



**MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Sepsisul neonatal

Protocol clinic național

PCN - 94

Chișinău, 2019

Aprobat la ședința Consiliului de Experți al MSMPS din 07.06.2019, proces verbal nr.2

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr. 813 din 05.07.2019 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Sepsisul neonatal”**

Elaborat de colectivul de autori:

Petru Stratulat	USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Crivceanscaia	USMF „Nicolae Testemițanu”
Marcela Șoitu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Liuba Rusu	USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinski	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghenadie Curocichin	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Tamara Andrușca	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFATĂ	5
A. Partea introductivă	5
A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic	5
A.2. Codul bolii (CIM 10)	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopul protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data revizuirii următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare	6
A.8. Definiții utilizate în protocol	6
A.9. Informația epidemiologică	7
B. Partea generală	9
B.1. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (neonatolog, pediatru)	9
B.2. Nivelul de asistență medicală spitalicească (maternitățile de nivel I, II)	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (maternitățile de nivel III)	11
C.1 Algoritmi de conduită	12
C.1.1 Algoritmul momentelor de bază în patogenia sepsisului	12
C.1.2 Algoritmul evaluării n-n simptomatici SN	12
C.1.3 Algoritmul evaluării n-n asimptomatici SN	13
C.1.4 Algoritmul de conduită în diagnosticul și tratamentul pacientului cu SN	14
C.2 Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor	19
C.2.1 Clasificarea sepsisului neonatal	19
C.2.2 Conduita nou-născutului cu SN	19
<i>C.2.2.1 Anamneza</i>	19
<i>C.2.2.2 Examenul fizic</i>	20
<i>C.2.2.3 Investigațiile paraclinice</i>	24
<i>C.2.2.4 Diagnosticul diferențial</i>	25
<i>C.2.2.5 Criterii de spitalizare și externare</i>	25
<i>C.2.2.6 Tratamentul SN</i>	25
<i>C.2.2.6.1 Tratamentul SN la etapa prespitalicească</i>	25
<i>C.2.2.6.2 Tratamentul SN la etapa spitalicească</i>	26
<i>C.2.2.7 Evoluția SN</i>	26
<i>C.2.2.8 Supravegherea pacienților cu SN</i>	27
C.2.3. Profilaxia recurențelor	28
C.2.4. Complicațiile (subiectul protoalelor separate)	29
D. Resursele umane și materialele necesare pentru implementarea prevederilor protocolului	30
E. Indicatorii de monitorizare a implementării protocolului conform scopurilor	33
Anexe	35
Anexa 1. Formularul de consultație la medicul neonatolog pentru SN	35
Anexa 2. Ghidul pentru părinții nou-născutului cu SN (ghid pentru pacienți)	36
Anexa 3. Fișa standartizată de audit bazal pe criterii pentru SN	38
Bibliografia	54

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	<i>Asistența medicală primară</i>
AMU	<i>Asistența medicală de urgență</i>
BAB	<i>Bilanțul acido-bazic</i>
CT	<i>Tomografia computerizată</i>
DR	<i>Dereglari de ritm</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
EchoCG	<i>Echocardiograma</i>
FCC	<i>Frecvența contracțiilor cardiace</i>
FR	<i>Frecvența respirației</i>
HLG	<i>Hemoleucograma</i>
HTA	<i>Hipertensiunea arterială</i>
i/m	<i>Intramuscular (administrare intramusculară)</i>
i/v	<i>Intravenos (administrare intravenoasă)</i>
I:T	<i>Raportul numărului imatur la numărul total de leucocite</i>
ICȘDOSM și C	<i>Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului</i>
ILI	<i>Indexul leucocitar de intoxicare</i>
LCR	<i>Lichid cefalo-rahidian</i>
NAN	<i>Numărul absolut de neutrofile</i>
NSG	<i>Neurosonografia transfontanelară</i>
RMN	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
RTI	<i>Reanimare și terapie intensivă</i>
SN	<i>Sepsis neonatal</i>
SNP	<i>Sepsis neonatal precoce</i>
SNT	<i>Sepsis neonatal tardiv</i>
TA	<i>Tensiunea arterială</i>
TC	<i>Timp de coagulare</i>

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiști ai catedrei de pediatrie și neonatologie a Facultății de Perfecționare a Medicilor a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Sepsisul neonatal” și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Sepsis neonatal

Exemple de diagnostic clinic:

1. Sepsis neonatal bacterian, septicemia congenitală.
2. Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Streptococul gr.B.
3. Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Streptococi neidentificați.
4. Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Stafilococul aureus.
5. Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Stafilococi neidentificați.
6. Sepsis neonatal bacterian, condiționat de E.coli.
7. Sepsis neonatal bacterian, condiționat de agenți patogeni anaerobi.
8. Sepsis neonatal bacterian, condiționat de alți agenți patogeni.
9. Sepsis neonatal bacterian neidentificat.

A.2. Codul bolii (CIM 10): P 36.0 -36.9

1. P 36. Sepsis neonatal bacterian, septicemia congenitală.
2. P 36.0 Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Streptococul gr.B.
3. P 36.1 Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Streptococi neidentificați.
4. P 36.2 Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Stafilococul aureus.
5. P 36.3 Sepsis neonatal bacterian, condiționat de Stafilococi neidentificați.
6. P 36.4 Sepsis neonatal bacterian, condiționat de E.coli.
7. P 36.5 Sepsis neonatal bacterian, condiționat de agenți patogeni anaerobi.
8. P 36.8 Sepsis neonatal bacterian, condiționat de alți agenți patogeni.
9. P 36.9 Sepsis neonatal bacterian neidentificat.

A.3. Utilizatorii:

- Secțiile de neonatologie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici neonatologi, pediatri, reanimatologi);
- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Centrele consultative raionale (medici pediatri);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și medici pediatri);
- Serviciile de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele AMU specializate și profil general).

A.4. Scopurile protocolului:

1. A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu SN.
2. A îmbunătăți calitatea tratamentului pacienților cu SN.
3. A îmbunătăți profilaxia recurențelor la pacienți cu SN.
4. A micșora numărul cazurilor de invalidizare neuro-psihică prin SN.
5. A micșora numărul cazurilor de deces prin SN.

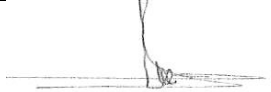
A.5. Data elaborării protocolului: anul 2019

A.6. Data următoarei revizuirii: anul 2024

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
Petru Stratulat	dr.hab.șt.med., profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Larisa Crivceanscaia	dr.hab.șt.med., conferențiar universitar, Departamentul de Pediatrie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, șef secție RTI nou-născuți a IMSP IMC
Marcela Șoitu	dr. șt. med., conferențiar universitar, Departamentul de Pediatrie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”
Liuba Rusu	asistent universitar, Departamentul de Pediatrie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Asociația de Perinatologie din RM	
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Sepsisul neonatal conform raportului OMS, poate fi definit după prezența cel puțin 2 manifestărilor clinice și cel puțin 2 semnele de laborator în prezența rezultatelor pozitive de infecție suspectată (hemocultura pozitivă, reacția de polimerizare în lanț) (A).

Semne clinice

- Temperatura corpului: mai mare de 38,5 grade, sau mai mica de 36,0 grade sau temperatura instabilă.
- Insuficiența cardiacă: bradicardie (bătăile cardiace pe minut mai jos decât a 10 percentilă pentru vârsta dată în absența stimulării vagale, b-blocatori sau malformațiile cardiace congenitale sau depresie persistent inexplicabilă (peste 30 de minute), sau tahicardie (bătăile cardiace peste 2 nivele pentru vârsta dată, în absența stimulilor externi, terapiei medicamentoasă, sau stimulilor dureroși sau persistent inexplicabilă în perioada de peste 0,5 până la 4 ore, și/sau instabilitatea ritmului redusă prin diureza (mai puțin de 1ml/kg/oră), hipotensiune (tensiunea arterială mai joasă de a 5 percentilă pentru vârsta dată), pielea pătată, perfuzie periferică afectată.

- Leziunile pielii și subcutanate : erupții cutanate, scleremă.
- Insuficiența respiratorie: episoade de apnee sau tahipnee (rata respiratorie medie peste 2 DS pentru vîrsta dată normal sau cerințele crescute de oxigen în suport ventilator.
- Semne gastrointestinale: intoleranța alimentară, sugere slabă, distensia abdominală
- Semne nespecifice: iritabilitate, letargie și hipotonie.

Semne de laborator

- Leucocite mai puțin de $4,0 \times 10^9/L$, sau mai sus de $20, \times 10^9/L$
- Raportul I/T mai mare de 0,25
- Numarul de trombocite $< 100,0 \times 10^9/L$
- **PCR** $> 15 \text{ mg/L}$ sau procalcitonina $\geq 2 \text{ ng/ml}$
- hiperglicemie $> 10 \text{ mmol/l}$ sau hipoglicemie $< 2,5 \text{ mmol/l}$ (conform normelor de glucosă pentru o anumită vîrstă)
- acidoza metabolică: BE < -10 sau lactat $> 2 \text{ mmol/l}$

A.9. Informația epidemiologică

SN este unică și cea mai importantă cauză globală a decesului neonatal.

Incidența în lume a SN 4-10/1000. La 85% de nou-născuți, SN se manifestă în primele 24 ore, la 5% - la 24-48 ore și un procent jos după 48 ore. Pînă la a 6 zi de viață, infecția precoce este asociată cu infecția maternă SGB, Escherichia Coli, Haemophilus Influenzae și Listeria Monocytogenes.

Incidența: 1-8% din nou-născuții vii (Cloherty, Stark - 1998), 1-4% din nou-născuții vii (Avery - 2006), 1/3 din aceștia dezvoltă și meningită.

✓ **Rata mortalității prematurilor cauzat de speciile de candidă:**

- Nou-născuți cu GMN $< 1500\text{g}$ – 28-32%
- GFMN $< 1000\text{g}$ – 37-40%

Etiologie:

Sepsis neonatal precoce Streptococul Grup B, E. Coli, Listeria

Sepsis neonatal tardiv: Stafilococul Aureus, E. Coli și ați germeni gram negativi

Germeni bacterieni: Streptococ de grup B - cel mai frecvent implicat în etiologia sepsisului neonatal în secțiile de terapie intensivă din SUA (Schrag 2016). Au fost identificate cel puțin 5 serotipuri din acest germene. Conține acid sialic la grupările 1A, 1B și 3, cu tropism pentru meninge, mai ales tipul 3 ce produce 85-90% din meningitele cu debut precoce sau tardiv. 15-20% din femei pot fi colonizate cu Streptococ grup B beta-hemolitic, dar doar 1-2% din nou-născuți pot face infecție cu Streptococul grupei B.

E. Coli tipul K, este a doua cauză în SUA și prima în Moldova. Au pondere de 38-43%, respectiv 24-29% din cazurile de sepsis precoce (Stoll 2011, Schrag 2016). Produce aproximativ 80% din septicemiile nou-născutului. Are acid sialic cu tropism pentru meninge.

Alți germeni Gram negativi: Klebsiella, Salmonella, Pseudomonas, Proteus.

Listeria Monocytogenes: este dificil de determinat incidența reală pentru că Listeria prezintă tropism deosebit pentru placentă, explicînd avortul spontan și decesul intrauterin. Sunt mai frecvent întâlnite în caz de imunosupresie fiziologică sau patologică.

Alți germeni implicați în sepsis: stafilococi coagulazo-negativi, Stafilococ aureus, epidermidis, enterococi, Hemofilus influenzae, Citrobacter diversus, bacterii anaerobe, Enterococcus faecalis (16% Vakrilova 2014).

Virusuri: Herpes simplex, Enterovirusuri, Virus ECHO, Virus Coxackie.

Fungi: Candida albicans, Candida Parapsilosis, Candida Tropicalis, Candida Glabrata, Candida Lusitaniae, Candida Krusei.

Factori favorizanți:

- Prematuri

- SGA
- nou-născuții din RTI cu antibioterapie prelungită și DR severe.

ETIOLOGIA SNT

Meningoencefalita și sepsisul neonatal - cauzat de infecția cu adenovirus, enterovirus ori Cocksackie virus. Adicional, sexual transmise ca: gonoreea, sifilis, herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV), hepatita, HIV, rubeola, toxoplasmoza, Trichomonas vaginalis și Candida species.

Mecanismul de producere:

1). Infecție ante și perinatală:

Hematogen transplacentară - sepsis congenital sau mortinatalitate. Ex.: Treponema pallidum, Listeria monocitogenis, Micobacterium tuberculozis.

Ascendentă: infecție asociată cu flora vaginală dobândită cu puțin timp înainte de naștere prin ruptura de membrane (sau nu) - (corioamnionită- infecția produsului de concepție), amnionită, pneumonie, naștere prematură: ex: Streptococul grupei B, E.coli, Listeria, în momentul nașterii, prin trecerea fătului prin canalul pelvigenital (colonizare vaginală cu E.coli).

Descendentă: infecție prin trecerea canalului vaginal. Oftalmie gonococică neonatală, septicemie și meningită cu E. Coli, septicemie tardivă cauzată de Streptococii grupei B. Ex.: Neisseria Gonorrhoeae, Escherihia Colli, Streptococul grupei B.

2). Postpartum: infecțiile nosocomiale reprezintă o problemă, mai ales în secțiile de terapie intensivă unde infecția poate ajunge la 5% și peste.

Dobândită: infecția din mediu:

A. În instituțiile medicale: lapte infectat stors, infectarea bontului ombilical, cateterizarea venelor, la procedurile de resuscitare și intubare, la administrarea i/v a soluțiilor, la contactul cu personalul infectat.

B. Comunitare: lapte infectat stors, infectarea bontului ombilical, la contactul cu rudele infectate. Factori implicați în producerea infecției nosocomiale:

- durată lungă de internare în secțiile de terapie intensivă,
- manevre, catetere, tuburi endotraheale,
- manevrări frecvente ale nou-născutului,
- tratamente prelungite cu antibiotice de spectru larg.

Stafilococul coagulazo-negativ este un germen recent implicat în bacteremiile nosocomiale. 40-80% sunt tulpini metilicilin-rezistente. Factorii de risc esențiali pentru acest agent sunt: abordarea liniilor venoase centrale; administrarea lipidelor i/v.

Poarta de intrare la nou-născut este greu de obiectivat: respiratorie, digestivă, cutanată, ombilicală.

Sistemul Oxford de apreciere a nivelului de evidență și gradului de recomandare			
Nivel de evidență		Grad de recomandare	
1	Reviuri sistematice (înalt)	A	studii consecvente de nivelul 1 (puternic)
2	Trialuri randomizate	B	studii de nivelul 2 sau 3 sau extrapolări din studii de nivelul 1
3	Studii de cohortă	C	studii de nivelul 4 sau extrapolări din studii de nivelul 2 sau 3
4	Studii caz – control	D	studii de nivelul 5 sau neconcludente de orice nivel (slab)
5	Raport de caz (jos)		

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (neonatolog, pediatru)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnosticul		
1.1. Confirmarea diagnosticului de SN și evaluarea gradului de afectare C.2.2.1.- C. 2.2.4.	- Anamneza permite suspectarea SN la majoritatea pacienților [2-4,19] - Sindromul inflamator este prezent la toți pacienții cu SN - Semnele fizice patologice pot lipsi dar sunt prezente semnele inflamatorii patologice - Diagnosticul de SN necesită investigații de laborator, paraclinice și imagistice pentru confirmare	Obligatoriu: - Anamneza (caseta 3; tab.1,2) - Examen fizic (casetele 4,5,6,7,8) - Examen de laborator, paraclinice și imagistice (casetele 9,10,11,12) - Diagnosticul diferențial (caseta 15)
1.2. Deciderea tacticii de tratament: staționar versus ambulatoriu C. 2.2.5.		- Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta16) - Se recomandă spitalizareurgentă
2. Tratamentul		
2.1. Tratamentul de urgență la etapa prespitalicească C.2.2.6.1.	Inițierea timpurie a tratamentului de urgență stopează progresarea infecției și previne sechelele grave	Obligatoriu: - Asistența medicală (caseta 18) - Conduita în cazul suspjecției SN (caseta 19) - Algoritmul C.1.4.
3. Transportarea		
3.1. Transportarea în secția specializată	Stabilizarea și monitorizarea funcțiilor vitale permite evaluarea complicațiilor și transportarea pacientului în staționarul de profil [4,7]	Obligatoriu: Aprecierea criteriilor de spitalizare și asigurarea posibilităților de transport (caseta 16)

B.2. Nivel de asistență medicală spitalicească (maternitățile de nivelul I-II)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea		
1.1. Spitalizare în secțiile de profil C.2.2.5.	Inițierea timpurie a tratamentului de urgență stopează progresarea infecției și previne sechelele grave. Stabilizarea și monitorizarea funcțiilor vitale permite evitarea complicațiilor	Obligatoriu: • Vor fi spitalizați nou-născuții, care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare (caseta 16)
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de SN 2.2. Evaluarea gradului de afectare 2.3. Diagnosticul diferențial C.2.2.1 –C.2.2.4.	Tactica de conduită a pacientului cu SN și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare și complicațiile bolii, aprecierea căroră este posibilă numai în condiții de staționar	Obligatoriu: • Anamneza (caseta 3; tab.1,2) • Examen fizic (casetele 4,5,6,7,8) • Examine de laborator, paraclinice și imagistice (casetele 9,10,11,12,13) • Diagnosticul diferențial (caseta 15) Recomandabil: spitalizarea urgentă (caseta 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul SN C.2.2.6.2.	Tactica de conduită a pacientului cu SN și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare și complicațiile bolii	Obligatoriu: • Conduita n-n cu SN (casetele 2,19,20,21,22,23,) • Tratament antibacterian (casetele 24, 25, 26; tab.3,4) • Tratament cu imunoglobuline (caseta 27) • Algoritmii C.1.2; C.1.3; C.1.4.
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea C.2.2.7.- C.2.2.8. C.2.4.	Determinarea evoluției SN. Determinarea eficacității tratamentului În unele cazuri SN poate avea o evoluție progresivă [20, 22]	Obligatoriu: • Determinarea evoluției SN (casetele 28,34) • Determinarea eficacității tratamentului (caseta 29) • Supravegherea pacienților cu SN pe parcursul spitalizării (caseta 30) • Reevaluarea criteriilor de transfer la nivelul III de

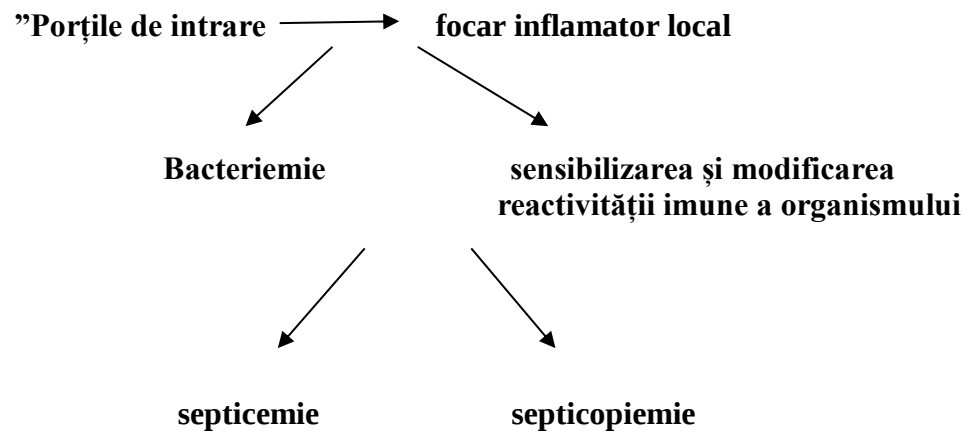
		asistență medicală (în caz de Ineficiență A tratamentului)
5. Profilaxia		
5. 1. Profilaxia recurențelor C.2.3.	Recurențele pot fi asociate cu riscul unor leziuni gastro-intestinale, pulmonare, cerebrale permanente și diminuarea coeficientului Intelectual	Obligativ: • Metode de profilaxie (caseta 33; tab.5)
6. Externarea		
6.1. Externarea C.2.2.5.	La pacientul fără boli concomitente, pe fondalul tratamentului adecvat, după 24-72 ore de stabilizare clinică și de laborator (10-14 zile). Externarea pacientului conform criteriilor de Externare	Obligativ: • Evaluarea criteriilor de externare (caseta 17)
6.2. Externarea cu referire la nivelul primar de asistență medicală pentru tratament (în perioada de convalescență) și supraveghere		Extrasul din foaia de observație va conține obligativ: • Diagnosticul precizat desfășurat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Recomandări explicite pentru pacient (anexa 2) • Recomandări pentru medicul de familie (caseta 32)

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (maternitățile de nivelul III)		
<i>Descriere (măsuri)</i>	<i>Motive (repere)</i>	<i>Pași (modalități și condiții de realizare)</i>
<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
1. Spitalizarea		
1.1. Spitalizare în secțiile de profil C.2.2.5.	Inițierea timpurie a tratamentului de urgență stopează progresarea infecției și previne sechelele grave. Stabilizarea și monitorizarea funcțiilor vitale permite evitarea complicațiilor	Obligatori: • Vor fi spitalizați nou-născuții, care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare (caseta 16) • Vor fi spitalizați nou-născuții transferați de la nivelul I,II de asistență medicală (în caz de ineficiență a tratamentului la nivelul dat)
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de SN 2.2. Evaluarea gradului de afectare 2.3. Diagnosticul diferențial C.2.2.1– C.2.2.4.	Tactica de conduită a pacientului cu SN și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare și complicațiile bolii, aprecierea căreia este posibilă numai în condiții de staționar	Obligatori: • Anamneza (caseta 3; tab.1,2) • Examen fizic (casele 4,5,6,7,8) • Examine de laborator, paraclinice și imagistice (casele 9,10,11,12,13) • Diagnosticul diferențial (caseta 15) Recomandabil: (caseta 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul SN C.2.2.6.2.	Tactica de conduită a pacientului cu SN și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare și complicațiile bolii	Obligatori: • Conduita n-n cu SN (casele 2,19,20,21,22,23,) • Tratament antibacterian (casele 24,25,26; tab.3,4) • Tratament cu imunoglobuline (caseta 27) • Algoritmii C.1.2; C.1.3;C.1.4.
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea C.2.2.7.- C.2.2.8. C.2.4.	Determinarea evoluției SN. Determinarea eficacității tratamentului. În unele cazuri SN poate avea o evoluție progresivă [20, 22]	Obligatori: • Determinarea evoluției SN (casele 28, 34) • Determinarea eficacității tratamentului (caseta 29) • Supravegherea pacienților cu SN pe parcursul spitalizării (caseta 30)

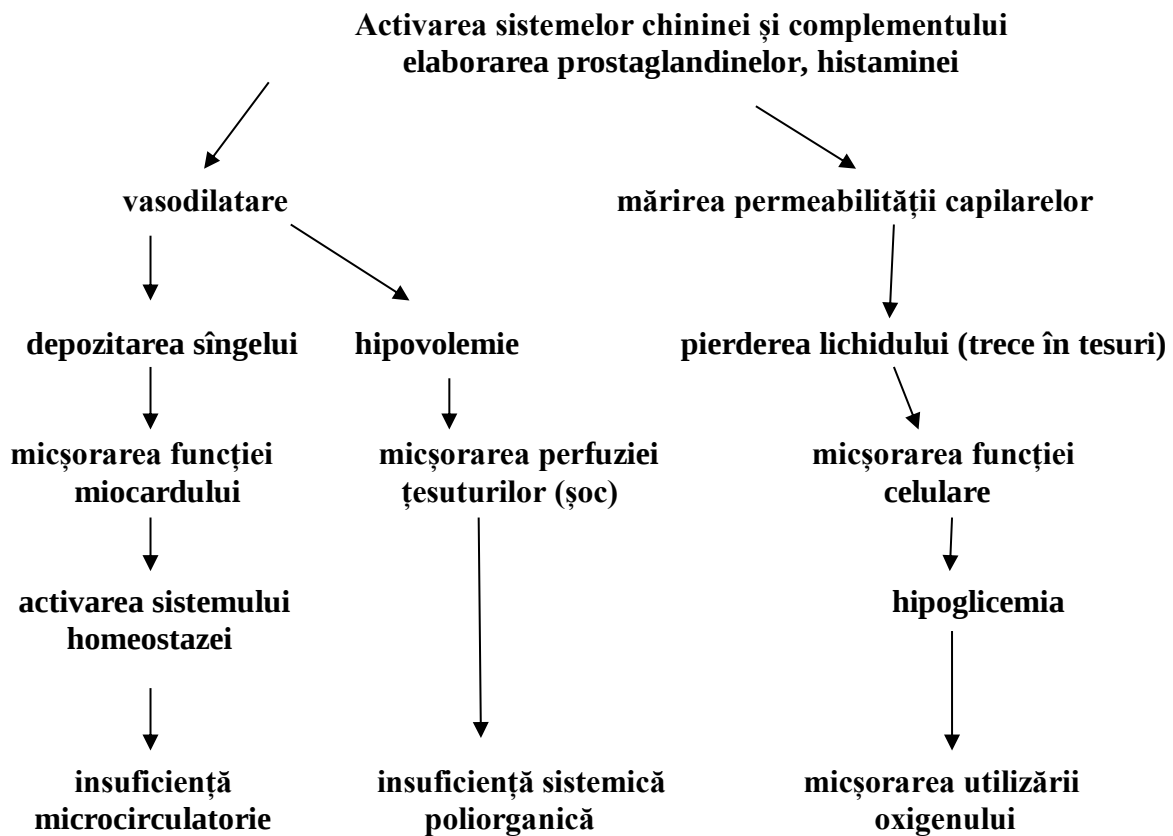
5. Profilaxia		
5. 1. Profilaxia recurențelor C.2.3.	Recurențele pot fi asociate cu riscul unor leziuni gastro-intestinale, pulmonare, cerebrale permanente și diminuarea coeficientului intelectual	Obligativ: • Metode de profilaxie (caseta 33; tab.5)
6. Externarea		
6.1. Externarea C.2.2.5.	• La pacientul fără boli concomitente, pe fondalul tratamentului adecvat, după 24-72 ore de stabilizare clinică și de laborator (10-14 zile). • Externarea pacientului conform criteriilor de externare	Obligativ: • Evaluarea criteriilor de externare (caseta 17)
6.2. Externarea pentru transfer la spitalul teritorial C.2.2.8.		Obligativ: • Managementul transferului (caseta 30)
6.3. Externarea cu referire la nivelul primar de asistență medicală pentru tratament (în perioada de convalescență) sau/și supraveghere		Extrasul din foaia de observație va conține obligativ: • Diagnosticul precizat desfășurat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Recomandări explicite pentru pacient (anexa 2) • Recomandări pentru medicul de familie (caseta 32)

C.1. ALGORITMUL DE CONDUITĂ

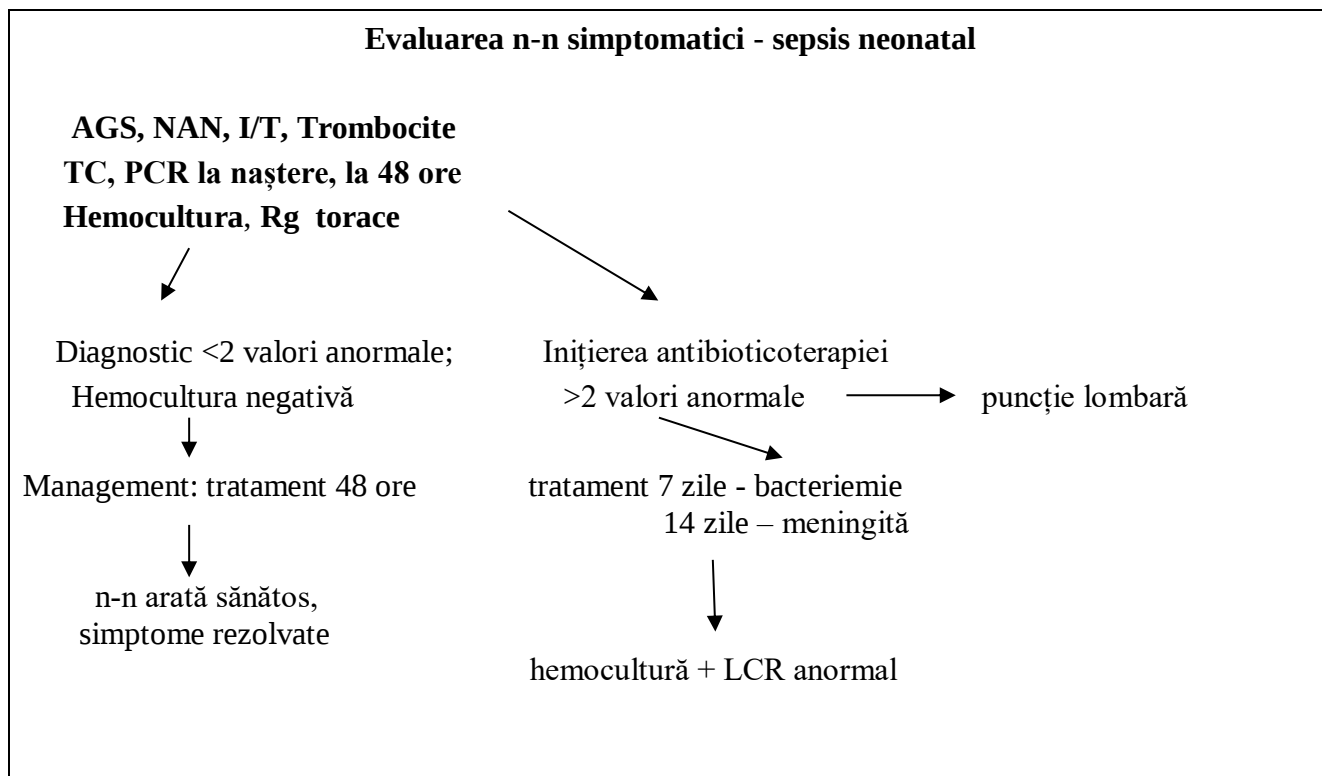
C.1.1. ALGORITMUL MOMENTELOR DE BAZĂ ÎN PATOGENIA SEPSISULUI



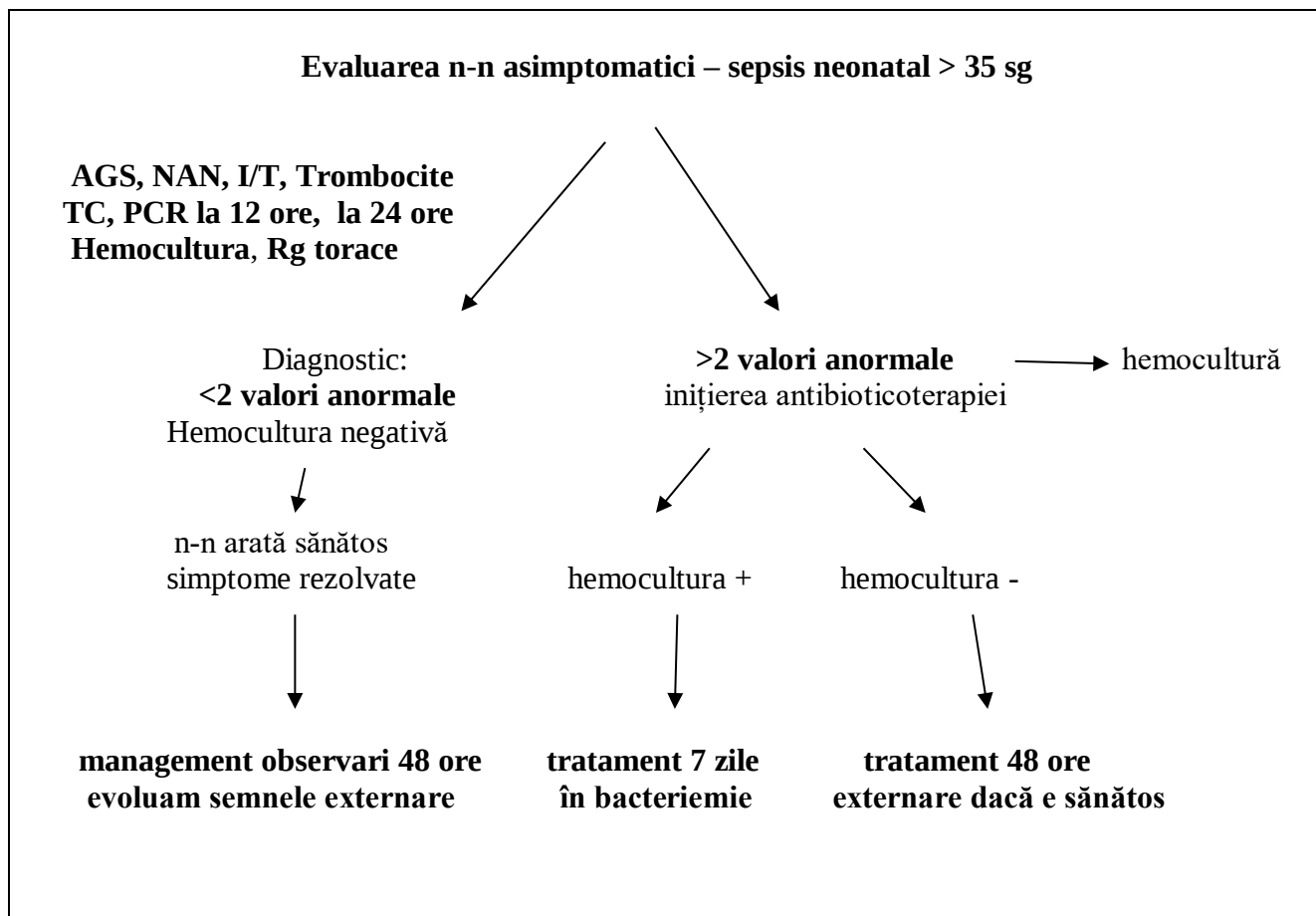
B. Schimbările hemodinamice în sepsis



C.1.2 . ALGORITMUL EVALUĂRII N-N SIMPTOMATICI – SN



C.1.3. ALGORITMUL EVALUĂRII N-N ASIMPTOMATICI – SN



C.1.4. ALGORITMUL DE CONDUITĂ ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PACIENTULUI CU SN

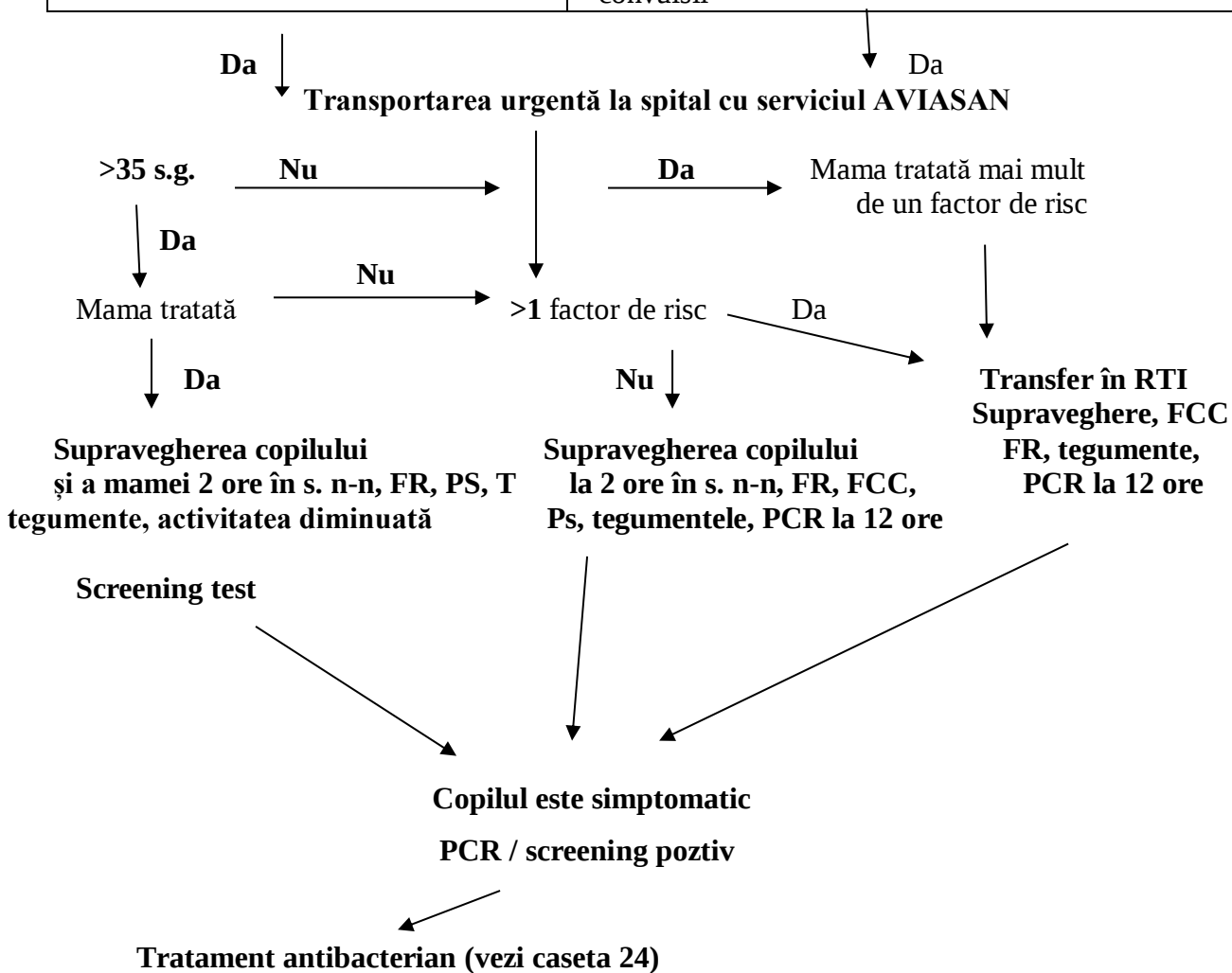
Algoritmul de diagnostic al SN:

Factorii de risc:

- Corioamnionită
- Perioada alichidiană > 18ore
- Febră/infecție intrapartum
- Colonizarea bacteriană
vaginului/perineului
- Complicații obstetricale / procedee
invazive
- Spălare pe mâini insuficientă de
către personalul medical, părinți
- Naștere prematură
- Infecția lichidului amniotic
- Travaliu îndelungat
- Infecții tractului reno-urinar

Nou-născut simptomatic:

- tulburări neurologice (iritabilitate, letargie,
alimentație slabă)
- temperatura (hipotermia, hipertermia)
- apnee
- dereglări hemoragice (peteșii, purpură,
hematoame)
- componente cardiovasculare (tahicardie, hipoTA,
hipoperfuzia)
- cianoză
- simptome GI (distensie abdominală, emesis, diaree)
- icter
- insuficiența respiratorie (tahipnee, respirații
dificile, hipoxemie)
- convulsii

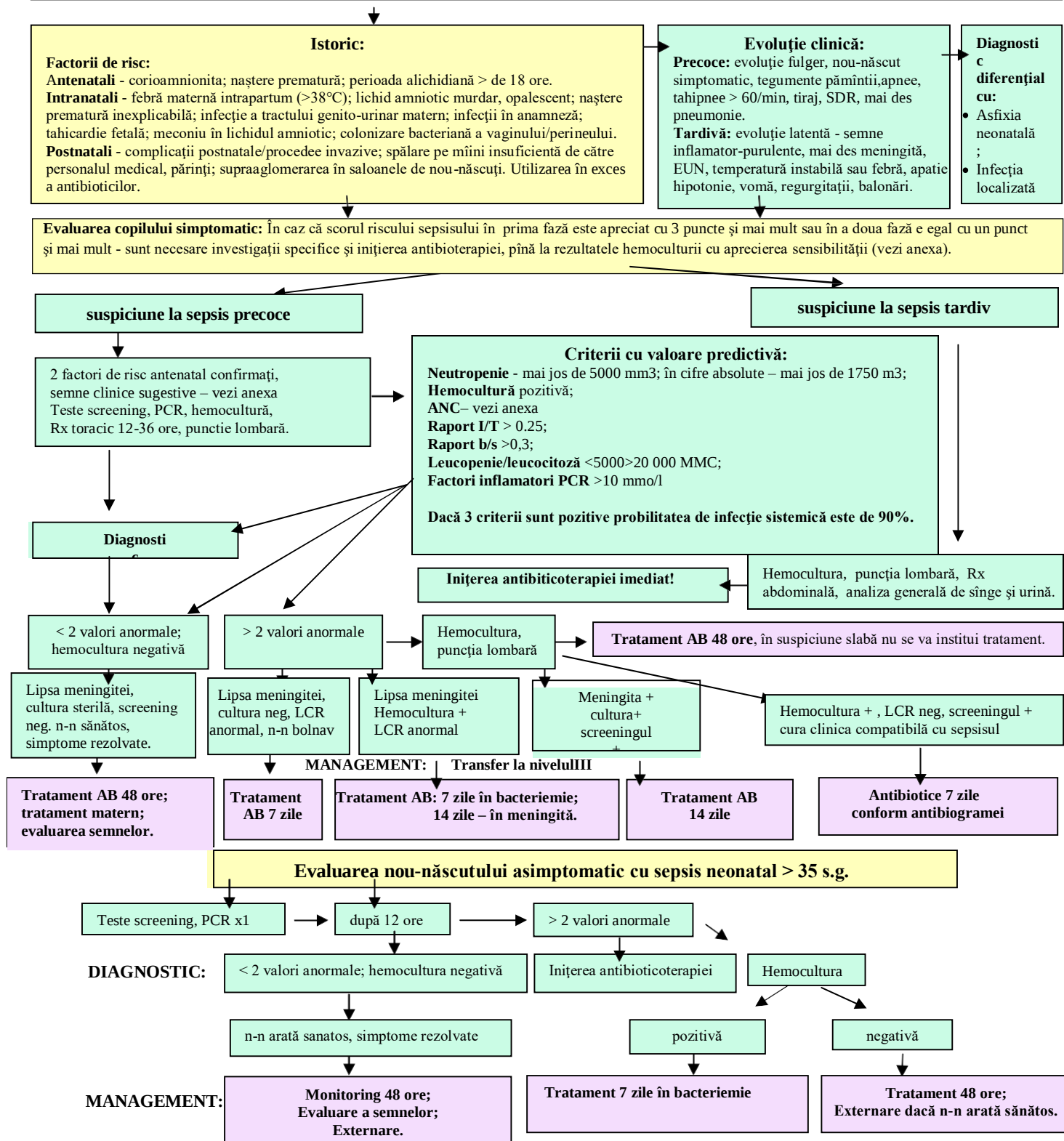


Screening Pozitiv:

- leucopenie/leucocitoză <5000 >20 000
 - raportul N/segmentate >0,25
 - PCR>10 mmol/L
- NAN<5000 mm³ în cifre absolute <1750mm³
 - Trombocite < 200.000

C.1.5 ALGORITMUL MANAGEMENTULUI SEPSISULUI NEONATAL

Sepsisul neonatal conform raportului OMS, poate fi definit după prezența cel puțin 2 manifestărilor clinice și cel puțin 2 semnele de laborator în prezența rezultatelor pozitive de infecție suspectată (hemocultura pozitivă, reacția de polimerizare în lanț) (A).



Scorul riscului dezvoltării infecției neonatale constă din 2 faze: (2,B^{2:3,1})

I fază

SCORUL	0	1	2
Durata perioadei alichidiene	< 12	12 - 24	□ 24
Temperatura corpului la mamă	36,6 – 37,2	37,3 – 37,8	□ 37,8
Scorul Apgar la 5 minute	8 – 10	5 – 7	□ 5
Caracteristicile lichidului amniotic	curate	colorate cu meconiu sau sânge	purulente cu miros fetid
Greutatea copilului în grame	> 2500	1500 - 2500	< 1500

Aprecierea constă din două faze notată în sistemul de trei puncte: dacă 1 fază este egală cu 0, atunci nu este nevoie de apreciat a doua fază!

II faza

Aspectul placentei	nu e schimbat	opalescentă	purulentă
Cantitatea neutrofilelor în aspiratul gastric	0-5	6-15	> 15 sau prezența neutrofilelor cu incluziuni bacteriene
Temperatura corpului la mamă la 1 – 2 ore după naștere	36,6- 37,2	37,3- 37,8	> 38,5
Cantitatea leucocitelor în sângele mamei la naștere	10000-15000	15000-20000	>20000
Urocultura mamei	sterilă	bacterii sau leucocite	bacterii sau leucocite
Starea copilului	satisfăcătoare	instabilă	tulburări respiratorii

În caz că I fază este apreciată cu 3 puncte și mai mult sau a doua fază e egală cu un punct și mai mult - sunt necesare investigații specifice și antibioticoterapia inițiată pînă la rezultatele hemoculturii cu aprecierea sensibilității.

Remarca:

SEPTICEMIE CONFIRMATĂ:

Hemocultura: este bine să se facă 2 prelevări cu cîte 1 ml sânge/mediu, imediat după naștere, de preferat din sângele periferic sau din vasele ombilicale (dar manevra trebuie să fie foarte sterilă).

O precauție importantă: Niciodată sa nu întârziati tratamentul cu antibiotic la un nou-născut bolnav, cu detresă respiratorie, bazîndu-vă pe o HLG normală. În perioada de debut a infecției, HLG și PCR pot fi complet normale. Timpul dintre apariția infecției și prima modificare a HLG poate fi de 4-6 ore. Timpul dintre apariția infecției și creșterea PCR poate fi de 12 ore. În această perioadă latentă, nou-născutul este infectat și necesită tratament cu antibiotic, dar are o HLG normală și PCR normal. (1,A^{2:3})

Dinamica numărului absolut de neutrofile în primele 60 de ore de viață (diag. Monroe)

Numărul absolut de neutrofile: *Absolute Neutrophil Count (ANC)* se determină prin formula:

$$\frac{(\text{segmentate} + \text{bastonașe / linii}) \times \square \text{leucocite}}{100}$$

Indicii ce se află sub limita de jos a graficului sunt semnificativi pentru sepsis.

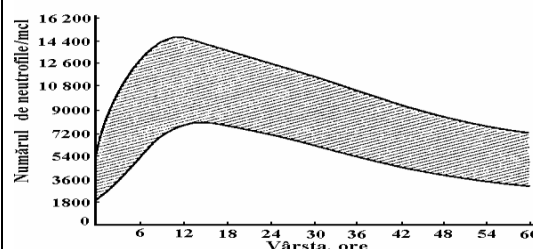
Graficul Monroe. Interval normal pentru numărul absolut de neutrofile în primele 60 ore de viață.

Valori sub 1800 vor fi anormale pentru nou-născuții la termen și prematuri.

Valorile în declin progresiv ar fi de asemenea o cauză de îngrijorare.

Raportul I/T > 0.25 indică suspiciunea de sepsis.

$$\frac{\text{Imature (I)}}{\text{Totale (T)}} = \text{raport I/T}$$



Tabel 1. (A)

Valori predictive pentru SN

Rezultate de laborator	Sensibilitate %	Specificitate %	Valori predictive %	
			Pozitiv	Negativ
NAN <1750 celule/mm ³	38%	61-92%	20-77%	96-99%
NAN <10% (aproximativ 5580 celule/mm ³)	48%	73%	4%	98%
I/T > 0.2	90-100%	30-78%	11-51%	98%
I/T > 0.3	35%	89%	7%	98%
PCR > 1 mmol/L	70-93%	70-93%	27%	100%

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. CLASIFICAREA SEPSISULUI NEONATAL

Caseta 1. Clasificarea clinico-evolutivă:

- ✓ Sepsisul precoce
- ✓ Sepsisul tardiv

C.2.2. CONDUITA PACIENTULUI CU SN

Caseta 2. Pași obligatorii în conduita pacientului cu SN

1. Determinarea gradului de afectare a copilului:

Evaluarea precoce, rapidă și meticuloasă este esențială pentru tratamentul reușit. Un copil asimptomatic născut la termen sau aproape de termen, chiar dacă are numai un factor de risc pentru sepsis necesită examinare meticuloasă fizică și o analiză generală a sîngelui de rutină cu formula leucocitară și numărul de trombocite. În prezența factorilor multipli de risc, faceți înșămînțarea sîngelui și luați în considerație inițierea terapiei cu antibiotice. Pentru un copil născut înainte de termen cu careva factori de risc, ca și în cazul oricărui nou-născut simptomatic, faceți HLG și înșămînțarea sîngelui și inițiați antibioticoterapia.

2. Semne clinice de pericol:

- manifestări de impregnare infecțioasă (febră, vomă, anorexie, astenie etc.);
- manifestări convulsive (crize generalizate (tonice, tonico-clonice, clonice, atonice), crize focale sau unilaterale);
- manifestări inflamatorii de focar;
- manifestări cardio-vasculare (TA, FCC);
- manifestări neuro-vegetative (respiratorii, aritmii, cianoză, vaso-motorii (accese de paloare);
- complicații

3. Investigarea obligatorie privind criteriile de spitalizare, inclusiv în RTI

Evaluarea/Conduita sepsisului neonatal tardiv:

Ca și în cazul sepsisului cu debut precoce SNT este asociat preponderent cu debut mai tardiv, puncția lombară cu evaluarea completă a LCR este esențială. Spre deosebire de SNP, este frecventă infecția urinară. Urina se colectează pentru analiza generală a urinei și pentru înșămînțare. Pentru a preveni contaminarea, urina se obține prin cateterizarea vezicii urinare. Urina obținută prin colectare în rezervor niciodată nu trebuie trimisă pentru înșămînțare. De asemenea, spre deosebire de SNP, nivelele obținute în serie a PCR pot fi utile pentru infirmarea diagnosticului de SNT la sugarii cu orice vîrstă de gestație.

Dacă se suspectă sepsisul

Analizați două condiții principale de mai jos și alegeți-o pe cea care se bazează cel mai mult pe rezultatele copilului.

1. Dacă copilul este la vîrsta de trei zile sau mai puțin și anamneza maternă indică sepsisul, atunci, tratați sepsisul și oricare semn specific (de exemplu: dereglarea respiratorie) (B).

2. Dacă copilul este la vîrsta de trei zile sau mai puțin și anamneza maternă nu indică sepsisul, sau dacă copilul este la vîrsta de mai mult de trei zile de viață atunci cînd s-au identificat primar semnele maladiei (indiferent de anamneza maternă) și:

a. dacă copilul a prezentat două sau mai multe rezultate, atunci tratați sepsisul și orice semn specific (de exemplu: dereglarea respiratorie);

b. dacă copilul prezintă un rezultat, atunci tratați orice semn specific (de exemplu. dereglarea respiratorie), dar nu începeți tratamentul sepsisului. Observați semnele suplimentare ale sepsisului la copil, reevaluînd starea copilului peste fiecare două ore timp de 12 ore.

c. dacă semnele suplimentare ale sepsisului sunt observate oricînd pe parcursul perioadei de supraveghere, atunci tratați sepsisul;

d. dacă semnele suplimentare ale sepsisului nu sunt observate pe parcursul perioadei de supraveghere, dar semnele inițiale nu au regresat, atunci continuați supravegherea timp de mai mult de 12 ore;

e. dacă semnele inițiale au regresat pe parcursul perioadei de observație, atunci reevaluați starea copilului peste fiecare 4 ore timp de alte 24 ore;

f. dacă ameliorarea continuă, copilul se alimentează adecvat și nu există alte probleme care necesită spitalizare, atunci externați copilul.

Mai mult de jumătate din nou-născuții cu sepsis au fost asimptomatici la naștere. Febra intrapartum a fost de ajutor pentru identificarea a peste o pătrime de nou-născuți la termen cu sepsis care erau asimptomatici la naștere.

Tabelul 2. Scorul riscului dezvoltării infecției neonatale (SN)

Aprecierea constă din două faze notată în sistemul de trei puncte: dacă I fază este egală cu 0 atunci nu este nevoie de apreciat a doua fază.

I fază			
Scorul	0	1	2
Durata perioadei alichidiene	< 12	12 - 24	> 24
Temperatura corpului la mamă	36,6 – 37,2	37,3 – 37,8	> 37,8
Scorul după Apgar la minutul 5	8 – 10	5 – 7	< 5
Caracterul lichidului amniotic	curat	colorat cu meconiu sau sânge	purulent cu miros fetid
Masa corpului copilului în grame	< 2500	1500 - 2500	> 1500
II fază			
Scorul	0	1	2
Aspectul placentei	nu este schimbat	opalescentă	purulentă
Cantitatea neutrofilelor în aspiratul gastric	0 - 5	6 - 15	> 15 sau prezența neutrofilelor cu incluziuni bacteriene
Temperatura corpului la mamă peste 1-2 ore după naștere	36,6 - 37,2	37,3 - 37,8	>38,5
Cantitatea leucocitelor în sângele mamei în ziua când a născut	10000 - 15000	15000 - 20000	> 20000
Urocultura mamei	sterilă	bacterii sau leucocite	bacterii sau leucocite
Starea copilului	satisfăcătoare	instabilă	deregări respiratorii

În caz că prima fază este apreciată cu 3 puncte și mai mult sau a doua fază e egală cu un punct și mai mult, atunci sunt necesare examinări specifice și antibioticoterapia inițiată pînă la primirea rezultatelor hemoculturii și antibioticogramei cu aprecierea sensibilității.

C.2.2.1. ANAMNEZA

Caseta 3. Factorii favorizanți:

I. Neonatali (care țin de gazdă):

- Țin de imaturitatea imunologică a nou-născutului și în special a nou-născutului prematur și mic pentru VG.
- Rata SN este de 8 ori mai mare la nou-născutul cu masa între 1000-1500 g decât a celor cu masa între 2000-2500 g.
- Meningita apare de 3 -17 ori mai frecvent la copiii sub 2500 g.
- Infecția cu Streptococul betahemolitic de grupa B, este de 26 ori mai frecventă la copiii sub 1000 g, această cifră crește dacă există și ruptura prematură de membrane.

Sexul masculin este mai predispus

II. Materni:

- Infecția maternă (septicemie, bacteriemie maternă, infecție urinară, vaginală).

Sepsisul matern este relativ rar și de aceea singurul indicator al infecției intrauterine este de multe ori doar febra maternă.

- Ruptura prematură de membrane > 18 – 24 ore.
- Nașterea prematură.
- Corioamnionită

SN poate apărea la 1-2% din copiii proveniți din aceste mame, dar riscul crește la 15,2% în cazul asocierii și a nașterii premature (sub 37 săptămâni).

- Administrarea antenatală de steroizi.

Utilizarea antenatală a steroizilor în vederea maturării pulmonare, în cazurile cu membrane rupte, crește riscul de infecție amniotică.

III. Condiții de îngrijire și manevre la nou-născuți (infecții nosocomiale).

- A. În sala de naștere: manevrele de reanimare și protezare respiratorie.
- B. În secția de terapie intensivă: supraaglomerarea secției de terapie intensivă; incubatoarele, apa din barbotare, B. piocianic, mixerele de O₂, manevrele: puncții venoase, cateterizări de vase ombilicale, alimentație parenterală prelungită, protezare respiratorie cu sterilizare insuficientă a aparaturii.
- C. Personalul de îngrijire: 15-20% din personal sunt purtători de germeni (stafilococi coagulazonegativi rezistenți la antistafilococice uzuale), condiții de igienă a personalului.
- D. Întrebuințarea abuzivă și nerațională a antibioticelor, care duc la selectarea de tulpini rezistente la antibiotice.
- E. Circuite nefuncționale, supraaglomerare în secțiile de nou-născuți și prematuri.
- F. Condiții neadecvate de transport a nou-născutului.
- G. Intrapartum: colonizarea bacteriană a vaginului/perineului, MST, complicații obstetricale/procedee invazive, spălarea pe mâini insuficientă de către personalul medical, părinți.

Factorii de risc asociați: prematuritatea, GMN, sarcina multiplă, asfixia perinatală, reanimarea, hipotermia, infectarea încrucișată (aglomerare), procedurile invazive, spălarea insuficientă pe mâini, condiții insuficiente de îngrijire, retard în dezvoltare, febră foarte înaltă > 38.5 grade C, infecții virale, dificultăți de respirație. (B)

Tabelul 3. Caracteristicile infecțiilor în funcție de perioada debutului și germenii implicați (B)

Caracteristici	Debut precoce	Debut tardiv	
		Infecție la domiciliu	Infecție nosocomială
Debut	primele 72 ore	1 săptămână -1 lună	1 săptămână - externare din RTI
VG	50% sunt prematuri	n-n la termen	de obicei prematur
Factori de risc	corioamnionită; RPM, febra maternă,		catetere venoase, protezare respiratorie, intervenție chirurgicală, alimentație parenterală (lipide)
Calea de transmitere	Verticală (în utero, intrapartum)	orizontală	orizontală
Agenți patogeni	E. Coli, Str. grup B, Klebsiella, Listeria, Enterococi, Pneumococi, H. Influenzae	Str. grup B tip 3, E. Coli K1, Listeria, Enterovirus, Stafilococ epidermidis	Stafilococ coag.-negativ, Stafilococ aureus, Candida, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, E.Coli, Proteus
Elemente clinice caracteristice	Insuficiență respiratorie Pneumonie Septicemie	Septicemie Meningită (35%) Osteoartrită	candidoză bucală, dermatită micotică, pustule, abcese
Complicații obstetricale materne	frecvente	Nu sunt specifice	Nu sunt specifice
Efectul ATB intrapartum	Reduc incidența 80-90%	Nu are efect	Nu are efect
Mortalitate	5-20%	0-6%	0-6%

C.2.2.1. EXAMENUL FIZIC**Caseta 4. Regulile examenului fizic în SN**

- Examen fizic complet
- Examen neurologic: semne de focar; semne meningiene, starea de conștiență.

Notă: Tabloul clinic al SN este foarte variat în funcție de etiologie, vîrstă, boli concomitente, reactivitatea organismului gazdă.

Particularitățile clinice pot fi generalizate în următoarele momente cheie:

- Manifestările clinice clasice ale SN
- Un diagnostic etiologic cert de SN nu este posibil doar în baza datelor clinice și de laborator în lipsa hemoculturii pozitive

Evaluarea gradului de afectare

Febra, hipotermia, starea de conștiență, manifestările cardio-vasculare (TA, FCC) și respiratorii (FR), manifestările neurologice, complicațiile.

Deciderea necesității spitalizării.

Caseta 5. *Semne și simptome*

Nespecifice: apnee, curba masei ponderale plată, tegumente marmorate, surii, rețeaua venoasă exprimată, hipertermie / hipotermie, SDR / cianoză, icter / hepatită, anorexie / vomă / distensie abdominală / diaree.

Nu se recomandă de efectuat un bilanț septic pentru toți copiii care prezintă manifestări clinice nespecifice. Indicațiile cele mai bune pentru luarea deciziei de a trata copilul sunt:

- un anamnestice complet cu un examen fizic,
- reevaluare regulată (1-4 ore) a simptomelor și semnelor vitale,
- experiența clinică.

Nou-născuții care sunt afectați din punct de vedere clinic trebuie să fie considerați ca septici și trebuie să fie tratați.

Ex.: Nou-născuții la termen ce necesită un supliment de O₂ la naștere și starea cărora nu se ameliorează sau se înrăutățește cu o întârziere/interval de 6 ore.

Semne clinice care dovedesc prezența infecției:

Generale: aspect general de n-n „ce nu evoluează bine”, tulburări de reglare termică (hipotermie / febră)

Neurologice: apatie, iritabilitate, țipăt strident, hipotonie, hiporeactivitate, convulsii, comă.

Respiratorii: apnee, tahipnee, cianoză, geamă, semne de retracție toracică.

Digestive și abdominale: dificultăți de alimentare, reflex de supt slab, meteorism abdominal, stază gastrică, vomă, diaree / constipație, hepatosplenomegalie.

Cardiovasculare: paloare, cianoză, tegumente marmorate, alungirea timpului de recolorare capilară, tahicardie/bradicardie/aritmie, tegumente umede și reci, hipotensiune, edeme.

Cutanate: purpură, peteșii, omfalită, celulită, pustule, eriteme, scleremă.

Hematologice: icter, hemoragii, purpură.

Musculo-scheletice: pseudoparalizie, poziții ciudate ale membrelor, durere la mobilizare.

Caseta 6. *Sepsisul neonatal precoce (SNP)*

- Debutul din primele ore de viață pînă la IV zi și mai devreme.
- Infecție în anamneză la mamă.
- Căile de infectare – ascendentă și descendentă.
- Agenții patogeni - Streptococii grupei B, Listerii, flora Gram, Candida, Treponema, virusii, infectarea cu SBG de la mamă la copil, Escherichia Colli. Evoluție fulminantă.
- Se includ organe și sisteme. Mai des se întâlnește pneumonia: dereglări de respirație – tahipnee, polipnee, infecție de sistem, SDR pronunțat.
- Sepsis cu evoluție fulminantă.
- Letalitate în 15–50%.

Fazele sepsisului fulminant:

I fază: Perioade de apnee/tahipnee/dispnee, tahicardie, manifestări ale hipovolemiei, TA scăzută, tegumentele colorate obișnuit, temperatura corpului obișnuită, excitabilitate, neliniște, hiperchineze, tremur, apărare abdominală, înrăutățirea stării generale în dinamică.

II fază: Accentuarea tahicardiei și dispneei, dilatarea limitelor matității relative a cordului, zgomote cardiace atenuate, suflu sistolic, acrocianoză, edeme, pastozitate (spate, abdomen), hepatomegalie, se accentuează indoleanța, pasivitatea, hipotonie, convulsii, paliditate cu „pete” și (sau) cu nuanță surie, purpură sau alte manifestări ale SCID: hemoragii intestinale, pulmonare, sîngerare la locul injecțiilor; oligurie sau anurie, tulburări neurologice progresive, dezvoltarea sindromului Waterhouse – Friedricksen, instabilitate termică, hipertermie >39° C (sensibilitate 91%, specificitate 99.1%) permanentă, cu început din ziua 3 de viață – infecție probabilă, t° C tranzitorie, înaltă nu este caracteristică pentru infecție. Înfașarea strînsă ridică t° C cu 0,27 °C/oră.

Caseta 7. *Sepsisul neonatal tardiv (SNT)*

- Debutul după a V zi și mai tîrziu.

- Este provocată de Stafilococci coagulazo-negativi, Stafilococul aureus, E coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Candida, GBS, Serratia, Acinetobacter și anaerobe
- Căile de transmitere – descendentă și dobândită.
- Evoluție - încet progresivă, cu focare purulente, mai des meningită, enterocolita ulceronecrotică

Caseta 8. Sepsisul neonatal la copiii prematuri

Evoluție subacută (trenantă), în primele zile sau săptămâni de viață, manifestat ca detresă respiratorie, pneumonie, dispnee cu perioade de apnee și bradipnee, bradicardie, lipsa reflexului de sugere, hipotonie musculară sau distonie, indoleanță, nou-născutul nu menține căldura, hiporeflexie, sindromul edematos, paliditate sau icterul tegumentelor, sclerem, semnele afectării infecțioase ale intestinului: EUN, dereglări digestive, distensie abdominală; sindromul hemoragic, simptomul „ombilic spart”.

C.2.2.3 INVESTIGAȚII PARACLINICE

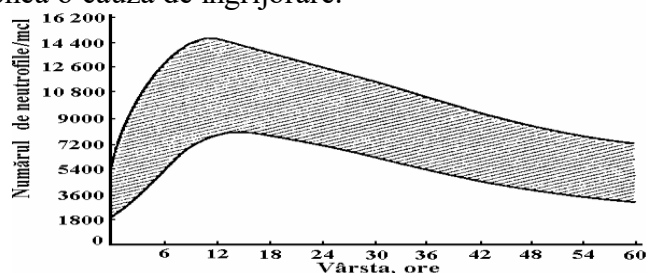
Caseta 9. Investigațiile

- Teste de laborator: Nu există nici un test de laborator care să aibă o specificitate și sensibilitate acceptabile pentru predicția unei infecții. De aceea, datele de laborator trebuie coroborate cu cele clinice și existența.
- HLG (în primele ore de viață, în dinamică - 24, 72 ore și 7 zi de viață.
- Raportul I/T > 0.25 (înseamnă că 25% din neutrofile sunt imature și indică suspiciunea de sepsis).
- PCR (la 24, 72 ore de viață și la 7 zi de viață).
- Hemocultura (în secția de RTI, după cateterizarea venelor ombilicale sau periferice) antibioticograma, însămânțarea din tubul endotraheal, urechi, nas; aspirat gastric; urină. Este bine să se facă 2 prelevări cu câte 1 ml sânge/mediu, imediat după naștere, de preferat din sângele periferic sau din vasele ombilicale (dar manevra trebuie să fie foarte sterilă). Prelevarea din vena femorală are pericolul contaminării cu coliformi din zona perineului. 20% din hemoculturi pot fi negative.
- Puncția lombară, însămânțarea LCR în caz de suspecție la meningită.
- Examen radiologic toraco-abdominal: poate arăta afectări ale parenchimului sau modificări ale siluetei cordului; greu de diferențiat o pneumonie cu Streptococul grupei B de BMH.

Caseta 10. Numărul Absolut de Neutrofile (ANC) se determină prin formula:

$$\frac{(N \text{ segmentate} + N \text{ bastonașe} / \text{linii}) \times N \text{ leucocite}}{100}$$

Graficul Manroe. Interval normal pentru numărul absolut de neutrofile în primele 60 ore de viață. Valori sub 1800 vor fi anormale pentru nou-născuții la termen și prematuri. Valorile în declin progresiv ar fi de asemenea o cauză de îngrijorare.



Indicii ce se află sub limita de jos a graficului sunt semnificativi pentru sepsis

Caseta 11. Interpretarea numărului de trombocite.

În prezența sepsisului neonatal și a altor cauze, inclusiv afecțiuni medicale materne, numărul de trombocite poate fi scăzut.

Numărul de trombocite între 100.000 și 150.000 este anormal și trebuie atent evaluat, în special dacă a existat o tendință de scăde față de evaluările anterioare. Numărul de trombocite mai mic de 100.000 este sigur anormal și trebuie reevaluat în decursul a 8-12 ore.

În plus, nou-născutul trebuie examinat pentru semne de sîngerare (sîngerare prelungită la locurile de puncție, echimoze, peteșii, hemoragii gastrointestinale etc.). Numărul de trombocite mai mic de 25.000 este primejdios de mic. Repetați numărătoarea de trombocite pentru a verifica acuratețea rezultatului.

O precauție importantă: Niciodată să nu întârziati tratamentul cu antibiotic la un nou-născut bolnav, cu detresă respiratorie, bazîndu-vă pe o HLG normală.

Caseta 12. Criterii cu valoare predictivă pentru SN

Corioamnionita maternă, hemocultura, însămînțări din ureche, nas pozitive la naștere, aspirat gastric /dacă cel puțin două sunt pozitive;

Neutropenia e un semn nefavorabil al sepsisului; mai jos de 5000 mm³; în cifre absolute – mai jos de 1750 mm³

Leucopenia/leucocitoza <5000/ >30 000 (la 24 ore de viață) >20 000 MMC;

PCR >10 mg/l;

Indicele neutrofilic (raportul formelor tinere către neutrofile) – mai mare de 0.2;

Raportul I/T > 0.25 ridică suspiciunea la sepsis;

Raportul bastonașe către segmentate > 0,3

Dacă 3 criterii sunt pozitive probabilitatea de SN este de 90%

Corelație > între IL-6 la 0 ore și PCR la 24 ore (test predictiv bun în infecție, nu e unicul marker al infecției).

Prohormonul calcitoninei (PCT) – markerul sepsisului bacterian/candidos.

Monitorizează progresul / răspuns la tratament. PCT corelează și este un bun test predictiv în combinație cu markerii IL-6 la naștere și PCR la 24 ore.

Strategia screening a Sepsisului cuprinde 4 ori 5 teste. Testele au valoare predictivă negativă în 100%.

Numărul absolut de neutrofile < 1750/mm³ - 1 punct

Leucocite < 7500 ori > 40 000 cel. - 1 punct

I:T (24 ore) - 1 punct

I:T (48 ore) - 2 puncte

PCR > 1mg/ dl (>10) - 1 punct

PCR > 5mg/ dl (>25) - 2 puncte

Caseta 13. Puncția lombară

Puncția lombară este esențială pentru un copil simptomatic sau pentru un copil asimptomatic cu însămînțarea pozitivă a sîngelui. Deși, optim este de a obține LCR anterior începerii antibioticoterapiei, nu întârziati antibioticoterapia, dacă sunt necesare încercări multiple de a face puncție lombară. Evaluarea LCR trebuie să includă însămînțarea, numărul de celule și tiparea lor, proteina și glucoza (în paralel cu glicemia).

Puncția lombară și examinarea LCR se va efectua conform indicațiilor; confirmă SN determinat de afecțiuni neurologice (meningita bacteriană, meningoencefalita virală); un rezultat negativ nu exclude întotdeauna o meningită la debut, deaceia se recomandă repetarea examinării; permite evaluarea în dinamică a procesului patologic, rezoluția sau progresarea; confirmă unele complicații: status epilepticus, edem cerebral acut; ameliorează starea copilului (dispar convulsiile, scade febra) prin scăderea TIC.

Puncția lombară: se practică în cazul asocierii semnelor de meningită, indicația acestor manevre în cazul copiilor asimptomatici nu este clară. Indicația acestor manevre în cazul copiilor cu DR severă rămîne la latitudinea medicului practician. Numărul de elemente în LCR poate fi: 8-32 elem/mm³ la un n-n cu risc crescut fără să fie infectat; 60% din elemente sunt polinucleare; după 1 săptămînă celularitatea se reduce, poate rămîne crescută la n-n prematur; proteinorahia crescută (>1,70 mg%), glicorahia scăzută. Puncția lombară poate fi eronată dacă este traumatică sau copilul

prezintă și hemoragie subarahnoidiană și intraventriculară.

Culturile din LCR - în suspiciunea de meningită. Cultura negativă nu exclude meningita.

Caseta 14. Investigații recomandate:

- Ionograma sîngelui, calciu, bilirubina, uree, creatinina, magneziu; amoniemia
- Coprocultura (în cazul prezenței unei diarei muco-purulente sau sanguinolente)
- NSG transfontanelară, CT/RMN în caz de: schimbări la examenul neurologic, persistența CN,
- Oftalmoscopia
- Examenul ecografic al organelor interne (la pacienți cu boli concomitente)
- Consultul specialiștilor din alte domenii (chirurg, oftalmolog, neurochirurg, infecționist, nefrolog etc.)

Culturi din secreția gastrică: specificitatea redusă a acestui test constă în aceea că reflectă un mediu uterin infectat și nu neapărat un răspuns inflamator fetal. În plus, neomogenitatea aspiratului gastric poate conduce la erori.

C.2.2.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Caseta 15. Obiectivele procedurilor de diagnostic în SN:

- Identificarea unei afecțiuni infecțioase;
- Identificarea etiologiei SN;
- Estimarea factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă a SN;
- Procedurile de diagnostic în SN: anamneză, examenul clinic complet, inclusiv examenul neurologic;
- Diagnosticul diferențial al SN cu:
 - Asfixia neonatală
 - Infecția localizată
 - Galactozemia

C.2.2.5. CRITERII DE SPITALIZARE ȘI EXTERNARE

Caseta 16. Criterii de spitalizare

- Vîrsta < 1 lună,
- Necesitatea de a exclude sau confirma SN,
- Necesitatea de a investiga și trata cauza SN,
- Prezența cel puțin a unui dintre criteriile de spitalizare în RTI

Criteriile de spitalizare în RTI:

- Afectarea stării de conștiință;
- Hiperpirexie (temperatura corporală >38.5C);
- Tahipnee; necesitatea ventilației asistate;
- Hipotensiune: TAs<90 mm Hg și/sau TAd<60 mm Hg sau prăbușirea TA; cu peste 40 mm Hg fără o altă cauză cunoscută;
- Tahicardie excesivă sau neadekvată febrei;
- Semne de TIC ridicată (edem papilar, bombarea fontanelor);
- Semne meningiene (redoare occipitală, vomă, bombarea fontanelor, țipăt monoton).

Caseta 17. Criterii de externare

- Accesele de apnee nu se mai repetă;
- Temperatura corpului < 37,2 C;
- Lipsa sindromului de impregnare infecțioasă;
- Stabilitate hemodinamică (normotensiune, lipsa tahicardiei);
- Dinamica pozitivă a semnelor fizice și neurologice;
- Lipsa dinamicii negative la investigațiile de laborator, paraclinice și imagistice;
- Greutatea 1800 – 2000 g sau chiar 1500 g, dacă sunt satisfăcute următoarele condiții: condiții

de sănătate bună, curba greutății să fie în creștere (cel puțin în perioada ultimelor 3 zile), termoreglarea satisfăcătoare, reflex de sugere satisfăcător, capacitatea mamei de a-și îngriji copilul în condițiile de casă.

C.2.2.6 TRATAMENTUL SN

Odată stabilit, diagnosticul de SN indică necesitatea scoaterii pacientului din criză și inițieri medicației antimicrobiene.

N.B. O precauție importantă: Niciodată să nu întârziati tratamentul cu antibiotic la un nou-născut bolnav, cu detresă respiratorie, bazându-vă pe o HLG normală. În perioada de început a infecției, HLG și PCR pot fi complet normale. Timpul dintre apariția infecției și prima modificare a HLG poate fi de 4-6 ore. Timpul dintre apariția infecției și creșterea PCR poate fi de 12 ore. În această perioadă „latentă”, nou-născutul este infectat și necesită tratament cu antibiotic, dar are o HLG normală și PCR normal. Tratarea rapidă a SN complex, prelungit previne dezvoltarea sechelelor. (A)

C.2.2.6.1. TRATAMENTUL SN LA ETAPA PRESPITALICEASCĂ

Caseta 18. Pașii obligatorii în acordarea asistenței medicale de urgență la etapa prespitalicească în SN

1. Determinarea gradului de urgență;
2. Asistența de urgență prespitalicească;
3. Aprecierea transportabilității pacientului;
4. Transportarea pacientului la spital.

Caseta 19. Conduita în cazul suspjecției de SN

Profilactic: Evaluarea și tratamentul sepsisului neonatal încep *in utero* în cazul identificării factorilor obstetricali pentru risc infecțios. Se recomandă program de screening pentru depistarea colonizării cu Str. grupei B și E. Coli la toate femeile gravide cu VG între 35-37 săptămîni:

Antibioticoprofilaxie pentru:

- cele care au culture pozitive;
- naștere prematură;
- membrane rupte > 18ore;
- febră maternă > 38C.

Administrarea în travaliu a 4 g Ampicillinum i/v scade riscul de infecție cu Str. Grupei B (A)

În sala de naștere:

- Administrarea ATB intrapartum reduce riscul de transmitere verticală a infecției.
- Utilizarea șervețelilor cu Clorhexidină în timpul travaliului
- Suplimente alimentare mamei contribuie la prevenirea sepsisului neonatal precoce
- Este sugerată alaptarea la sân, îngrijire de tip Kangaroo
- Îngrijire postpartum

Caseta 20. Asistența neonatală în SN suspectat în sala de naștere

Personalul medical:

O echipă neonatală trebuie să fie prezentă la toate nașterile cu risc crescut. Toate nașterile cu risc crescut vor fi anunțate și trecute în programul secției de terapie intensivă neonatală (RTI). În plus, echipa neonatologică va asista alte nașteri la cererea echipei medicale de obstetrică. Medicul rezident neonatolog va fi informat de nașterile cu risc crescut astfel, încât să se familiarizeze cu mama și problema ei pentru a pregăti tipul de intervenție neonatală necesară. Medicul neonatolog și personalul RTI trebuie informați cu privire la ora anticipată a nașterii. Medicul rezident neonatolog (RN) anul 3 al RTI va asista toate nașterile cu risc crescut (RN-3, RN-2 ziua și noaptea). Neonatologul care asistă în RTI va decide de la caz la caz care membri ai echipei să asiste fiecare naștere cu risc crescut. Cel puțin de 2 ori pe zi, cazurile cu risc crescut programate vor fi evaluate cu rezidentul. Medicul neonatolog va hotărî dacă este necesară asistarea nașterii de către un neonatolog sau rezident. O asistentă a RTI va însoți rezidentul și/sau neonatologul.

Nașterea unui copil cu greutatea de 1500 grame sau mai mică constituie o situație specială. Nou - născutul cu greutatea mai mică de 1500 grame trebuie reanimat de către echipa cu cel mai experimentat doctor disponibil. Timpul este prețios. Deaceea, de obicei intubează un medic din RTI nou-născuți.

Înainte de naștere trebuie să existe o comunicare liberă, sinceră cu privire la rolul fiecărui membru al echipei. Neonatologul trebuie să fie prezent în sala de nașteri pentru a asista eficient chiar și în anumite situații limită în care medicul obstetrician a decis să nu se intervină.

Tot personalul care asistă o resuscitare trebuie trecut în formularul de naștere al foii nou-născutului.

Caseta 21. Asistența neonatală în SN

I. Nou-născuții, atât la termen, cât și prematurii, sunt foarte susceptibili la infecții sistemice în timpul perioadei neonatale, datorită unei varietăți de factori. Spre deosebire de sugari, copii și adulți, semnele de sepsis la nou-născut sunt vagi și nespecifice.

Semnele cele mai precoce pot fi: apneea, detresă respiratorie sau alimentația dificilă.

Alte semne și simptome includ: letargia, instabilitatea termică, hiperbilirubinemia, bradicardia, convulsiile și acidoza.

II. Când există suspiciune de sepsis, antibioterapia trebuie începută cât mai repede după ce se recoltează sânge, urină și LCR pentru culturi. Urocultura poate fi omisă în perioada neonatală imediată. Dacă există alte circumstanțe care sugerează poarta de infectare în SN, se vor recolta probe adecvate pentru culturi, ca de exemplu aspiratul traheal sau materialul patologic dintr-o zonă care prezintă celulita.

III. Nou-născuții cu sepsis prezintă frecvent număr absolut de neutrofile imature crescut și/sau neutropenie, sau raport I/T crescut. Totuși, o HLG normală la un nou-născut cu semne clinice de sepsis nu exclude o infecție și, din acest motiv, antibioterapia trebuie începută înaintea obținerii rezultatelor culturii.

IV. Antibioticele de primă alegere sunt Ampicillinum și Gentamicinum. Dacă nou-născutul se va agrava peste 48 de ore de viață, se va asocia cu Vancomycinum în funcție de starea clinică a nou-născutului.

V. Dacă, după 48 de ore, rezultatele tuturor culturilor sunt negative și starea clinică a nou-născutului s-a îmbunătățit, se poate întrerupe antibioterapia. În anumite situații poate fi necesară o cură completă de antibiotice (7 zile) chiar dacă rezultatele culturilor sunt negative.

VI. La nou-născuții la care rezultatele culturilor sunt pozitive, antibioterapia se va adapta în funcție de antibiogramă. Durata tratamentului cu antibiotice depinde de microorganismul implicat, de sediul infecției și de răspunsul pacientului la terapie. După sistarea antibioterapiei este bine ca nou-născutul să rămână în continuare sub supraveghere 24-48 de ore și să se repete

hemocultura înainte de externare.

VII. Izolarea nou-născutului este indicată în funcție de microorganismul implicat și de sediul infecției. Se va consulta manualul privitor la izolare.

VIII. Dacă neutropenia este severă, se va discuta utilitatea unei transfuzii cu granulocite

IX. Folosirea șervețelilor imbibate cu Clorhexidina dacă este risc mare de sepsis.

X. La copii nou-născuți de prevenit, de diagnosticat la timp, de tratat simptomele sepsisului neonatal.

Caseta 22. Nou-născutul la termen fără semne clinice de SN

Nou-născuții care par bine pot fi ținuti sub observație fără tratament cu antibiotice dacă HLG (cu număr de trombocite) este normală și testul de aglutinare latex pentru Str. grupei B în urină este negativ.

Dacă prezintă neutropenie și raport crescut de neutrofile nesegmentate și raportul I/T ($> 0,2$) sau testul aglutinării cu latex pentru Str. grupei B este pozitiv, se începe tratamentul cu Ampicillinum și Gentamicinum/Amikacinum) după recoltarea corespunzătoare a culturilor.

Dacă testul aglutinării cu latex pentru Streptococul grupei B este pozitiv, se recomandă o cură completă de antibiotice, chiar dacă rezultatul hemoculturii și al culturilor din LCR sunt negative.

Dacă testul aglutinării cu latex este negativ, dar HLG este anormală, există următoarele situații:

1. dacă mama nu a primit antibiotice, se poate întrerupe antibioterapia la copil după 48 de ore, dacă rezultatele de la culturi sunt negative;
2. dacă mama a primit antibiotice înainte de naștere, trebuie continuată antibioterapia nou-născutului timp de minim 48 de ore și apoi eventual, întreruptă, dacă toate culturile sunt negative și nu au apărut semne clinice de sepsis.

Totuși, o cură completă de antibiotice este justificată în prezența unei neutropenii persistente sau a unei devieri la stînga a formulei leucocitare, raport I/T > 0.25 .

Caseta 23. Nou-născutul la termen cu semne clinice de SN

Vor trebui recoltate culturile nou-născutului și se va începe imediat tratamentul cu Ampicillinum și Gentamicinum (Amikacinum) i/v. Se vor recolta: sînge pentru HLG și numărul de trombocite, și urina pentru testul de latex-aglutinare pentru Streptococul grupei B.

Dacă mama a primit antibiotice de orice fel înaintea nașterii, obținerea unor rezultate negative la cultură, nu sunt demne de încredere. Acești copii trebuie să fie tratați cu antibiotice pentru o cură completă, chiar dacă culturile sunt negative, datorită posibilității dezvoltării unei infecții neonatale cu bacterii, care nu cresc în culturi datorită tratamentului cu antibiotice.

Caseta 24. Tratamentul SN la etapa spitalicească: curativ, postnatal

A). Antibioticoterapie:

- Tratamentul inițiat precoce reduce mortalitatea cauzată de sepsis neonatal → inițierea tratamentului la suspectarea sepsisului (e.g. Ampicillinum + Gentamicină) întreruperea tratamentului la 48 ore dacă hemocultura și parametrii de laborator rămîn negativi.
- Trebuie identificați agenții patogeni izolați din hemoculturi, cu scopul de a iniția un tratament empiric pentru sepsisul nosocomial. (Vancomycinum + Gentamicinum)
- Schimbarea antibioticului conform antibiogramei → se va folosi antibioticul cu spectrul cel mai îngust
- Cură de tratament scurtă - 5 zile pentru culturile negative, 5-7 zile pentru sepsisul CoNS (staphylococul coagulazo-negativ), prelungită - pentru culturile Gram negative.
- Întreruperea antibioticului în cazul culturilor negative sau indicilor de laborator negativi după 48 ore

B). Management SN

Patologia	Tratament	Considerații suplimentare
Tratament empiric Sepsis precoce	Ampicillinum + AG (Gentamicinum / Amikacinum): 7 zi – bacteremie, 14 zi - GBS/ meningită necomplicată, 21 zi - infecții complicate (osteomielită)	Se recomandă cefalosporine de generația a 3-a (Ceftriaxonum) sau carbapenemi (Imipinemum, Meropenemum)) pentru meningită. Terapia țintată spre agentul patogen. Întrerupeți tratamentul dacă agentul patogen nu este izolat!
Sepsis cu debut tardiv	Vancomycinum + AG: durata în funcție de agentul patogen	Vancomycinum poate fi înlocuită, luând în considerare datele epidemiologice locale și clinice. Regimul bazat pe AG, preferat față de cefalosporine, reduce riscul de dezvoltare a rezistenței. Întrerupeți tratamentul dacă agentul patogen nu este izolat!
Strategii non-antimicrobiene		
G-CSF recombinant (Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare) GM-CSF recombinant (Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare - macrofagale) IVIG (Immunoglobulinum humanum)	Crește numărul și funcția neutrofilelor, nu sporește supraviețuirea administrat ca terapie Argumentează citotoxicitatea dependentă de anticorpi celulari și îmbunătățește funcția neutrofilelor	Dovezi insuficiente pentru a susține utilizarea clinică a G-CSF sau GM-CSF fie ca tratament sau profilaxie pentru a preveni infecțiile sistemice Nu există dovezi că IG (administrată intravenos) reduce moartea cauzată de sepsisul neonatal în 10 RCT (studii randomizate de control)
Strategii de prevenire PAI (profilaxia cu antibiotice intrapartum) Profilaxia cu Fluconazolum Supliment de BLF (Lactoferrin Bovin)	Administrarea Benzilpenicilinum sau Ampicillinum 4 ore înainte de naștere Administrarea la prematurii ce prezintă risc înalt (<1500g, <28 săptămâni) BLF este o glicoproteică din laptele matern cu rol în răspunsul imun primar	Reduce cu succes rata EOS datorată GBS. Fără efect în caz de LOS- GBS Cel mai benefic în RTI cu rate înalte de candidoză sistemică

C. Tratament simptomatic, suportiv:

- Mențineți confortul termic (incubatoare).
- Aport hidroelectrolitic și nutritiv adecvat,

- Monitorizați: FC, FR, TA, diureza, SaO₂, BAB, ionograma, creatinina, ureea.
- Oxigenoterapie în funcție de PaO₂.

D. Tratamentul șocului septic (vezi protocolul respectiv).

E. Terapia SCID: (vezi protocolul respectiv).

În infecțiile nosocomiale profilaxia este cheia tratamentului.

Alimentația corectă - alăptarea exclusivă; îngrijirea conform standardelor.

Caseta 25. Tratament antibacterian

NB! Terapia cu antibiotice durează până când rezultatul hemoculturii este negativ. Terapia de lungă durată cu ATB nu arată diferență în rezultatele tratamentului sepsisului precoce, EUN, în caz de deces ($p < 0,0001$) (B).

N.B. utilizarea profilactică a antibioticelor:

- nu previne apariția și răspândirea infecției nosocomiale
- nu reduce numărul complicațiilor bacteriene și mortalității cauzate de IN la n-n
- contribuie la apariția tulpinilor bacteriene rezistente la antibiotice
- sporește riscul de dezvoltare a sepsisului

Tabelul 4. Profilaxia și tratamentul infecțiilor micotice

Profilaxia infecțiilor micotice
• Profilaxia sistemică cu Fluconazolum reduce invazia fungică la nou-născuți cu greutatea foarte mică la naștere • Nu sunt date despre rata mortalității sau despre neurodezvoltarea pe termen lung • 3mg/kg de 2 ori pe săptămână este sigur și eficient pentru copii extrem de mici • Nu sunt date de efecte adverse (cu excepția unui caz cu șoc anafilactic raportat în 2014) • Administrarea de rutină tuturor prematurilor $\leq 27+6$ săptămâni de gestație, 3mg/kg de 2 ori săptămână, timp de 6 săptămâni, până la trecerea la alimentația enterală totală.
Tratamentul empiric al infecțiilor micotice
Antibiotice antimicotice și / sau la bolnavul critic (C) Micafunginum (este o echinocandină antimicotică) (10 mg / kg / zi) sau Amfotericina B (este antibiotic antimicotic) convențională (1 mg / kg / zi) Nu se recomandă profilaxia cu Antibiotice antimicotice la bolnavul care nu este în stare critică • 1. Alegere: Fluconazolum (25 mg / kg prima doză, 12-15 mg / kg / zi în 1 ED) (B) • 2. Alegere: Micafunginum (10 mg / kg / zi în 1 ED)
Momente cheie în infecțiile fungice la nou-născuți
• Adesea tratați, rar diagnosticați ... • Înlăturarea/ schimbarea cateterului intravenos - Candida are afinitate mare față de suprafața cateterului • Înlăturarea târzie a cateterului se asociază cu mortalitate/ morbiditate mai mare, comparativ cu înlăturarea precoce (C) • Mortalitate înaltă 40% la nou-născuții GFMN • Se tratează încă 14 zile după ultima cultură pozitivă • Profilaxia cu Fluconazolum reduce incidența candidozei sistemice la VLBW- nu influențează mortalitatea
Rezistența speciilor de Candida la fluconazolum (R – rezistent, I – intermitent, S - sensibil): (B)
Candida Albicans (58%) – S

Candida Parapsilosis (34%) – S
 Candida Tropicalis (4%) – I
 Candida Glabrata (2%) – R > 20%
 Candida Lusitaniae (2%) – I
 Candida Krusei (0,2%) – R=100%

Caseta 26. Antibioterapia – dozarea și utilizarea în perioada neonatală (Conform Neofax)

Ampicillinum - un antibiotic beta-lactam, ce este bactericid pentru organismele sensibile ca: *Streptococcus grup B*, *Listeria*, *Stafilococul nesecretor de penicilinaza*, careva surse a *Hemofilusului Influenze* și *Meningococci*.

Dozele: ≤ 29 săptămîni PMA și 0-28 zile: 50-100 mg/kg/doza iv/im q12h
 ≤ 29 săptămîni PMA și > 28 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q8h
 30-36 săptămîni PMA și 0-14 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q12h
 30-36 săptămîni PMA și > 14 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q 8h
 37-44 săptămîni PMA și 0-7 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q12h
 37-44 săptămîni PMA și > 7 zile: 50-100 mg/kg/doză iv/im q8h
 ≥ 45 săptămîni PMA: 50-100 mg/kg/doza iv/im q6h

Contraindicații: Hipersensibilitate confirmată

Interacțiuni: Sultamicilina crește nivelul, Alopurinolul micșorează efectul și are efecte adăugătoare asupra Ampicillinum.

Graviditatea: B - de obicei nepericuloase, dar beneficiile trebuie să depășească riscurile

Precauțiuni: Adăugarea dozei în eșec renal, a evalua metabolizarea și a le diferenția de la hipersensibilitate.

Gentamicinum – un aminoglicozid ce este bactericid pentru organismele Gram negative susceptibile, ca *Escherihia Coli* și *Pseudomonas*, *Proteus*, și speciile *Serratia*. Efectiv în combinație cu Ampicillinum pentru *Streptococcus grup B* și *Enterococcus*. Publicațiile recente arată că Gentamicinum (în combinație cu Ampicillinum) este de primă elecție în sepsis la n-n.

Dozele: ≤ 29 săptămîni PMA și 0-7 zile : 5 mg/kg/doza iv/im q 48h
 ≤ 29 săptămîni PMA și > 29 zile : 4 mg/kg/doza iv/im q 24h
 30-34 săptămîni PMA și 0-7 zile : 4.5 mg/kg/doza iv/im q36h
 30-34 săptămîni PMA și > 7 zile : 4 mg/kg/doza iv/im q 24h
 ≥ 35 săptămîni PMA : 4 mg/kg/doza iv/im q 24h

Dozarea intravenoasă este de preferat. Calea intramusculară poate fi folosită dacă intravenoasa acuză dificultati.

Contraindicații: hipersensibilitate confirmată, maladii renale severe ca o contraindicație relativă.

Interacțiuni: Cu administrarea altor aminoglicozide, cefalosporine, peniciline, Indometacină și Amphotericina B pot fi nefrotoxice, fiindcă aminoglicozidele măresc efectele blocaților neuromusculari și pot induce o depresie respiratorie prelungită, coadministrarea cu diuretice ciclice poate să mărească toxicitatea auditivă a aminoglicozidelor, poate surveni o posibilă pierdere și scadere a auzului.

Graviditatea: D - contraindicate în graviditate.

Precauții: nou-născuții cu imaturitate renală, boli renale, dereglări de auz, dereglări vestibulare, hipocalcemie sau cei ce primesc ECMO, monitorizarea concentrației este necesară pentru a preîntîmpina posibilele dereglări auditive și renale (maxima normală 5-12 mcg/ml. Minime normale 0,5-1 mcg/ml).

Benzilpenicilinum

Dozarea și administrarea

Folosiți doar soluții cristaline de Benzilpenicilinum pentru administrare i/v. Procaïn penicilinum și Benzatin benzilpenicilinum, sunt numai pentru administrare i/m.

Meningite: 75,000-100,000 IU/kg i/v lent sau i/m.

Bacteriemie: 25,000-50,000 IU/kg i/v lent sau i/m.

Vîrsta postmenstruală (săpt.)	Vîrsta postnatală (zile)	Interval (ore)
----------------------------------	-----------------------------	----------------

≤ 29	0-28	12
	≥ 28	8
30-36	0-14	12
	≥ 14	8
37-44	0-7	12
	≥ 7	8
≥ 45	Toate	6

Infecțiile cu Streptococul grupei B: Unii experți recomandă folosirea dozelor de 200,000 IU/kg în 24 ore în caz de bacteriemie și 400,000 IU/kg în 24 ore în caz de meningite, dozele fiind divizate și cu intervale mai frecvente decât cele descrise mai sus. Se adaugă aminoglicozide dacă se suspectează sau este confirmată toleranță.

Sifilisul congenital: Soluție cristalină de Penicilina G: 50,000 IU/kg, i/v lent, fiecare 12 ore în timpul primelor 7 zile de viață, după care fiecare 8 ore, independent de vârsta gestațională;

Procaïn benzilpenicilinum: 50,000 IU/kg i/m, o dată în zi.

Durata tratamentului 10-14 zile.

Infecții gonococice (numai în caz când este demonstrată sensibilitatea-izolată la Penicilină): folosiți dozele mărite scrise la meningite și bacteriemie.

Indicații. Tratamentul infecțiilor cauzate de microorganismele sensibile- sifilisul congenital, gonococi, streptococi (non-enterococi).

Monitoring. Se monitorizează nivelul seric al Na și K în cazurile când se folosesc dozele înalte și la pacienții cu insuficiență renală. Supravegheați locurile de injecții la careva semne sau extravazări.

Proprietăți farmacologice.

Inhibă sinteza peretelui bacterian. Se excretă neschimbată prin urină. Penetreză slab LCR, cu excepția cazurilor de inflamare a meningelor. Se concentrează în lichidul sinovial și urină.

Efecte adverse/Precauții.

A fost raportată toxicitate semnificativă asupra SNC la adulții cu insuficiență renală ce au atins concentrații în LCR ≥ 10 mcg/ml. Inhibarea măduvei osoase, granulocitopenia și hepatitele sînt rare. Hipersensibilitate nu a fost observată la nou-născuți.

Forma de livrare/Preparare. Benzilpenicilinum este prezentată sub formă de pulbere pentru injecții în flacoane a câte 1 mln., 5 mln., 10 mln. și 20 mln. Conținutul flaconului de 5 mln. se dizolvă cu 8 ml apă sterilă pentru injecții și se formează o concentrație de 500,000 IU/ml. Soluția primită este valabilă 7 zile, păstrată în condiții de congelator. Dacă se dizolvă 10 ml de soluție primită anterior cu 40 ml apă sterilă pentru injecții se formează o concentrație de 100,000 IU/ml. Este valabilă 4 zile, în condiții de congelator.

Vancomycinum – agent bactericid împotriva majorității cocilor și bacililor aerobi și anaerobi Gram- pozitivi. În special important în tratamentul MRSA. Recomandat în tratament când este suspiciune de sepsis stafilococic coagulazo-negativ. Terapia cu Rimfampicină, Gentamicinum poate fi necesară în endocardite sau CSF infecții a șuntului de stafilococ coagulazo-negativ

Dozele : ≤ 29 săptămîni PMA si 0-14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q18h

≤ 29 săptămîni PMA si >14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q12h

30-36 săptămîni PMA si 0-14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q12h

30-36 săptămîni PMA si >14 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q 8h

37-44 săptămîni PMA si 0-7 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q12h

37-44 săptămîni PMA si :7 zile: 10-15 mg/kg/doza iv/im q8h

≥ 45 săptămîni PMA: 10-15 mg/kg/doza iv/im q6h

Contraindicații: hipersensibilitate confirmată, dereglări de auz

Interacțiuni: Preparate nefrotoxice și ototoxice concurente (oua, aminoglicozide, diuretice de ansă),

Reacții adverse: eritem, reacții histaminice și anafilactice pot surveni în cazul administrării și agenți anestetici, efectele blocajului neuromuscular pot fi argumentate în cazul coadministrării cu miorelaxante nedepolarizate

Graviditatea: C - siguranța administrării în sarcină nu a fost stabilită

Precauții: A se administra mai mult de 60 min pentru a preveni posibilitatea reacțiilor

histaminice, cese caracterizează prin edem, nivele mai mari ca cele terapeutice între (5-10 mmol/L) pot fi asociate cu ototoxicitate, precauții în insuficiență renală sau neutropenie.

Metronidazolum - Antimicrobian ce și-a arătat eficacitatea împotriva infecțiilor anaerobe, în special *Bacteroides fragilis meningitis*, *ventriculitis* și *endocarditis*. Deasemenea, folositor în tratamentul infecțiilor cauzate de *T. vaginalis*

Doza de încărcare : 15 mg/kg po/iv

Dozele de întreținere : ≤29 săptămâni PMA și 0-28 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q48h
≤29 săptămâni PMA și >28 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q24h
30-36 săptămâni PMA și 0-14 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q24h
30-36 săptămâni PMA și >14 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q 12h
37-44 săptămâni PMA și 0-7 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q24h
37-44 săptămâni PMA și: 7 zile: 7.5 mg/kg/doza iv/im q12h
≥45 săptămâni PMA: 7.5 mg/kg/doza iv/im q8h

Contraindicații: Hipersensibilitate confirmată, primul trimestru al sarcinii

Interacțiuni: Poate să mărească nivelul Phenitionului, Fenobarbitalul și Rimfampicina pot să mărească metabolismul Metronidazolum, când se administrează cu mîncarea se observă o îndepărtare a picului concentrației

Graviditatea: B – de obicei sunt sigure, dar beneficiile trebuie să întrecă riscurile

Precauții: Dereglări de ficat, dereglări sanguine (micșorare), boli ale SNC, a se administra cu precauție la pacienții ce primesc corticosteroizi sau la cei ce sunt predispuși la edeme deoarece preparatul conține sodiu.

Erythromycinum - macrolid cu efect bacteriostatic efectiv *contra majorității bacteriilor Gram - pozitive*, *Neisseria*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* și *Chlamidia trachomatis*. Nu se concentrează îndeajuns în CSF.

<7 zile și <2000g: 5 mg/kg/doza po/iv/im q12h

<7 zile și >2000g: 5 mg/kg/doza po/iv/im q8h

≥7 zile și <1200g: 5 mg/kg/doza po/iv/im q12h

≥7 zile și >1200g: 10 mg/kg/doza po/iv/im q8h

Contraindicații: hipersensibilitate confirmată, insuficiența hepatică

Interacțiuni: este un inhibitor al CYP1A2 și CYP3A4, din care cauză poate să mărească toxicitatea teofilinei, digoxinei, carbamazepinei și ciclosporinei, poate potenția efectele coagulante ale warfarinei

Graviditatea: B- de obicei sunt sigure, dar beneficiile trebuie să întrecă riscurile

Precauții: monitorizează administrarea parenterală deoarece se asociază cu leziuni tisulare, atenție în boli ale ficatului, administrarea mărită poate cauza icter colestatic, efectele adverse cu GI sunt comune, a se întrerupe administrarea dacă apare voma, durerile de cap, colicile abdominale, febra sau amețeli.

Piperacilina sodică – o penicilină semisintetică cu activitate înaltă împotriva *Pseudomonas aeruginosa*. Efectiv împotriva *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *B. fragilis*, *S. marcescens* și multe tipuri de *enterobacterii*. A se administra în combinație cu un aminoglicozid

<7 zile și 1200-2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q12h

<7 zile și >2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q8h

≥7 zile și 1200-2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q8h

≥7 zile și >2000g: 75 mg/kg/doza po/iv/im q6h

Contraindicații: hipersensibilitate confirmată

Interacțiuni: Interacțiuni sinergice și antagoniste sunt observate când se combină cu diferite cefalosporine, Piperacilina în concentrații mari poate să inactiveze aminoglicozidele, la asocierea într-o seringă sau sistem de perfuzie. Asocierea cu aminoglicozide are efecte sinergice.

Graviditatea: B - de obicei sunt sigure, dar beneficiile trebuie să întrecă riscurile

Precauții: Sunt modificări ale dozei la pacienții cu dereglări ale funcției renale

Antifungice — Infecțiile fungice pot să apară ca consecință infecțiilor bacteriene sau/și ca rezultat al terapiei îndelungate antibacteriene. Mecanismul lor de acțiune poate induce o alterare a ARN și ADN, metabolismului sau unei acumulări intracelulare a peroxidului ce este toxic pentru celulele fungice.

Fluconazolum - folosit în tratamentul infecțiilor fungice susceptibile, incluzând orofaringeale, esofagiene și candidoza vaginală. Deasemeni întrebuințat în tratamentul infecțiilor candidoase sistemice și meningite criptococice. Activitate fungistatică. Antifungic sintetic oral ce specific inhibă CYP450 și sterolul C-14 alfa dimetilant, ce previne conversia lanosterolului și ergosterolului, în același timp distrugând membranele celulare. Infecții sistemice și meningite:

Doza de atac 12mg/kg i/v

Doza de întreținere:

<=29 săptămîni PMA și 0-14 zile: 6 mg/kg/doza iv q72h

<=29 săptămîni PMA și >28 zile: 6 mg/kg/doza i/v q48h

30-36 săptămîni PMA și 0-14 zile: 6 mg/kg/doza i/v q48h

30-36 săptămîni PMA și >14 zile: 6 mg/kg/doza i/v q24h

37-44 săptămîni PMA și 0-7 zile: 6 mg/kg/doza i/v q48h

37-44 săptămîni PMA și 7 zile: 6 mg/kg/doza i/v q24h

>=45 săptămîni PMA: 6 mg/kg/doza i/v q24h

Transa: 6 mg/kg po în ziua 1, apoi 3mg/kg/doza po q24h

Contraindicații: Hipersensibilitate confirmată.

Interacțiuni: este un inhibitor al CYP2C19 și CYP3A4, nivelul poate crește cu hidroclortiazida, o coadministrare a Rimfampicinei de termen lung poate să diminueze clearanceul phenytoinei, poate să mărească concentrația Teofilinei, sulfanilamidelor, poate mări eficacitatea anticoagulanților, concentrarea Ciclosporinei A.

Graviditatea: categoria C-siguranța administrării în sarcină nu a fost stabilită.

Precauții: A se efectua periodic teste a funcțiilor renale și hepatice, se necesită modificări de doze la pacienții cu dereglări a funcțiilor renale.

Caseta 27. 10 puncte importante pentru a reduce rezistența la antibiotice

- ✓ Hemocultura obligatorie (+ urocultura) înainte de a administra AB;
- ✓ Se utilizează după posibilități AB cu spectrul cel mai îngust de acțiune, cel mai frecvent din grupa penicilinelor și aminoglicozidelor;
- ✓ Nu se inițiază tratamentul cu cefalosporine de generația a III-a sau carbapenem;
- ✓ Dezvoltarea intraspitalicească și națională a politicii de restricție a utilizării AB costisitoare, cu spectru larg de acțiune;
- ✓ Încrederea în rezultatele culturilor, oferite de laboratorul de microbiologie;
- ✓ Dacă sunt rezultate anormale la un test non-specific (CRP) nu înseamnă că copilul are sepsis;
- ✓ Dacă hemocultura este negativă 48 ore este aproape sigur de sistat tratamentul cu AB;
- ✓ Nu se administrează AB pentru perioade îndelungate de timp;
- ✓ Se tratează sepsisul, nu colonizarea cu agenți patogeni – nu se administrează AB cu scop profilactic;
- ✓ Se recomandă prevenirea infecțiilor nozocomiale, controlul intens al acestora, în special spălatul pe mâini.

Caseta 28. Lactoferină

- ✓ Supliment oral de lactoferină a scăzut debutul tardiv al sepsisului (RR 0.59, 95%, CI 0,4 - 0,87, NNT 17) sau a enterocolitei necrozante stadiul II sau mai mare (CI - Confidence Interval, RR- Relative Risk NNT - Number Needed to Treat)
- ✓ Supliment oral de lactoferină concomitent cu administrarea de probiotic scade debutul tardiv al sepsisului (RR 0.27, 95% CI 0.12-0,6, NNT 8) și a enterocolitei necrozante stadiul II sau mai mare (RR 0.04, 9% CI 0,00-0,62, NNT 20)

- ✓ Lactoferina orală cu sau fără probiotic scade debutul tardiv al sepsisului și enterocolitei necrozante stadiul II sau mai mare la nou-născuții prematuri fără efecte adverse.
- ✓ Administrarea profilactică a lactoferinei pentru prevenirea debutului tardiv al sepsisului și a enterocolitei necrozante la nou-născuții prematuri
- ✓ Debutul tardiv al sepsisului → suplimentul de lactoferină la nou-născuții prematuri este sigur, fără efecte adverse;
- ✓ Profilaxia cu lactoferină ar putea reduce considerabil incidența enterocolitei necrozante și sepsisului neonatal tardiv;
- ✓ Tendința de scădere a mortalității cauzate de infecții
- ✓ Tendința de reducere a timpului de alimentare enterală totală și a duratei de spitalizare.

Caseta 29. Terapia adjuvantă pentru Sepsis neonatal și EUN

Tratament	Indicații	Dozaj
Pentoxifyllinum	Sepsis sever (definit ca sepsis cu inflamație severă plus eșecul a cel puțin unui sistem de organe, de ex. leuco- și / sau trombocitopenie, IL-8 > 500pg / μ l, insuficiență respiratorie, instabilitate hemodinamică, acidoză metabolică) • NEC (confirmată radiologic și clinic plus proces inflamator sistemic , de ex. leuco- și / sau trombocitopenie, IL-8 > 500pg / pl)	5 mg / kg / h perfuzie timp de 6 ore / zi, 5-6 zile consecutive
G-CSF (Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare)	Sepsis și NEC cu neutropenie severă (Neutrofile <1500 / μ l)	10 mg / kg / zi (10 μ g = 1Mln, 1ml = 30 milioane de unități) Perfuzare timp de 1h
Immunoglobulinum humanum	Nu s-a observat nici un efect pozitiv în studiul INIS (Studiu internațional neonatal pe imunoterapie) pentru preparatele IgG. Nu există date prospective suficiente ce includ preparatele IgM disponibile la copii prematuri. Indicarea este individuală (ex.: infecții severe repetitive , imunodeficiență suspectată)	3 - 5ml/kg/zi Se perfuzează timp de 3 h, 3 zile consecutiv

Caseta 30. Terapia cu imunoglobuline în sepsis la nou-născut

- Immunoglobulinum humanum intravenoase pentru infecția suspectată sau demonstrată a nou născutului.
- Rezultatele indiscutabile a cercetării INIS (International Neonatal Immunotherapy Study), care a inclus 3493 copii și meta-analiza noastră (n=3973) au demonstrat că nu are loc o reducere a mortalității în timpul spitalizării, ori invalidizarea majoră a copiilor de vârstă de 2 ani cu infecții suspectate sau demonstrate.
- Cu toate acestea, în baza a (n=266) cazuri, sunt dovezi suplimentare că, Immunoglobulinum humanum îmbogățită cu IgM nu reduce semnificativ mortalitatea în timpul spitalizării copiilor cu infecții suspectate.
- Administrarea de rutină a Immunoglobulinum humanum sau imunoglobulina i/v

îmbogățită cu IgM în tratarea infecției suspectate sau demonstrate a nou născutului nu este recomandată.

- Cercetări ulterioare nu mai sunt necesare.

Măsuri de siguranță

Antibiotice	Efecte adverse și contraindicații	Interacțiuni relevante
Aminoglicozide (Gentamicinum, Amikacinum)	- Hipersensibilitatea - Nefrotoxicitatea - Ototoxicitatea: poate sa fie ireversibilă - Crește riscul de toxicitate la copii prematuri, copiii cu greutatea mică la naștere și la copii cu icter. - Aminoglicozidele pot crește efectele miorelaxantelor și a preparatelor anticholinesterazice ce poate duce la sindrom reversibil de miastenienie. - Hipomagneiemia - Encefalopatia (foarte rar) - Contraindicații rare - Miastenia gravis	Concomitent pot sa fie utilizate următoare preparate cu atenție: - Diuretice de ansă (furosemidum) - Agenți nefrotoxici (de ex. Indometacina, antiinflamatoarele nesteroidiene, vancomycinum, colistină, ciclosporinum, alte aminoglicozide) - medicamente ototoxice
Benzilpenicilinum	- Efecte toxice sunt rare în utilizarea penicilinelor	Utilizarea concomitentă cu bacteriostatice trebuie să fie evitată (tetraciclinele, sulfonamidele, erythromycinum, cloramfenicol)
Ampicillinum Amoxicillinum	- Diarea (în asocierea cu acid clavulanic) - Erupții induse de medicamente, hipersensibilitate, - Șoc anafilactic. - Alergie la peniciline poate afecta nu mai mult de 10% de pacienți - Convulsii (foarte rar după administrarea rapidă) - Hepatotoxicitatea - Dereglări a EAB. - Hipersensibilitatea și efecte gastrointestinale (diarea)	cu atenție trebuie să fie administrat antibiotic beta-lactam , cefalosporine in special de prima si a doua generatie, (cefalexinum, cefaclorum), si carbapeneme (meropenemum)
Cefalosporine din generatia a III Cefotaxim	- Nefrotoxicitatea și convulsii (foarte rar)	Cu atenție aminoglicozide (crește riscul de nefrotoxicitate) - Warfarinum poate provoca sîngerări crescute.
Cefalosporine din generatia III Ceftriaxonum	- Hipersensibilizarea și efecte gastrointestinale - Hiperbilirubinemia - Cholestaza și pseudolitiaza. - Complicații cardiorespiratorii (cu administrarea concomitentă a calciului)	- Cu atenție aminoglicozide (crește risc de nefrotoxicitate) - Warfarina poate provoca sîngerări crescute.

C.2.2.7 EVOLUȚIA SN

Caseta 31. Aspecte evolutive ale SN tratat medicamentos

I. Fără boli concomitente, pe fundalul tratamentului adecvat:

- ✓ Sechele gastrointestinale, imunologice, neurologice
- ✓ Evoluție spre deces - 50% în SN fulminant precoce; în 10-15% în SN tardiv.

II. La pacientul cu SN, cu boli concomitente, pe fundalul tratamentului:

- ✓ EUN;
- ✓ Evoluție spre șoc septic;
- ✓ Vindecare completă – rar;
- ✓ Deces - frecvent

Caseta 32. Criteriile eficacității tratamentului

- Ameliorarea semnelor clinice;
- Stabilizarea temperaturii corpului;
- Curba ascendentă a masei corporale;
- Dispariția vomei, EUN;
- Colorația tegumentelor etc.;
- Lipsa focarelor metastatice.

C.2.2.8 SUPRAVEGHEREA PACIENȚILOR CU SN

Caseta 33. Supravegherea pacienților cu SN pe parcursul spitalizării

Pe parcursul spitalizării se va monitoriza zilnic: temperatura corpului, FR, pulsul, TA, AGS 24, 72 ore, a 7 zi de viață, PCR, hemocultura, urocultura, LCR în caz de suspecție la meningită, în primele ore de viață, în dinamică, convulsiile, starea conștiinței și statusul neurologic. Alte examinări de laborator, paraclinice și imagistice se vor efectua după necesitate

Caseta 34. Transferul la spitalul teritorial

- Următoarele proceduri trebuie făcute (dacă există indicație) înainte de a programa transferul înapoi la spitalul teritorial.
- Consultație oftalmologică pentru retinopatia de prematuritate. Screening auditiv.
- Screening metabolic neonatal.
- Consulturi interdisciplinare. Teste speciale (de exemplu teste genetice)
- Medicul curant trebuie să aibă permisiunea părinților pentru transfer (în scris sau prin telefon înregistrat).
- O foaie de externare trebuie semnată de medicul curant și de rezident pînă în ora 8 dim. a zilei transferului.
- Pentru a programa transferul, medicul curant, trebuie să sune coordonatorului transportului neonatal. Transferul trebuie organizat nu mai tîrziu de ora 12 dim. înainte de ziua transportului. Transferurile de Luni se programează pînă la ora 12 dim. A Vinerii precedente. Transferurile sunt programate în mod obișnuit la ora 8.30 de Luni pînă Vineri. Părinții și medicul curant vor fi sunați și informați de orarul transferului.
- Transferul va fi anulat dacă una din procedurile de mai sus nu au fost terminate pînă la ora transferului.

Caseta 35. Supravegherea continuă a pacienților cu SN de către medicul de familie

- Pacienții cu SN fără complicații:

Examinați la 2-3 săptămîni după debutul bolii, după externare;
Supravegheați timp de 1 an după debutul bolii.

- Pacienții cu SN sever și complicații foarte severe:

Supravegheați 2-3 săptămîni după debutul bolii, după externare;

Supravegheați timp de 1-3 ani după debutul bolii, după externare

Notă: SN asociat cu boli concomitente necesită supraveghere suplimentară în funcție de recomandările pentru supravegherea bolilor asociate.

C.2.3. PROFILAXIA RECURENȚELOR

Recurențele pot fi asociate cu riscul unor leziuni gastrointestinale, pulmonare, cerebrale permanente și diminuarea coeficientului intelectual (IQ).

Caseta 36. Metode de profilaxie a SN

- Reducerea nivelului spitalizării nou-născuților, durata aflării lor în secțiile de patologie (10 zile),
 - Izolarea bolnavilor
 - Tratarea femeilor gravide de citomegalovirus (CMV), etc.
 - Limitarea examenelor vaginale;
 - Respectarea strictă a principiilor asepsiei;
 - Dezvoltarea sistemului de maternități cu aflare în comun a mamei și nou-născutului,
 - Organizarea în blocul de naștere a condițiilor pentru alăptarea precoce a nou-născuților (în prima ½ oră după naștere)
 - Stabilirea unei tehnici adecvate de alimentare la sân
 - Păstrarea corectă a laptelui matern; pasterizarea laptelui
 - Planificarea corectă a secțiilor pentru nou-născuți
 - Profilaxia intermitentă, administrată la primele semne de boală
 - Prelucrarea mâinilor
 - Prelucrarea corectă a plăgii ombilicale, tegumentelor și mucoaselor
 - Folosirea halatelor, măștilor, a bonetelor. Nu este dovedit că halatele, bonetele, măștile, bahilele și altele previn răspândirea infecției – ele singure pot servi drept focar sau mijloc de transmitere a infecției;
 - De minimizat vorbirea
 - De micșorat numărul intervențiilor diagnostice și curative la nou-născuți
 - De aplicat în cadrul manipulațiilor și procedurilor instrumentarului de o singură folosință
 - Personalul trebuie să îmbrace halate speciale sau sterile numai în condițiile în care există eliminări considerabile de sânge sau altor secreții ale organismului, precum și pentru efectuarea manipulațiilor și procedurilor invazive;
 - Rudele și persoanele apropiate, care vizitează nou-născuții, de obicei, nu prezintă focare pentru SN, dacă ele respectă regulile de igienă generală și măsuri necesare de precauție; Reducerea vizitelor persoanelor străine
 - Vizitele trebuie limitate pentru:
 - ✓ copiii cu febră și maladii infecțioase probabile;
 - ✓ adulții cu semne de infecție virală ale căilor superioare respiratorii sau diaree (mai ales în perioada epidemiilor);
 - ✓ creșterea corectitudinii diagnosticului bacteriemiei
 - Reducerea contaminării bacteriene a liniilor vasculare și a locurilor de joncțiune, respectarea precauțiilor maxime pentru instalarea liniei centrale
 - Reducerea numărului de punctii ale pielii
 - Reducerea duratei de administrare a infuziilor lipidice/v
 - Reducerea duratei utilizării liniei venoase centrale
- Comitetul de Lupta contra Infecțiilor Nosocomiale (C.L.I.N.) trebuie să:**
- ✓ organizeze și coordoneze o urmărire continuă a infecțiilor în unitate;
 - ✓ promoveze acțiuni de formare a personalului unității;
 - ✓ transmite către Directorul unității a unui raport de activitate și să propună un program de acțiune de prevenire pentru anul următor;
 - ✓ propună toate recomandările vizând limitarea dezvoltării infecțiilor, specificând în acest

scop amenajarea de spații pentru eventualele izolări, achiziția de materiale și de echipamente.

Tabelul 5. Tehnologii rentabile și cost-efective ce contribuie la reducerea mortalității neonatale datorate SN

Antenatal /Intranatal/Postnatal	Intranatal	Postnatal
• Suportul familiei • Naștere curată la domiciliu, • Îngrijirea cordonului ombilical, • Lanțul cald, • Alăptarea precoce • Reducerea mortalității – 20-50% • Screening-ul și tratamentul Luesului și preeclampsiei • Reducerea mortalității – 1-5%	• Asistență medicală calificată mamei și nou-născutului • Reducerea mortalității – 10-20% • Utilizarea antibioticilor în caz de rupere prematură a pungii amniotice • Reducerea mortalității – 3-9%	• Lanțul cald, îngrijirea esențială, alăptarea la sân • Reducerea mortalității – 1-10% • Managementul pneumoniei • Reducerea mortalității – 20-55% • Asistență de urgență nou-născutului • Managementul stărilor severe (infecție, asfixie, prematuritate, icter) • Reducerea mortalității – 30-70%

C.2.4. COMPLICAȚIILE (subiectul protocoalelor separate)

Caseta 37. Complicațiile SN

EUN; osteomielită; osteoartrită; reacții adverse din partea medicamentelor utilizate; edem cerebral acut; decorticare, decerebrare; paralizie cerebrală; deces.

Sechelele SN: îmbolnăviri frecvente; sechele poliorganice; retard psiho-verbal.

Caseta 38. Puncte de recapitulare

- Pacienții care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare trebuie spitalizați;
- Pacienții care prezintă cel puțin 2 criterii de spitalizare în STI trebuie spitalizați în serviciul de terapie intensivă;
- Diagnosticul de SN se stabilește în baza anamnezei, examenului clinic, investigațiilor de laborator, paraclinice și imagistice;
- Pacientul cu SN trebuie să beneficieze fără întârziere de tratament antimicrobian specific;
- Investigațiile, nu trebuie să fie o cauză a întârzierii tratamentului;
- Toți copii din grupul de risc necesită supraveghere continuă

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal • Medic de familie • Asistentă medicală de familie
	Dispozitive medicale: • fonendoscop • tonometru • cântar • taliometru • electrocardiograf • laborator clinic standard pentru determinarea hemoglobinei, eritrocitelor, hematocritului, VSH, glicemiei, sumarului urinei
	Medicamente: • Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum • Antibiotice de diferit spectru
D.2. Maternitățile de nivelul I	Personal: • Medic neonatolog • Medic reanimatolog • Medic funcționalist • Medic imagist • medici de laborator • asistente medicale
	Dispozitive medicale: • fonendoscop • tonometru • cântar • taliometru • electrocardiograf • pulsoximetru • incubator • lineomat etc. • laborator clinic standard pentru determinarea hemoglobinei, eritrocitelor, hematocritului, VSH, glicemiei, sumarului urinei, BAB
	Medicamente: • Soluție de substituție volemică – sol. NaCl 0.9% • Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum • Antibiotice de diferit spectru: Benzilpencilinum, Cefalosporine, Macrolide
D.2. Maternitățile de nivelul II	Personal: • Medic neonatolog • Medic reanimatolog • Medic funcționalist • Medic imagist • medici de laborator • asistente medicale • acces la consultații calificate: neuropediatru, cardiolog, oftalmolog, chirurg

	Dispozitive medicale: ☐ fonendoscop ☐ tonometru ☐ cântar ☐ taliometru ☐ electrocardiograf ☐ pulsoximetru ☐ incubator ☐ lineomat etc. ☐ laborator clinic standard pentru determinarea hemoglobinei, eritrocitelor, hematocritului, VSH, glicemiei, sumarului urinei, BAB, ☐ VAP, CPAP ☐ ECG în 24 derivații ☐ radiograf
	Medicamente: • Soluție de substituție volemică – sol. NaCl 0.9% • Preparate inotrope pozitive: Dopaminum • Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum • Antibiotice de diferit spectru: Benzilpenicilinum, Cefalosporine, Macrolide, Vancomycinum
D.2. Maternitățile de nivelul III	Personal: • Medic neonatolog • medic reanimatolog • medic funcționalist • medic imagist • medicilaboranți • asistente medicale • acces la consultații calificate: neuropediatru, oftalmolog, chirurg pediatru
	Dispozitive medicale: • fonendoscop • tonometru • cântar • taliometru • electrocardiograf • pulsoximetru • incubator • lineomatetc. • laborator clinic standard pentru determinarea hemoglobinei, eritrocitelor, hematocritului, VSH, glicemiei, sumarului urinei, BAB, • VAP, CPAP • ECG în 24 derivații, EchoCG cu Doppler • radiograf
	Medicamente: • Soluție de substituție volemică: sol. NaCl 0.9% • Preparate inotrop pozitive: Dopaminum • Diuretice: Furosemidum, Spironolactonum • Antibiotice de diferit spectru: Benzilpeniciline, Cefalosporine, Macrolide, Vancomycinum

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR

Nr	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1	A spori calitatea examinărilor clinice și paraclinice a pacienților cu SN	1.1. Ponderea de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună, diagnosticați cu SN cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulator și staționar), conform recomandărilor Protocolului clinic național „Sepsisul neonatal”, pe parcursul ultimelor 12 luni (în %)	Numărul de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună, diagnosticați cu SN, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulator și staționar), conform recomandărilor Protocolului clinic național „Sepsisul neonatal” pe parcursul ultimelor 12 luni X 100	Numărul total de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună, care se află în supravegherea medicului de familie cu diagnoza de SN pe parcursul ultimelor 12 luni
2	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu SN	2.1. Ponderea pacienților, cu vârsta pînă la 1 lună, diagnosticați cu SN, cărora li s-a acordat primul ajutor calificat la etapa prespitalicească de către AMU generală și specializată, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Sepsisul neonatal”, pe parcursul ultimelor 12 luni (în %)	Numărul de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună, diagnosticați cu SN, cărora li s-a acordat primul ajutor calificat la etapa prespitalicească de către AMU generală și specializată, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Sepsisul neonatal” pe parcursul ultimelor 12 luni X 100	Numărul total de pacienți, cu vârsta de pînă la 1 lună, care se află în supravegherea medicului de familie cu diagnoza de SN pe parcursul ultimelor 12 luni
		2.2. Ponderea pacienților, cu vârsta pînă la 1 lună, diagnosticați cu SN, cărora li s-a acordat primul ajutor calificat la etapa spitalicească de către medicul neonatolog, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Sepsisul neonatal”, pe parcursul ultimelor 12 luni (în %)	Numărul de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună ani, diagnosticați cu SN, cărora li s-a acordat primul ajutor calificat la etapa spitalicească de către medicul neonatolog, conform recomandărilor Protocolului clinic național „Sepsisul Neonatal” pe parcursul ultimelor 12 luni X 100	Numărul total de pacienți, cu vârsta de pînă la 1 lună, care se află în supravegherea medicului neonatolog cu diagnoza de SN pe parcursul ultimelor 12 luni
3	Micșorarea numărului cazurilor de invalidizare	3.1. Ponderea pacienților, cu vârsta pînă la 1 lună invalidizați neuro-psihic prin SN pe parcursul ultimelor 12 luni (în %)	Numărul de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună, invalidizați neuro-psihic prin SN pe parcursul ultimelor 12 luni	Numărul total de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună, aflați în supravegherea medicului neonatolog cu diagnoza de SN pe parcursul ultimelor 12 luni
4	Micșorarea numărului cazurilor de deces prin SN	4.1. Ponderea pacienților, cu vârsta pînă la 1 lună, care au decedat prin SN pe parcursul ultimelor 12 luni (în %)	Numărul de pacienți cu vârsta pînă la 1 lună, care au decedat prin SN pe parcursul ultimelor 12 luni	Numărul total de pacienți, cu vârsta pînă la 1 lună, aflați în supravegherea medicului neonatolog cu diagnoza de SN pe parcursul ultimelor 12 luni

ANEXE

Anexa 1.

FORMULARUL DE CONSULTAȚIE LA MEDICUL NEONATOLOG PENTRU SEPSIS NEONATAL

Nº	Factorii evaluați	Data	Data	Data	Data
1.	Febra (da/nu, specificați)				
2.	Alte simptome și semne de impregnare infecțioasă (da/nu, specificați)				
3.	Tabloul SDR				
4.	FR (specificați)				
5.	FCC (specificați)				
6.	Nivelul TA sistolice și diastolice (specificați)				
7.	Alte semne fizice patologice (da/nu, specificați)				
8.	Analiza generală a sîngelui ANC ILI I/T VSH PCR				
9.	Hemocultura Urocultura Aspiratul gastric Însămînțări din ureche				
10.	Analiza generală de urină				
11.	Radiografia				
12.	USG				
13.	LCR				
14.	Glicemia				
15.	Ureea serică				
16.	BAB ionograma				
17.	Consultul medicului neonatolog				

Concluzia:

Pacient _____ băiat/fată; anul nașterii _____

GHIDUL PENTRU PĂRINȚII NOU-NASCUȚILOR CU SN

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu SN în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate familiilor copiilor cu sepsis neonatal și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate. Nu sunt descrise în detaliu maladia în sine sau analizele și tratamentul necesar pentru aceasta. Aceste aspecte le puteți discuta cu cadrele medicale, adică cu medicul neonatolog sau cu o asistentă medicală. În ghid veți găsi exemple de întrebări pe care le puteți adresa pentru a obține mai multe explicații. Sunt prezentate, de asemenea, unele surse suplimentare de informații și sprijin.

Indicațiile din ghidul pentru pacienți acoperă:

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă copilul are SN;
- ✓ prescrierea medicamentelor pentru tratarea sepsisului neonatal;
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu sepsis neonatal.

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiază copilul Dvs. trebuie să ia în considerare necesitățile și preferințele sale personale și aveți dreptul să fiți informat deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțeleagă și care să fie relevante pentru starea copilului Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze pe Dvs. și copilul Dvs. cu respect, sensibilitate și înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este sepsis neonatal, prognosticul și tratamentul cel mai potrivit pentru copilul Dvs.

Informația pe care o primiți de la cadrele medicale trebuie să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale tuturor tratamentelor.

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiază copilul Dvs., precum și informațiile pe care le primiți despre acestea, trebuie să ia în considerare toate necesitățile religioase, etnice sau culturale pe care le puteți avea Dvs. și copilul Dvs. Trebuie să se ia în considerare și alți factori suplimentari, cum sunt dezabilitățile fizice.

Diagnosticul de sepsis neonatal se stabilește în baza manifestărilor bolii (febra sau hipotermia, conștiința, tulburările neuro-vegetative (respiratorii, cardiace, cianoză), tulburări vasomotorii (accese de paloare, piele surie), semne ce pledează pentru o suferință infecțioasă, semne fizice pe care medicul le evidențiază în timpul examinării bolnavului apărute recent și poate fi confirmat prin examen suplimentar paraclinic.

Factorii care pot predispune la apariția SN sunt: febra >38,5.C la o vîrstă mică, infecțiile localizate, posibil istoricul familial de îngrijiri incorecte, prematuritatea, retardul de creștere, bolile concomitente.

Instruire și echipament

Medicii neonatologi, medicul de familie, pediatrul, asistentele medicale trebuie să fie instruiți cum să stabilească SN.

Diagnosticarea sepsisului neonatal

Medicul va stabili diagnosticul și va aprecia severitatea bolii în baza rezultatelor examenului clinic și rezultatelor investigațiilor paraclinice pe care le va indica obligator tuturor pacienților.

Testele și analizele obligatorii

Analizele trebuie să includă o analiză de urină, analiza generală a sîngelui, hemocultura, urocultura etc.

Diagnosticul poate rămîne incert fără o confirmare radiografică sau imagistică.

După obținerea rezultatelor testelor și analizelor medicul trebuie să discute rezultatul cu Dvs. și să vă comunice modalitățile de tratament.

Tratamentul medicamentos

Dacă la prima consultație copilului Dvs. i s-a stabilit diagnosticul de SN, medicul evaluează gradul de afectare și criteriile de spitalizare. Odată stabilit, diagnosticul de SN indică inițierea imediată a tratamentului antibacterian, antipiretic, simptomatic.

Alegerea antipireticului și antibioticului este empirică, determinată de severitatea SN, de vârsta pacientului și bolile concomitente prezente la pacient, însă cele mai efective sunt semisinteticele, aminoglicozidele de prima linie, cefalosporinele de generația a III de a II linie.

Tratamentul nemedicamentos

Medicul de familie și asistenta medicală trebuie să discute cu Dvs. alimentația și modul de viață a copilului Dvs.

Întrebări despre medicamentele utilizate în SN

- ✓ Îmi puteți explica de ce ați ales să prescrieți acest tip de medicament copilului meu?
- ✓ Cum îl va ajuta medicamentul?
- ✓ Care sunt cele mai frecvente efecte secundare ale tratamentului? Există unele semne la care ar trebui să atrag atenția?
- ✓ Ce trebuie să fac dacă la copil apar efecte secundare?
- ✓ Cât timp va dura tratamentul copilului meu?
- ✓ Există alte opțiuni de tratament?
- ✓ Ce se va întâmpla dacă voi alege să nu dau medicamentul copilului meu?
- ✓ Există vreo broșură despre tratament pe care pot să o primesc?

Întrebări despre evidența tratamentului

- ✓ Există diferite tratamente pe care aș putea săle încerc pentru copilul meu?
- ✓ Este necesar să schimb doza tratamentului curent?
- ✓ Când trebuie să mă programez la următoarea vizită?

Continuarea sau întreruperea tratamentului

Scopul tratamentului este rezolvarea și prevenirea decesului și sechelelor grave a SN. De regulă, tratamentul de susținere mai continuă încă 7-14 zile, cu supravegherea medicului timp de 2- 3 ani.

Administrarea medicamentului poate fi întreruptă doar de medicul Dvs.

Medicul vă poate recomanda repetarea testelor de laborator, examenele paraclinice și imagistice, pentru a verifica rezolvarea SN.

**FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN
"SEPSIS NEONATAL "**

	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
4	Perioada de audit	data (ZZ-LL-AAAA)
5	Numărul fișei medicale (staționar) f.300/e	
6	Ziua, luna, anul de naștere a pacientului/ei	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
7	Mediul de reședință al pacientului/ei	urban = 1; rural = 2; necunoscut = 9
8	Genul/sexul pacientului/ei	masculin =1; feminin = 2
9	Transportat	În utero – 1, AVIASAN – 2, necunoscut = 9
10	Debutul simptomelor clinice	La naștere – 1 , primele 2 ore – 2, necunoscut = 9
11	Data și ora internării în secția RTI nou-născuți / post intensiv	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
12	Data și ora transferului în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
	Diagnosticul	
13	Respectarea criteriilor de clasificare și diagnostic	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
14	Anamneza lăuzei	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
15	Patologia sarcinei	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
16	Patologia nașterii	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
17	Terapia antenatală cu corticosteroizi	Da – 1, nu – 2, completă – 3, incompletă – 4
18	Terapia antibacteriană în naștere	Da – 1, nu – 2, necunoscut = 9
19	Modalitatea de finisare a nașterii	Per vias naturalis – 1, operație cezariană programată – 2, operație cezariană urgentă – 3
20	Aprierea scorului Apgar	0-3 – 1 4-6 – 2 >7 – 3
21	Resuscitarea în sala de naștere	Balon și mască – 1 T-piece – 2 CPAP precoce – 3 Intubare – 4 Masaj cardiac – 5 Medicație – 6 Adrenalina – 6A Volum expander – 6B
22	Monitoringul SaO2 în sala de	nu = 0; da =1; necunoscut = 9

	naștere	
23	Evaluarea semnelor clinice	La naștere – 1, primele 2 ore – 2
24	Monitoringul parametrilor vitali: SaO ₂	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
25	Monitoringul parametrilor vitali: FCC	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
26	Monitoringul parametrilor vitali: TA	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
27	Monitoringul parametrilor vitali: FR	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
28	Introducerea surfactantului	Profilactic – 1, curative precoce – 2, curative tardiv – 3
29	Metoda de introducere a surfactantului	LISA – 1, prin tubul endotraheal – 2
30	Suport respirator	CPAP – 1, VAP – 2
31	Ajustarea parametrilor suportului respirator în dependent de datele EAB sau caz de apariție a complicațiilor	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
32	Colectarea EAB	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
33	Corecția tulburărilor EAB	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
34	Colectarea AGS, trombocitele, T.coag.	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
35	Glicemia	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
36	Ionograma	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
37	Creatinina și ureia	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
38	Efectuarea radiografiei la internare	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
39	Efectuarea radiografiei în caz de agravare	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
40	NSG la internare	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
41	NSG în dinamică	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
42	USG Doppler cardiac la internare	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
43	USG Doppler cardiac în dinamică	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
44	Durata suportului respirator	< 24 ore – 1 48-48 re – 2 48- 72 ore – 3 >72 ore – 4
45	Complicațiile precoce	Hemoragia pulmonară – 1 Emfizem – 2 Pneumotorax – 3 Hemoragia intraventriculară – 4 EUN – 5 Anemie posthemoragică – 6 CAP – 7
46	Complicațiile tardive	Pneumonie postventilatorie – 1 DBP – 2

		Infecție nosocomială – 3 ROP – 4
	Tratamentul	
47	APT	< 24 ore – 1 48-49 re – 2 48- 72 ore – 3 >72 ore – 4
48	Calcularea aportului caloric individual	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
49	Tratament antibacterian empiric Amoxicillinum + Gentamicinum (48 h)	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
50	Modificarea abt în caz de agravare a stării copilului	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
51	Menadionă	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
52	Cafeina citrat	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
53	Paracetamol	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
54	PPC	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
55	ME	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
56	Puncția toracică în caz de pneumotorax	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
57	Rezultatele tratamentului	ameliorare = 2; fără schimbări = 3; progresare = 4; complicații = 6; necunoscut = 9
58	Consilierea părinților nou-născutului	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
59	Transfer în secția specializată	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
60	Data externării sau decesului	data externării (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
61	Stabilirea cauzei decesului în secție	nu = 0; da =1; necunoscut = 9, alte cauze de deces = 3

BIBLIOGRAFIE

1. Adams-Chapman I, Stoll BJ: Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2016 Jun; 19(3):290.
2. [Ann L Anderson-Berry, MD](#), Assistant Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics Neonatology, [University of Nebraska School of Medicine](#). Sepsis of newborn. *American Academy of Pediatrics: Red Book* 2003. 26th ed. 2013; 117-123, 237-43, 561-91.
3. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C: Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 2014 Jun; 113(6):1662-6.
4. CDC: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2012; 51: (No. RR-11).
5. Chapman RL, Faix RG: Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Jan; 22(1):17-21.
6. Garges HP, Moody MA, Cotten CM: Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters. *Pediatrics* 2016, Apr; 117(4):1094-100.
7. Graham PL, Begg MD, Larson E: Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2016 Feb; 25(2):113-7.
8. Kemp AS, Campbell DE: The neonatal immune system. *Seminar in Neonatology* 2016; 1:67-75.
9. Khashu M, Osiovič H, Henry D: Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative *Staphylococcus* in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2016 Feb; 117(2):340-8.
10. Ng PC, Lam HS: Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016 Apr; 18(2):125-31.
11. Ng PC, Li K, Leung TF: Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem* 2015 Jun; 52(6):1181-9.
12. Society of critical care- 2016 revised definitions. *J Perinatol* 2016 Jan 1; 26(1):