ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинический протокол по антибактериальной терапии

 у новорожденных

Исполнители: Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р.,

Левадная А.В., Рюмина И.И., Любасовская Л.А.,Дегтярев Д.Н.

*Продолжение лечения без антибактериальной терапии/*

*отмена* *антибактериальной терапии* 8,9,10

***ИНФЕКЦИОННЫЙ ДИАГНОЗ НЕ ВЫСТАВЛЕН* 6**

*Развернутое клинико-лабораторное обследование* 7

*с диагностической целью - спустя 48 часов после рождения*

***\* При ухудшении клинического состояния детей, находящихся без А/Б терапии в первые 48 часов жизни должна быть назначена стартовая антибактериальная терапия (схема А, Б, и В согласно критериям) 2,*3,4**

*Развернутое клинико-лабораторное обследование с целью оценки эффективности антибактериальной терапии - спустя 48 часов от момента ее начала 7,9*

*Стартовая антибактериальная терапия (схема А, Б, и В согласно критериям) 2,*3,4

***Стартовая антибактериальная терапия***

***(схема А, Б, и В согласно критериям)* 2,3,4**

*Инфекионный диагноз не выставлен*6

**Дети на инвазивной ИВЛ, дети с ОНМТ и ЭНМТ1а**

*Первичное клинико-лабораторное обследование (проводится в течение 2-х часов с момента поступления)* 1б

***СХЕМА А***

***Эмпирическая а/б терапия***

***ампициллин + гентамицин*3**

▪ материнский анамнез не отягощен**5**

▪ отсутствие у матери

флоры, резистентной к препаратам стартовой схемы а/б терапии

***СХЕМА Б:***

***Эмпирическая а/б терапия***

***ампициллин/***

***сульбактам*3**

▪ материнский анамнез отягощен**5**

▪ отсутствие у матери

флоры, резистентной к препаратам стартовой схемы а/б терапии

**Без антибактериальной терапии\***

***ИНФЕКЦИОННЫЙ ДИАГНОЗ ВЫСТАВЛЕН* 6**

*Данные за инфекцию есть* 6

*Данных за инфекцию нет* 6

***СХЕМА В:***

***Целенаправленная а/б терапия* 4**

▪ наличие у матери

флоры, резистентной к препаратам стартовой схемы а/б терапии

*Стартовая антибактериальная терапия* 2,3,4

*Первичное клинико-лабораторное обследование (проводится в течение 2-х часов с момента поступления)*1б

**Дети с м.т. > 1500 г без инвазивной ИВЛ1а**

**Алгоритм диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний и назначения стартовой АБ-терапии в ОРИТН**

**ИТН**

**Алгоритм назначения АБ-терапии у пациентов ОРИТН старше 72 часов жизни**

**ИТН**

**Отрицательная динамика** **клинико-лабораторных показателей6 (подозрение на присоединение внутрибольничной флоры)**

**Положительная динамика**

**клинической картины**

***Решить вопрос о возможности отмены , смены ИЛИ продолжении курса А/Б терапии с контролем клинико-лабораторных показателей через 72 часа после начала терапии и на 7-е сутки стартовой терапии в случае ее продолжения***

***Бак. посев крови и материала из стерильных локусов + ПЦР-диагностика***

***Целенаправленная А/Б терапия, в соответствии с характером возбудителя:3***

***Роста нет***

***Через 72 часа от момента старта А/Б-терапии - оценка роста гемокультуры (+материала из стерильных локусов, ЦВК при удалении)***

***с учетом результатов ПЦР-диагностики;***

***повторное клинико-лабораторное обследование***

***Через 48 часов после начала А/Б-терапии - оценка роста гемокультуры и материала из стерильных локусов, ЦВК при удалении)***

***+ результатов ПЦР***

***Рост есть***

***Оценка динамики клинико-лабораторных показателей***

***При отрицательной динамике или отсутствии динамики - консультация клинического фармаколога для решения вопроса о коррекции или продолжении проводимой АБ-терапии под контролем клинико-лабораторных показателей каждые 48 ч***

***В случае необходимости продолжения стартовой терапии по схеме ампициллин+гентамицин более 7-суток – смена А/Б препаратов на ампициллин/сульбактам***

***Продолжение А/Б терапии в соответствии с рекомендациями по длительности8,9***

***эмпирическая антибактериальная терапия:3***

***ванкомицин+цефоперазон/сульбактам или ванкомицин+пиперациллин/тазобактам (при септическом шоке с последующей деэскалацией);***

***Возбудитель:***

***Stenotrophomonas***

***Maltophilia, Burkolderia cepacia:***

***А/Б препарат:***

***триметоприм+сульфаметоксазол***

***Возбудитель:***

***P. aeruginosa,***

***А/Б препараты:***

***фортум***

**имипенем+амикацин\*2**

***Chryseobacterium spp.***

***А/Б препараты:***

***триметоприм+сульфаметоксазол***

***Возбудитель:***

***Acinetobacter spp.***

***А/Б препараты:***

***цефоперазон/***

***сульбактам***+ ***нетилмицин;***

 ***меропенем (при менингите)***

***Рост есть***

 ***Возбудитель:***

***Bacteroides fragilis и др. анаэробы***

***А/Б препараты:***

***Метронидазол***

***Clostridium spp. (в т.ч. difficile)***

***А/Б препараты:***

***ванкомицин***

***Возбудитель:***

***Haemophylus influenzae***

***А/Б препараты:***

***ампициллин/***

***сульбактам;***

***цефепим***

***Возбудитель:***

***Микоплазма, Уреаплазма***

***А/Б препараты:***

**эритромицин,**

**азитромицин\*5**

***Возбудитель:***

***Enterococcus faecium***

**ванкомицин, линезолид**

***Enterococcus faecalis***

***Ампициллин + Гентамицин***

***Возбудитель:***

***Me-R СONS***

***А/Б препараты:***

**ванкомицин, линезолид\*3,**

**даптомицин\*4**

***Me-S СONS***

***А/Б препараты:***

***оксациллин***

***Возбудитель:***

***Staphylococcus aureus (MRSA)***

***А/Б препараты:***

**ванкомицин,**

**линезолид\*3,**

**даптомицин\*4**

***(MSSA)***

***А/Б препараты:***

***оксациллин***

***Возбудитель: Klebsiella spp.,***

***E. coli, Enterobacter spр. и др. Энтеробактерии БЛРС «+»***

***А/Б препарат: эртапенем***

**(монотерапия при отсутствии высева *Acinetobacter spp.*,**

**P. aeruginosa** **),**

**БЛРС «-»**

 ***А/Б препарат:* с учетом результатов чувствительности\*1**

**Ссылки и приложения к алгоритму диагностики врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний и назначения стартовой антибактериальной терапии у детей в ОРИТН**

Приложение.

**ИТН**

***1а. Объем первичного микробиологического обследования:***

|  |
| --- |
| * *Всем новорожденным с подозрением на врожденную инфекцию при поступлении в ОРИТН следует брать посев крови на стерильность*
 |
| * *Детям от матерей с отягощенным анамнезом (признаки хорионамнионита, повышение температуры в родах, длительный безводный промежуток свыше 18 часов, антибактериальная терапия в родах, а также непосредственно перед родами защищенными пенициллинами или АБ-препаратами резерва)- необходимо проведение посева крови как в аэробных, так и в анаэробных условиях (флаконы VersaTRECK REDOX 2 aerob- u anaerobic, детям с массой тела более 1500 г – по 2,0 мл, с массой тела 1500 г и менее – по 1,0 мл крови)*
 |
| * *Детям с ДН при переводе на инвазивную ИВЛ необходимо брать посев трахео-бронхиального аспирата при первой интубации + (кровь) посев на стерильность*
 |
| * *При подозрении на менингит - кровь (посев на стерильность) + ликвор (посев на стерильность)*
 |
| * *При подозрении на инфекцию мочевыводящих путей (ИМВП) - кровь (посев на стерильность) + моча (посев на стерильность)*
 |

*Сбор материала для посевов (кровь, моча, аспират из трахеи, ликвор) осуществляется всем детям, поступающим в ОРИТН круглосуточно в пробирки с соответствующей маркировкой. Условия хранения собранного материала указаны на этикетке пробирки.*

***1б. Объем первичного клинико-лабораторного обследования:***

|  |
| --- |
| *▪ Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (подсчет абсолютного числа нейтрофилов и нейтрофильного индекса - НИ)* |
| *▪ СРБ* |
| *▪ Рентгенография органов грудной клетки при наличии дыхательных нарушений* |
| *▪ Клинический анализ мочи (моча собирается стерильным мочеприемником после предварительной обработки кожи ребенка водным раствором антисептика. Собранный материал не хранится и немедленно должен быть доставлен в лабораторию!)* |
| *▪ ПЦР-скрининг (панель №1, при подозрении на сепсис – панели №2 и №5, №8)* |
| *▪ Дополнительно при подозрении на сепсис: Гемостазиограмма; ПКТ* |
| *▪ Дополнительно при наличии геморрагического синдрома: Гемостазиограмма* |
| *▪Дополнительно при подозрении на менингит: Люмбальная пункция (ликвор направляется на посев, ПЦР-бактериальный вирусологический и грибковый скрининг (панели №№ 2,5,8), клиническое и биохимическое исследования)* |

***Первичный ПЦР-скрининг*** *включает в себя исследование материала (буккальный соскоб, моча) на* ***1-ю панель*** *(С.albicans, ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазма, уреаплазма). Буккальный соскоб берется глубоко из защечной области. Моча собирается мочеприемником после предварительной обработки кожи ребенка водным раствором антисептика. В случае длительного нахождения матери на стационарном лечении, проведения неоднократных курсов антибактериальной, гормональной и/или цитостатической терапии, наличия у нее имплантированных органов или устройств (искусственные клапаны), а также в случае наличия факторов риска материнского анамнеза (см. п. 5) необходимо выполнение* ***ПЦР диагностики*** *с использованием* ***2-й и 5-й панелей****, при*  *подозрении на реализацию сепсиса -* ***2-й, 5-й и 8-й панелей.***

***Результаты первичного обследования должны быть получены и оценены в первые два часа жизни ребенка.***

***2. Исследование гемокультуры при назначении/смене антибактериальной терапии:***

|  |
| --- |
| *▪ Перед стартом или же планирующейся сменой антибактериальной терапии следует выполнить посев крови на стерильность.* |
| *▪ Кровь для проведения посева на стерильность следует собирать в пробирки с жидкой средой VersaTRECK REDOX 2 aerob- u anaerobic в объеме: детям с массой тела более 1500 г – 2,0 мл, с массой тела 1500 г и менее – 1,0 мл! Хранить при температуре от 15°С до 30°С**Детям от матерей с отягощенным анамнезом (признаки хорионамнионита, повышение температуры в родах, длительный безводный промежуток свыше 18 часов, антибактериальная терапия в родахи непосредственно перед родами защищенными пенициллинами и АБ-препаратами резерва)- необходимо проведение посева крови как в аэробных, так и в анаэробных условиях* |
| *▪ В случае подозрения на септический процесс дополнительно следует выполнить исследование крови методом ПЦР (панели NN 2,5,8)* |

**3*. Режимы и дозировки применяемых антибактериальных препаратов (по данным утвержденных инструкций по медицинскому применению):***

|  |
| --- |
| ***Стартовая антибактериальная терапия:*** |
| ***А) При отсутствии факторов риска материнского анамнеза и при необходимости назначения антибактериальной терапии: ампициллин+гентамицин.*** |
| ***Режим дозирования препарата АМПИЦИЛЛИН*** ***(Ampicillin)*** |
| *Новорожденным детям БЕЗ МЕНИНГИТА*  | *25 мг/кг каждые 6 часов в/в (суточная доза 100 мг/кг/сут в 4 введения) в/в**При тяжелом течении инфекции указанная доза может быть удвоена* |
| *Новорожденным детям ПРИ МЕНИНГИТЕ:* *▪ с массой тела менее 2000 г* | *50 мг/кг каждые 12 часов (1 неделя жизни), далее - 50мг/кг каждые 8 часов в/в* |
| *▪ с массой тела более 2000г* | *50 мг/кг каждые 8 часов (1 неделя жизни), далее 50 мг/кг каждые 6 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ГЕНТАМИЦИН*** ***(Gentamicin)*** |
| *Новорожденные на 1-й неделе жизни:**▪ Рожденные раньше 28 недель беременности* | *2,5 мг/кг каждые 36 часов в/в* |
| *▪ Рожденные на 28 – 32 неделях беременности* | *2,5 мг/кг каждые 18 часов в/в* |
| *▪ Рожденные позднее 32 недель беременности* | *2,5 мг/кг каждые 12 часов в/в* |
| *Дети старше 1-й недели жизни* | *7,5 мг/кг массы тела в сутки, распределенная на 3 приема (2,5 мг/кг вводить каждые 8 часов) в/в* |
| ***Б) При наличии факторов риска материнского анамнеза и отсутствии результатов посевов матери:*** ***амписид.*** |
| ***Режим дозирования препарата АМПИЦИЛЛИН + СУЛЬБАКТАМ (Ampicillin + Sulbactam))*** |
| *Новорожденным в возрасте до 1 нед*  | *75 мг/кг/сут, интервал введения - каждые 12 ч в/в* |
| *Новорожденным старше 1 недели жизни* | *в суточной дозе 150 мг/кг, кратность – каждые 8 часов в/в* |
|  ***В) Антибактериальная терапия у детей-пациентов ОРИТН старше 72 часов жизни***  |
| ***Режим дозирования препарата АМИКАЦИН*** ***(Amikacin)*** |
| *Недоношенные новорожденные*  | *Стартовая доза -10 мг/кг, далее – 7,5 мг/кг в/в каждые 24 часа*  |
| *Доношенные новорожденные и дети в возрасте до 6 лет* | *Стартовая доза -10 мг/кг, далее – 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов* |
| ***Режим дозирования препарата КО-ТРИМОКСАЗОЛ [СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ + ТРИМЕТОПРИМ*** ***(Co-trimoxazole [sulfamethoxazole+trimethoprim])******(Необходимо оформление информированного согласия!)*** |
| *Дети от 6 недель до 5 мес* |  *Суточная доза - 6 мг триметоприма и 30 мг сульфометоксазола на 1 кг массы тела, кратность приема – каждые 12 ч перорально* |
| ***Режим дозирования препарата ВАНКОМИЦИН (Vancomycin)******(Длительность введения препарата не должна составлять менее 60 мин.*** ***Необходимо проведение мониторинга концентрации ванкоцина в крови)*** |
| *Новорожденные дети:* | *Стартовая доза – 15 мг/кг в/в* |
|  *- Первая неделя жизни*  | *10 мг/кг каждые 12 часов в/в* |
| ***-*** *Начиная со второй недели жизни до возраста 1 мес* | *10 мг/кг каждые 8 часов в/в* |
| *- Дети старше 1 мес* | *10 мг/кг каждые 6 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата НЕТИЛМИЦИН*** ***(Netilmicin))*** |
| *- Новорожденные, в том числе недоношенные первой недели жизни* | *3 мг/кг каждые 12 часов в/в* |
| *- Новорожденные старше первой недели жизни* | *3 мг/кг каждые 8 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ЛИНЕЗОЛИД*** ***(Linezolid))******Длительность введения препарата не должна составлять менее 30 мин.***  |
| *Новорожденные и дети до 11 лет*  | *10 мг/кг каждые 8 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ЭРТАПЕНЕМ*** ***(Ertapenem))******(Необходимо оформление информированного согласия!)******Длительность введения препарата не должна составлять менее 30 мин.***  |
| *Дети в возрасте от 3 мес до 12 лет* | *15 мг/кг каждые 12 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ЦЕФЕПИМ*** ***(Cefepime))******(Необходимо оформление информированного согласия!)*** |
| *Дети от 2 мес и старше* | *50 мг/кг каждые 12 часов в/в**Больным с септицемией и бактериальным менингитом следует вводить 50 мг/кг каждые 12 ч в/в*  |
| ***Режим дозирования препарата МЕТРОНИДАЗОЛ*** ***(Metronidazole))******Длительность введения препарата не должна составлять менее 30 мин.***  |
| *Дети до 12 лет*  | *Начальная доза – 7,5 мг/кг в/в, вводится каждые 8 часов в течение 3 суток. Затем – 7,5 мг/кг каждые 12 часов* |
| ***Режим дозирования препарата МЕРОПЕНЕМ*** ***(Meropenem)******(Необходимо оформление информированного согласия!)******Длительность введения препарата не должна составлять менее 30 мин.***  |
| *Дети в возрасте от 3 мес до 12 лет* | *10-20 мг/кг каждые 8 ч в/в в зависимости от тяжести инфекции**При менингите - доза 40 мг/кг каждые 8 ч в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН + ТАЗОБАКТАМ*** ***(Piperacillin + Tazobactam))******(Необходимо оформление информированного согласия!)******Длительность введения препарата не должна составлять менее 30 мин.***  |
| *Дети от 2 до 12 лет*  | *90 мг/кг каждые 6 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН*** ***(Imipenem + Cilastatin))******(Необходимо оформление информированного согласия!)******Длительность введения препарата не должна составлять менее 30 мин.***  |
| *Дети от 3 мес и старше* | *15 мг/кг каждые 6 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ЦЕФОПЕРАЗОН+СУЛЬБАКТАМ*** ***(Cefoperazone + Sulbactam))*** |
| *Новорожденные и дети* | *40 мг/кг каждые 12 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата АЗИТРОМИЦИН*** ***(Azithromycin))******(Необходимо оформление информированного согласия!)*** |
| *Детям в возрасте от 6 мес до 3 лет* | *10 мг/кг однократно в сутки перорально* |
| ***Режим дозирования препарата ЦЕФТАЗИДИМ*** ***(Ceftazidime)*** |
| *Дети в возрасте до 2 мес* | *30 мг/кг каждые 12 часов в/в* |
| *Дети в возрасте старше 2 мес* | *50 мг/кг каждые 12 часов в/в* |
| ***Режим дозирования препарата ЭРИТРОМИЦИН (Erythromycin)*** |
| *Дети первых 3 мес жизни* | *20 мг/кг каждые 12 часов перорально* |
| *Дети начиная с 4-го месяца жизни и до 18 лет*  | *25 мг/кг каждые 12 часов перорально* |

***В случае выявления при рождении (по результатам посевов матери) флоры, нечувствительной к препаратам стандартной стартовой схемы а/б терапии, подбор антибактериальной терапии следует производить индивидуально, в соответствии со спектром чувствительности микроорганизмов, после консультации клинического фармаколога.***

1. ***Факторы риска материнского анамнеза***

|  |
| --- |
| *(Р. Рооз и соавт., 2011; A. Camacho-Gonzalez et al., 2013; М. Thompson et al., 2008):* |
| Антибактериальная терапия у матери непосредственно перед родами или в родах защищенными пенициллинами или АБ-препаратами резерва  |
| Длительность безводного промежутка свыше 18 часов |
| Повышение температуры тела у матери в родах до 38С и выше на протяжении более 2 часов |
| Лабораторные данные у матери перед родами: СРБ>5 мг/л, лейкоцитоз >15х109/л |
| Признаки хориоамнионита  |
| Высев у матери из цервикального канала стрептококка группы В перед родами |

1. ***Интерпретация данных клинической картины и результатов обследования***

*(Р. Рооз и соавт., 2011; А.И. Хазанов, 2009; EMA, 2010; R.D. Christien et al., 2012;* K. Guerti et al., 2011;  *J.A. Jordan 2010; E.A. Marchant et al., 2013; N.B. Mathur et al. 2009; С.Oeser et al., 2013; M. Pammi et al., 2011;* M.Paolucci et al., 2011*:R. Ramanathan, 2012; М. Thompson et al., 2008; R.L.S. Ungerer et al., 2009)*

* 1. ***Микробиологические особенности, позволяющие отличить истинную бактериемию от контамината в культуре крови***

**«Neonatal sepsis protocol for indian NICU- The algorhitmic way», Infection update K. Guerti et al., 2011; M.Paolucci et al., 2011*:***

|  |
| --- |
| *▪ Гемокультура считается отрицательной в отношении «Грам -» микроорганизмов при отсутствии роста в течение 48 часов и отрицательной в отношении «Грам+» микроорганизмов при отсутствии роста в ней в течение 72 часов;* |
| *▪ Гемокультура с высокой вероятностью считается контаминированной в случае появления роста микроорганизмов позднее 72 часов инкубации;* |
| *▪ Наличие истинной бактериемии более вероятно в следующих случаях:**А) Культура крови положительная на фоне клинического ухудшения**Б) Положительны несколько образцов крови**В) Гемокультура положительна в образцах, забранных одновременно путем венепункции интактной периферической вены и из ЦВК;**Наличие роста при бак. посеве кончика ЦВК при отрицательной гемокультуре или при отсутствии клинического ухудшения с большой вероятностью является клинически незначимым и свидетельствует о контаминации* |

*Подтверждением инфекционного процесса служат положительные результаты бактериологических посевов материала из стерильных локусов.*

* 1. ***Клинико-лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель***

|  |  |
| --- | --- |
| *Клинические признаки* | *Лабораторные признаки* |
| *Измененная температура тела**▪ Температура тела менее 36° С или гипертермия свыше 38,5°С И/ИЛИ**▪ Нестабильность температуры тела* | ***Содержание лейкоцитов****▪ лейкопения менее 5\*109/л* ***ИЛИ****▪ лейкоцитоз в 1-2 с.ж. более 30\*109/л; в 3-7 с.ж. более 20\*109/л;*  |
| ***Абсолютное количество нейтрофилов****▪ нейтропения менее 5\*109/л в 1-2 с.ж.; менее 2\*109/л в 3-7 с.ж.* ***ИЛИ****▪ нейтрофилез более 20\*109/л в 1-2 с.ж.; более 7\*109/л после 3-7 с.ж.* |
| *Проявления сердечно-сосудистой недостаточности* *▪ брадикардия (ЧСС сред. менее 10-го перцентиля для данного возраста в отсутствие терапии бета-блокаторами или данных за ВПС) ИЛИ**▪ тахикардия (ЧСС сред. свыше 180 уд/мин. в отсутствие внешних стимулов, длительных лекарственных и болевых раздражителей)**▪ другие нарушения ритма**▪ артериальная гипотензия (среднее артериальное давление менее 5 перцентиля для гестационного возраста)**▪ «мраморность» кожных покровов**▪ централизация кровообращения с нарушением перфузии кожи (симптом «белого пятна» более 3 секунд)* |
| ***Отношение доли юных форм к общему количеству нейтрофилов*** *(нейтрофильный индекс)**▪ более 0,25 на 1-5 с.ж.*  |
| ***Особенности морфологии нейтрофилов*** *(исследуется в сомнительных случаях)****▪*** *токсическая зернистость* *▪вакуолизация* *▪появление телец Доли (базофильные участки в цитоплазме)* |
| ***Тромбоцитопения****▪ менее 150\*109/л;* |
| ***Повышение уровней маркеров воспаления****▪ уровень С-реактивного белка более 5 мг/л;* ***ИЛИ******▪*** *уровень прокальцитонина выше номативных значений*

|  |  |
| --- | --- |
| Возраст в часах | ПКТ (нг/мл) |
| 0-6\* | 2 |
| 6-12 | 8 |
| 12-18 | 15 |
| 18-30 | 21 |
| 30-36 | 15 |
| 36-42 | 8 |
| 42-48 | 2 |
| Более 48 часов жизни | >0,5  |

***Метаболический ацидоз:*** *▪ лактат сыворотки свыше 2 ммоль/л* |
| *Респираторные нарушения* *▪ эпизоды апноэ И/ИЛИ**▪ эпизоды тахипноэ И/ИЛИ**▪ нарастание потребности в кислороде**▪ потребность в респираторной поддержке* |
| *Проявления почечной недостаточности**▪ снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/час в 1-е с.ж., менее 1 мл/кг/час в возрасте старше 1-х суток жизни* |
| *Изменения кожи и подкожной клетчатки**▪ сероватый колорит кожных покровов* *▪ склерема* |
| *Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта**▪отсутствие усвоение питания**▪вздутие живота**▪ослабление или отсутствие перистальтики при аускультации* |
| ***Эпизоды интолерантности к глюкозе, зарегистрированные как минимум дважды*** *(при соответствующей возрасту скорости поступления глюкозы)**▪ гипогликемия менее 2,6 ммоль/л,**▪ гипергликемия более 10 ммоль/л* |
| *Неврологические проявления* *▪ вялость**▪ гипотония**▪ гиперстезия* *▪ раздражительность**▪ судорожный синдром* |
| ***Воспалительные изменения в клиническом анализе мочи*** *лейкоцитурия свыше 10-15 в поле зрения в сочетании с бактериурией и протеинурией (содержание белка более 0,2мг/л)* |
| *Проявления геморрагического синдрома* *▪ петехиальная сыпь* *▪ желудочное кровотечение**▪ легочное кровотечение**▪ макрогематурия**▪ кровоточивость из мест инъекций* |  |
| *Другие проявления**▪ рано возникшая желтуха**▪ гепато-, спленомегалия* |

***6.3.Диагностические критерии врожденной пневмонии по данным рентгенографии органов грудной клетки (А.Г. Антонов и соавт., 1997):***

|  |  |
| --- | --- |
| *▪ основной диагностический критерий**(является основанием для назначения а/б терапии)* | *▪ наличие очаговых и/или инфильтративных теней* |
| *▪ вспомогательные критерии**(может является показанием к старту а/б терапии лишь при наличии других клинических и лабораторных признаков инфекции)* | *▪ усиление бронхо-сосудистого рисунка* ***И/ИЛИ****▪ локальное понижение прозрачности легочной ткани* |

***6.4. Критерии постановки инфекционного диагноза***

|  |
| --- |
| *А. Данные анамнеза матери (см. п.5)* |
| *Б. Особенности клинической картины (см. таблицу «Клинико-лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель»)* |
| *В. Наличие лабораторных признаков течения инфекционного процесса (см. таблицу «Клинико-лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель»)* |
| *Г. Наличие изменений по результатам инструментального обследования:**▪ рентгенография органов грудной клетки - пневмония (см. таблицу «Диагностические критерии врожденной пневмонии по данным рентгенографии органов грудной клетки»)* *▪ рентгенография органов брюшной полости - рентгенологические признаки НЭК**▪ УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – УЗИ признаки НЭК, патологические изменения в паренхиме почек и ЧЛС* |
| *Д. Выявление этиологически значимых возбудителей из стерильных локусов по результатам микробиологического обследования и ПЦР диагностики (см. таблицу «Микробиологические особенности, позволяющие отличить истинную бактериемию от контамината в культуре крови»)* |

*О течении у ребенка инфекционного процесса свидетельствует наличие как минимум 2-х клинических и 1-го лабораторного симптома (см. таблицу «Клинико-лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель»), либо наличие инфильтративных изменений по данным рентгенографии органов грудной клетки (см. таблицу «Диагностические критерии врожденной пневмонии по данным рентгенографии органов грудной клетки»).*

1. ***Объем развернутого клинико-лабораторного обследования:***

|  |
| --- |
| * *Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (подсчет абсолютного числа нейтрофилов и нейтрофильного индекса - НИ)*
 |
| * *Общий анализ мочи*
 |
| * *Биохимический анализ крови.*
 |
| * *Определение уровня С-реактивного белка*
 |
| * *Определение уровня прокальцитонина – выполняется всем детям с гестационным возрастом 32 нед. и менее, новорожденным, находящимся на ИВЛ, а также при подозрении на сепсис, в остальных случаях вопрос о проведении ПКТ-теста решается индивидуально.*
 |
| * *Гемостазиограмма при наличии проявлений геморрагического синдрома*
 |
| * *При подозрении на менингит - люмбальная пункция с проведением клинического, биохимического анализа ликвора, бак. посева, ПЦР-исследования*- панели №3,4, 5 и 8
 |

**N.B.** *- В случае выявления у ребенка ИМВП необходимо проведение дополнительного обследования (в том числе ультразвуковой диагностики) для исключения возможных аномалий развития мочеполовой системы;*

**8. *Длительность антибактериальной терапии*** («Infection: Surveillance of Bacterial Infection and Continuation of antibiotics», Paediatrics, Aug 2011; «Neonatal sepsis protocol for indian NICU- The algorhitmic way», Infection update; A. Camacho-Gonzalez et al., «Evaluation of neonatal sepsis», 2013; R. Ramanathan «Neonatal sepsis: Diagnosis, Treatment and GBS: Updated Guidlines», 2012 М. Thompson et al. Imperial College Healthcare NHS Trust QCCH Neonatal Unit/ Policies and Guidelines, 2008-2011);

|  |
| --- |
| Примерная длительность курса антибактериальной терапии при различных нозологических формах ИВЗ у новорожденных |
| Нозологическая форма | **Длительность антибактериальной терапии**  |
| Инфекции костей и суставов (остеомиелит) | 4-6 нед |
| Пневмония | 7-10 дней (в случае тяжелого течения - максимально до 14 дней) |
| Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) | 10-14 дней |
| *Менингит:**А) Грам «+» флора**В) S.aureus (включая MRSA)**С) Грам «-» флора* | *14 дней**28 дней**21 день* |
| Неонатальные судороги, обусловленные инфекционно-воспалительными заболеваниями | 14 дней |
| Сепсис А) Отрицательная гемокультура (системный воспалительный ответ без получения культуры возбудителя)В) Положительная гемокультура | 5-7 дней10-14 дней |
| Некротизирующий энтероколит | 10-14 дней |
| *При выявлении в гемокультуре Грам «-» микроорганизмов длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 7-10 дней* |
| *При выявлении в гемокультуре* *Грам «+» микроорганизмов в случае наличия CoNS – длительность антибактериальной терапии должна составлять 5-7 дней, при идентификации MRSA*  *- 21 день ;* |

1. ***Политика антибактериальной терапии:***
* Спустя 48 часов (на третьи сутки) после начала антибактериальной терапии необходимо выполнить контроль клинического анализа крови и маркеров воспаления с целью решения вопроса об эффективности, необходимости коррекции и возможной отмене проводимой антибактериальной терапии (*Р. Рооз и соавт., Неонатология. Практические рекомендации, 2011;* М. Thompson et al. Imperial College Healthcare NHS Trust QCCH Neonatal Unit/ Guidance for antimicrobial stewardship in hospitals, England, nov 2011);
* Спустя 48 часов после старта антибактериальной терапии необходимо принять решение о возможном переходе с парентеральной формы назначения антибактериального препарата на пероральную с учетом клинического состояния пациента, а также провести деэскалацию антибактериальной терапии после идентификации возбудителя и получения информации об особенностях его чувствительности (*Р. Рооз и соавт., Неонатология. Практические рекомендации, 2011;* М. Thompson et al. Imperial College Healthcare NHS Trust QCCH Neonatal Unit/ Guidance for antimicrobial stewardship in hospitals, England, nov 2011);
* В случае отсутствия убедительной положительной динамики в клинической картине у ребенка на фоне начала антибактериальной терапии препаратами стартовой схемы согласно указанным выше критериям, при отрицательной гемокультуре, в сочетании с отсутствием снижения уровней маркеров воспаления спустя 48 часов от момента начала а/б терапии), - маркеры воспаления должны быть дополнительно проконтролированы спустя 72 часа от момента старта а\б терапии с целью определения ее эффективности.
* По истечении длительности минимального курса антибактериальной терапии, предписанной для лечения определенной нозологической формы, необходимо проведение клинико-лабораторного обследования с контролем уровня маркеров воспаления. Вопрос о продолжении антибактериальной терапии необходимо решить совместно с клиническим фармакологом в зависимости динамики лабораторных показателей;
* В случае отсутствия по данным гемокультуры и посевов из стерильных локусов Грам «-» флоры и наличия признаков НЭК, при назначении антибактериальной терапии ребенку необходимо принять во внимание возможное наличие анаэробной флоры и использовать препарат метронидазол;
* При торпидном течении заболевания или при ухудшении клинико-лабораторного статуса ребенка, - необходимо рассмотреть вопрос о назначении препарата с антианаэробной активностью (метронидазол, имипенем);
* Терапия инфекций, вызванных полирезистентными Грам «-» микроорганизмами, должна осуществляться двумя антибактериальными препаратами, направленными против Грам «-» флоры;
* В случае наличия отрицательной динамики клинико-лабораторных показателей у ребенка с клиникой септического шока в качестве антибактериальных препаратов следует использовать ванкомицин+пиперациллин/тазобактам, без клиники септического шока – ванкомицин+цефоперазон/сульбактам. Спустя 48 часов по результатам проведенного исследования гемокультуры и/или материала, полученного из очага инфекции, микробиологическим методом и методом ПЦР, оценивается спектр причинных возбудителей, по результатам анализа которого проводится коррекция антибактериальной терапии. Оценку маркеров воспаления необходимо проводить спустя 48 часов с момента начала антибактериальной терапии. В случае отсутствия убедительной положительной динамики в клинической картине у ребенка на фоне начала антибактериальной терапии препаратами стартовой схемы согласно указанным выше критериям, при отрицательной гемокультуре, в сочетании с отсутствием снижения уровней маркеров воспаления спустя 48 часов от момента начала а/б терапии), - маркеры воспаления должны быть дополнительно проконтролированы спустя 72 часа от момента старта а\б терапии с целью определения ее эффективности.
* При нормализации уровней маркеров воспаления и клинического анализа крови антибактериальную терапию следует отменить;

**N.B.** *Чрезмерно длительная и избыточная антибактериальная терапия может приводить к развитию у новорожденных инфекции, вызванной C. Difficile, а также к формированию мультирезистентных форм условно-патогенных микроорганизмов (госпитальная флора) (Mateo Bassetti at all, Critical Care, march 2011; Antibiotic Stewardship Driver Diagram, Institute for Healthcare Improvement, CDC) ;*

***10. Критерии отмены антибактериальной терапии*** (Р. Рооз и соавт., Неонатология. Практические рекомендации, 2011; М. Thompson et al. Imperial College Healthcare NHS Trust QCCH Neonatal Unit/ Guidance for antimicrobial stewardship in hospitals, England, nov 2011):

|  |
| --- |
| *▪ Стабилизация состояния пациента (отсутствие клинических проявлений течения инфекционного процесса)* |
| *▪ Нормативные показатели уровня маркеров воспаления (СРБ, ПКТ и др.)* |
| *▪ Отсутствие воспалительных изменений в клиническом анализе крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы «влево», нейтрофилез, повышение нейтрофильного индекса, токсическая зернистость)* |
| *▪ Отрицательная гемокультура* |
| *▪ Положительная динамика рентгенологической картины при отсутствии инфильтративных теней в легких* |

**Приложения к алгоритму диагностики врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний и назначения стартовой антибактериальной терапии у детей в ОРИТН**

Приложение 1

|  |
| --- |
|  ***Порядок рутинного микробиологического мониторинга (для всех пациентов ОРИТН)***  |
| *▪ Посев материала из ануса – 1 раз в неделю* |
| *▪ При удалении центрального венозного катетера - конец удаленного катетра (не входит в рамки еженедельного мониторинга)* |
| *▪ При экстубации - конец интубационной трубки (не входит в рамки еженедельного мониторинга)* |

***NB*** *Данные проводимого микробиологического мониторинга свидетельствуют об особенностях микробиологического пейзажа отделения и не являются основанием для назначения или же смены антибактериальной терапии.*

Приложение 2

*Все случаи назначения пациенту антибактериальных препаратов из группы резерва необходимо согласовывать с членами комиссии по антибактериальной политике Центра и с клиническим фармакологом.*

*\*1 – препараты первой линии – защищенные пенициллины (ампициллин/сульбактам) + аминогликозид, при устойчивости выделенных энтеробактерий – препараты второй линии – цефалоспорины IV поколения (цефепим).*

*\*2 - препарат второй линии - при выделении штамма, устойчивого к антисинегнойным цефалоспоринам.*

*\*3 – препарат второй линии при локализации основного очага инфекции в легких*

*\*4 – препарат второй линии при бактериемии или катетер-ассоциированной инфекции, подтвержденной двукратным положительным посевом крови на фоне применения ванкомицина или наличии противопоказаний к применению линезолида (лейкопения, тромбоцитопения и др., см. инстукцию к препарату)*

*\*5 – препарат первой линии при наличии возможности энтерального применения у пациента*