи новонароджених, які народились при терміні гестації 26-29 тиж (1493 дитини), свідчив про статистично вірогідний позитивний ефект призначення внутрішньовенного імуноглобуліну таким дітям (табл. 5). Врахо-

вуючи численні теоретичні механізми імунотропної і протизапальної дії екзогенного імуноглобуліну (табл. 4), його введення може блокувати або зменшувати інтенсивність реакцій запалення, що має важливе значення не лише у зменшенні смертності, а і покращенні якості виживання певної категорії глибоконедоношених дітей [33]. Важливо підкреслити, що зазначений позитивний ефект був відсутнім у підгрупі найбільш незрілих немовлят

(< 26 тиж гестації), що можна пов'язувати з особливостями їхніх імунних функцій, специфікою причин смерті, можливою потребою інших доз, тривалості курсу та ін.

Іншим імунотропним втручанням з доведеною клінічною ефективністю у випадках пізнього неонатального сепсису у глибоконедоношених немовлят є внутрішньовенна інфузія пентоксифіліну (табл. 4).

Натомість, з урахуванням наявних даних

Таблиця 5

Ефективність лікувального призначення внутрішньовенного імуноглобуліну (VI) у підгрупах дітей залежно від гестаційного віку за даними дослідження INIS [27]

| Термін гестації | VI | Плацебо | Відносний ризик смерті або значної неповносправності у віці 2 років (95% ДІ) | p |
|------------------------------------|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| | Кількість випадків смерті або неповносправності / загальна кількість дітей | | | |
| < 26 тиж 26-29 тиж ≥ 30 тиж | 234/427 271/746 183/528 | 197/392 314/747 166/538 | 1,09 (0,92 - 1,30) 0,86 (0,76 - 0,98) 1,12 (0,9 - 1,41) | > 0,05 > 0,05 > 0,05 |

переливання гранулоцитарної маси або призначення рекомбінантних стимулюючих факторів новонародженим зі встановленим діагнозом сепсису не рекомендуються (табл. 4), хоча декілька пілотних досліджень засвідчили, що введення G-CSF і/або G-MSF може підвищувати ефективність антибіотикотерапії у випадках інфекцій, спричинених найбільш патогенними мікроорганізмами [34].

Лікування септичного шоку. Результат надання медичної допомоги новонародженій дитині із сепсисом значною мірою залежить від якості спостереження за динамікою її стану, а також своєчасності діагностики і лікування ускладнень, насамперед, септичного шоку. Сучасний алгоритм інтенсивної терапії септичного шоку у новонароджених наведено на рис. 1 [35].

Терапію важливо розпочати з негайного внутрішньовенного уведення рідини. Ізотонічний розчин натрію хлориду вводять струминно повільно в дозі 10 мл/кг, повторюючи введення у разі неефективності попереднього. Максимальний об'єм рідини під час першої години інтенсивної терапії – до 60 мл/кг. Паралельно налагоджують постійну інфузію 10% розчину глюкози з кальцієм глюконатом. Якщо результати моніторингу свідчать про підвищення артеріального тиску, появу (збільшення) діурезу, то дуже ймовірний гіповолемічний стан, що обґрунтовує продовження інфузійної терапії.

Немовлята з важким шоком, як правило, потребують підтримки гемодинаміки вже на етапі реанімації об'ємом. Хоча допамін може бути препаратом вибору, потрібно враховува-

ти його потенційний негативний вплив на резистентність легеневих судин. З огляду на це, у якості початкової терапії рекомендується комбінація допаміну з добутаміном у дозі від 5 до 10 мкг/кг/хв для обох препаратів. Обидва інотропи вводять шляхом титрування, тобто починають з менших доз і за потреби поступово збільшують їх через 3-5 хв. під контролем клінічних ознак адекватності кровообігу. Якщо ефекту немає, інфузію цих препаратів припиняють і призначають адреналін у дозі 0,3-0,5 мкг/кг/хв. На цьому етапі паралельно рекомендується також інтубація трахеї і ШВЛ з використанням 100% кисню. Потрібно також досягнути помірної алкалізації крові (до рН 7,5) за рахунок уведення розчину натрію гідрокарбонату і якомога скоріше призначити інгаляційний оксид азоту. Глибоконедоношеним дітям з підозрою на септичний шок доцільно призначити 5-денний курс пентоксифіліну.

Якщо в новонародженого визначається анемія з гематокритним числом до 0,4, у подальшому показана трансфузія еритроцитів. Об'єм інфузійної терапії із застосуванням 10% розчину глюкози коригують, визначаючи артеріальний тиск, центральний венозний тиск, стан периферичної циркуляції і КОС крові.

За наявності гіпонатріємії до складу інфузійного розчину додають концентрований розчин натрію хлориду відповідно до потреби. Гіперглікемію коригують уведенням інсуліну. У разі перевантаження рідиною за умови стабільності показників артеріального тиску

використовують фуросемід. Потрібно також продовжувати коригувати гіпоглікемію, гіпокальціємію, забезпечувати адекватну оксигенацію і зігрівання дитини.

У випадку шоку, резистентного до дії катехоламінів (відсутній ефект від інфузії адреналіну), потрібна невідкладна функціональна ехокардіографія (рис. 1). За наявності «холодного» шоку з дисфункцією лівого або правого шлуночка показано додаткове введення вазодилататорів (нітропрусид, мілринон). У разі «теплого» шоку з артеріальною гіпотензією потрібні додаткові призначення рідини і норадреналіну. Наявність рефрактерного шоку також передбачає уведення кортикостероїдів

(гідрокортизон 2-50 мг/кг/добу), яке може бути періодичним (2-4 рази на добу) або безперервним. На цьому етапі потрібний моніторинг у відділенні інтенсивної терапії новонароджених включає: безперервну пульсоксиметрію, електрокардіографію, доплер-ехокардіографію (серцевий викид, кровоплин у верхній порожнистій вені), безперервний моніторинг АТ інвазивним методом, центральні венозний тиск/насичення гемоглобіну киснем, температура тіла, діурез, об'єми введеної і виведеної рідини, газовий склад і КОС крові, аніонний провал, вміст глюкози, кальцію і лактату у крові, протромбіновий індекс (рис. 1).

Критеріями ефективності і безпеки про-

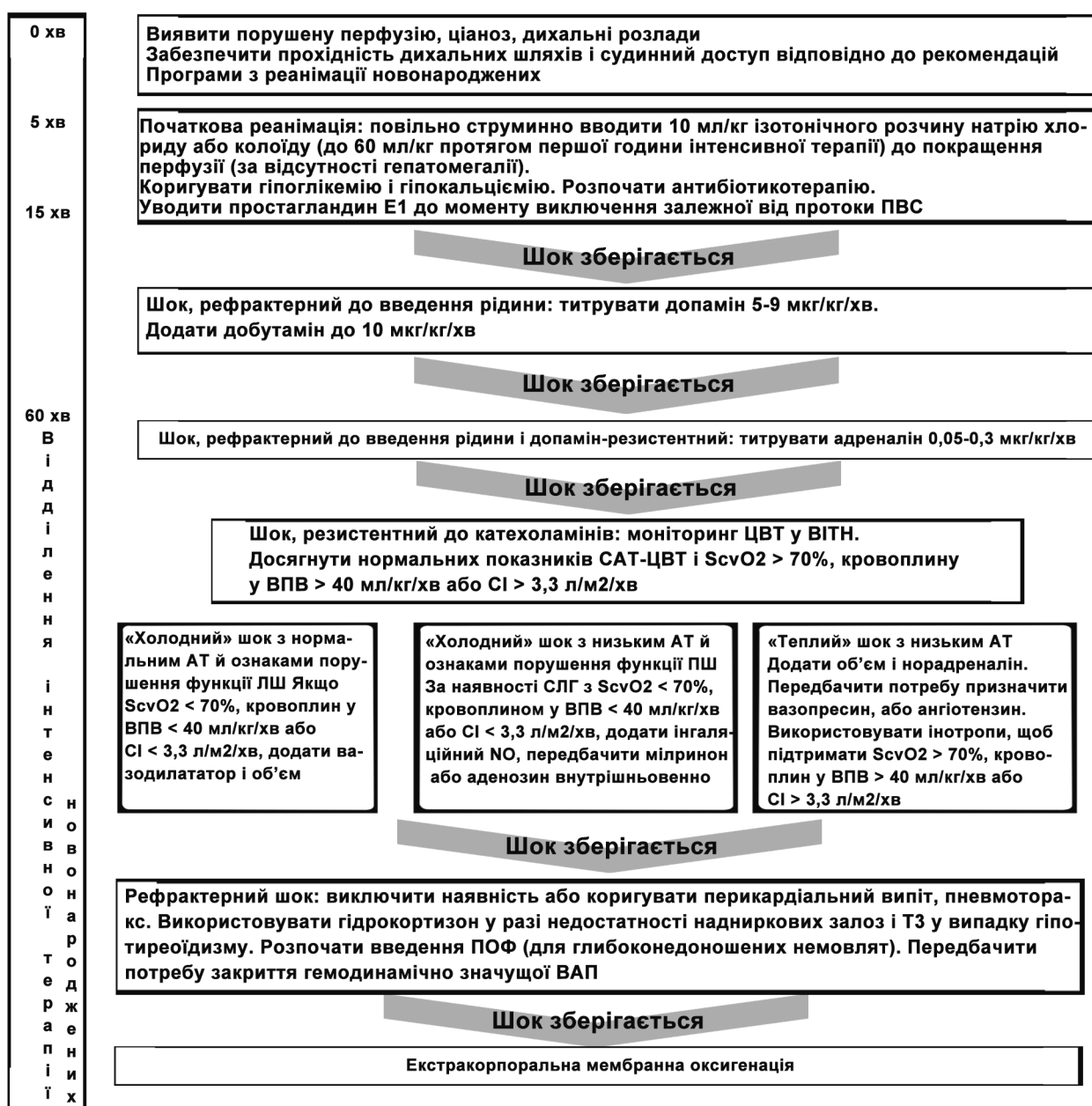


Рис.1. Алгоритм гемодинамічної підтримки новонароджених із септичним шоком (2009) [35]. ПВС – природжена вада серця; ЦВТ – центральний венозний тиск; САТ – середній артеріальний тиск; ScvO2 – центральна венозна сатурація; ВПВ – верхня порожниста вена; CI – серцевий індекс; ЛШ/ПШ – лівий/правий шлуночок; СЛГ – стійка легенева гіпертензія; ПОФ – пентоксифілін; ВАП – відкрита артеріальна протока.

веденої терапії є показники ЧСС, частоти дихання, кисню, сатурації, артеріального тиску, часу наповнення капілярів, діурезу, стану свідомості, рівня глюкози, центрального венозного тиску. Якщо центральний венозний тиск менше 5 см H₂O, необхідне подальше проведення інфузійної терапії і застосування вазопресорних засобів. Якщо показники тиску перевищують 10 см H₂O і наявні ознаки серцевої недостатності, набряку легенів, порушення периферичного кровообігу, показане проведення ЕКГ, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки для оцінки кардіогенної складової патологічного стану і модифікації терапії.

Як втручання резерву можливе використання замінного переливання крові, особливо в новонароджених зі склеремою, однак рутинно це втручання не рекомендується. Новонароджені, які не дивлячись на адекватне відновлення об'єму циркулюючої крові, перебувають в коматозному стані або мають знижену чутливість, належать до групи ризику з приводу виникнення органічних неврологічних порушень. У таких випадках потрібно також передбачити ймовірність спадкових молекулярних захворювань, печінкової недостатності, ниркової недостатності і травми.

Таким чином, неонатальний сепсис залишається важливою причиною захворюваності

і смертності новонароджених в усіх країнах світу, однак його діагностика утруднюється неспецифічністю клінічної картини і недостатньою точністю більшості додаткових методів обстеження. Сучасний діагноз сепсису ґрунтується на результатах бактеріологічного дослідження крові і ліквору, а тому впровадження відповідних методик у вітчизняну клінічну практику є нагально необхідним. Небактеріологічні діагностичні тести, насамперед, визначення кількісного вмісту СРБ у сироватці крові, є корисними для ідентифікації немовлят з низьким ризиком інфікування. Основною умовою ефективного лікування новонароджених із сепсисом є своєчасно призначена раціональна антибіотикотерапія, що враховує епідеміологію захворювання. Імунотерапія з використанням полівалентного внутрішньовенного імуноглобуліну (доступним є вітчизняний препарат «Біовен моно») і/або пентоксифіліну може зменшувати смертність і покращувати якість виживання у групі немовлят з терміном гестації 26-29 тиж. Актуальними залишаються наукові дослідження, спрямовані на вивчення клінічної ефективності такої імунотерапії у зазначеній категорії глибоконедоношених новонароджених. Важливим резервом зменшення летальності, пов'язаної з неонатальним сепсисом, є своєчасна діагностика й інтенсивна терапія шоку.

Література

1. Early-onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues / B.J. Stoll, N.I. Hansen, P.J. Sánchez [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – V.127. – P. 817-826.
2. International perspective on early-onset neonatal sepsis / H.A. Ganatra, B.J. Stoll, A.K.M. Zaidi // *Clin. Perinatol.* – 2010. – V.37. – P. 501-523.
3. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / L. Liu, H.L. Johnson, S. Cousens [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – V. 379. – P.2151-2161.
4. Epidemiology and Diagnosis of Health Care–Associated Infections in the NICU / R.A. Polin, S.Denson, M.T. Brady, the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, and the COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES // *Pediatrics*. – 2012. – V.129. – P.e1104-e1109.
5. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module / M.A. Dudeck, T.C. Horan, K.D. Peterson [et al.] // *Am. J. Inf. Control* – 2013. – V.41. – P. 286-300.
6. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – V.126. – P.443-456.
7. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants / B.J. Stoll, N. Hansen, A.A. Fanaroff [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V.347. – P.240-247.
8. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection / B.J. Stoll, N.I. Hansen, I. Adams-Chapman [et al.] // *JAMA*. – 2004. – V.292. – P.2357-2365.
9. Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection: NICE Clinical Guideline / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. – Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012. – 320 p.
10. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / R.A. Polin and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN // *Pediatrics*. – 2012. – V.129. – P.1006-1015.
11. Polin R.A. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention / T.M. Randis, R.A Polin // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2012. – V.97. – P.F291-F294.

12. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set / R.H. Clark, B.T. Bloom, A.R. Spitzer [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V.117. – P.1979-1987.
13. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants / N.R. Payne, J.H. Carpenter, G.J. Badger [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – V.114. – P.348-355.
14. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death / R.H. Clark, B.T. Bloom, A.R. Spitzer [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V.117. – P.67-74.
15. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely-low-birth-weight infants / C.M. Cotten, S. McDonald, B. Stoll [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V.118. – P.717-722.
16. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely-low-birth-weight infants / C.M. Cotten, S. Taylor, B. Stoll [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – V.123. – P.58-66.
17. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants / V.S. Kuppala, J. Meinen-Derr, A.L. Morrow [et al.] // *J. Pediatr.* – 2011. – V.159. – P.720-725.
18. Klein J.O. Bacterial sepsis and meningitis // *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* / Ed. J.S. Remington, J.O. Klein. – 7th ed. – Philadelphia: WB Saunders, 2011. – p. 247-295.
19. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn / M.C. Ottolini, K. Lundgren, L.J. Mirkinson [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – V.22. – P.430-434.
20. Polin R.A. The “ins and outs” of neonatal sepsis / R.A. Polin // *J. Pediatr.* – 2003. – V.143. – P.3-4.
21. Shane A.L. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis / A.L. Shane, B.J. Stoll // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – V.30. – P.131-41
22. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992–2002 / M. May, A.J. Daley, S. Donath [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – V.90. – P.F324-F327.
23. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? / H.P. Garges, M.A. Moody, C.M. Cotten [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V.117. – P.1094-1100.
24. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis / C.P. Hornik, D.K. Benjamin, K.C. Becker [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – V.31. – P.803-807.
25. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C.P. Hornik, D.K. Benjamin, K.C. Becker [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – V.31. – P.799-802.
26. Tarnow-Mordi W. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis / W. Tarnow-Mordi, D. Isaacs, S. Dutta // *Clin. Perinatol.* – 2010. – V.37. – P. 481-499.
27. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin / The INIS Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V.365. – P.1201-1211.
28. Mohan P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia / P. Mohan, P. Brocklehurst // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – Issue 4. – CD003956.
29. Carr R. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections / R. Carr, N. Modi, C.J. Doré // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2003. – Issue 3. – CD003066.
30. Haque K.N. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates / K.N. Haque, P. Mohan // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – Issue 2. – CD004205.
31. Managing newborn problems: a guide for doctors, nurses, and midwives. – WHO, 2003. – 337 p.
32. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates / A. Ohlsson, J. Lacy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Issue 3. – CD001239.
33. Can polyclonal intravenous immunoglobulin limit cytokine mediated cerebral damage and chronic lung disease in preterm infants? / P.V. Mohan, W. Tarnow-Mordi, B. Stenson [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2004. – V.89. – P.5-8.
34. Carr R. The role of colony stimulating factors and immunoglobulin in the prevention and treatment of neonatal infection / R. Carr // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2013. – V. 98. – P. F192-194.
35. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine / J. Brierley, J.A. Carcillo, K. Choong [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – V.37. – P.666-688.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕПСИСА
У НОВОРОЖДЕННЫХ***Д.О.Добрянський***Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого
(Львов, Украина)**

Резюме. Неонатальный сепсис остается важной причиной заболеваемости и смертности новорожденных во всех странах мира, однако его диагностика затрудняется неспецифичностью клинической картины и недостаточной точностью большинства дополнительных методов обследования. Современный диагноз сепсиса основывается на результатах бактериологического исследования крови и ликвора, а потому внедрение соответствующих методик в отечественную клиническую практику является насущно необходимым. Небактериологические диагностические тесты, прежде всего, количественное определение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови, является полезным для идентификации детей с низким риском инфицирования. Основным условием эффективного лечения новорожденных с сепсисом является своевременно назначенная рациональная антибиотикотерапия, учитывающая эпидемиологию заболевания. Иммуноterapia с использованием поливалентного внутривенного иммуноглобулина и/или пентоксифиллина может уменьшать смертность и улучшать качество выживания в группе детей со сроком гестации 26-29 нед. Важным резервом уменьшения летальности при неонатальном сепсисе являются своевременная диагностика и интенсивная терапия шока.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, диагностика, лечение, антибиотикотерапия, иммуноterapia.

**MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS
AND TREATMENT
OF NEONATAL SEPSIS***D.O.Dobryansky***Lviv National Medical University
named Daniel Galitsky
(Lviv, Ukraine)**

Summary. Neonatal sepsis remains a major cause of morbidity and mortality throughout the world but its diagnosis is complicated by variability in clinical presentation and inadequate accuracy of majority of complementary diagnostic tests. Up-to-date diagnosis of sepsis is culture based and therefore implementation of appropriate bacteriological methods into clinical practice is indispensable. Diagnostic tests for sepsis (other than blood or CSF cultures), first of all serum C-reactive protein measurements, are useful for identifying infants with a low probability of sepsis but not at identifying infants likely to be infected. The main requirement for the effective treatment of neonatal sepsis is the administration of a rational antibiotic therapy in a timely manner, taking into account the epidemiology of the disease. Immunotherapy with the use of polyvalent intravenous immunoglobulin and/or pentoxifylline may reduce mortality and improve quality of survival in the group of infants with the gestational age of 26-29 weeks. An important reserve for reduction of mortality in neonatal sepsis is timely diagnosis and intensive therapy of shock.

Keywords: neonatal sepsis, diagnosis, treatment, antibiotic therapy, immunotherapy.