

Антибіотикотерапія неонатальних інфекцій: NICE-2021

Н.О. Савельєва-Кулик,

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Резюме. Матеріал охоплює клінічні рекомендації з профілактики бактеріальних інфекцій у здорових немовлят, лікування вагітних з наявними факторами ризику інфікування, а також лікування немовлят з передбачуваною або підтвердженою бактеріальною інфекцією.

Ключові слова: немовлята, неонатальні інфекції, стрептокок групи В, антибіотикотерапія, грудне вигодовування, аміноглікозиди, гентаміцин, бензилпеніцилін, флулуксацилін, метронідазол, цефотаксим, алергія, анафілаксія, респіраторний дистрес-синдром, набряк Квінке.



У новій настанові фахівцями Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE), Велика Британія, представлено алгоритми із запобігання бактеріальним інфекціям у здорових немовлят віком до 28 днів включно, лікування вагітних із ризиком інфікування, а також догляду за новонародженими віком до 28 днів включно з передбачуваною або підтвердженою бактеріальною інфекцією [2]. Мета рекомендацій — скорочення термінів діагностики та лікування інфекцій, а також уникання необґрунтованого призначення антибактеріальних засобів. Матеріал опубліковано на офіційному ресурсі NICE 20 квітня 2021 р.

Термінологія

Ранні неонатальні інфекції

Інфекція новонароджених, яка розвинулася раніше, ніж через 72 год після народження.

Пізнні неонатальні інфекції

Інфекція новонароджених, яка розвинулася через 72 год після народження і пізніше.

Пікова концентрація гентаміцину в крові

Рівень гентаміцину в крові дитини невдовзі після введення. Збір крові зазвичай здійснюють приблизно через 1 год після введення препарату. Високі пікові концентрації гентаміцину необхідні для досягнення бактерицидної дії препарату (зважаючи на часозалежний характер впливу аміноглікозидів).

Тяжка алергія на пеніцилін

Наявність алергії на пеніцилін в анамнезі з наслідками, які, вочевидь, мають алергічний характер (анафілаксія, респіраторний дистрес-синдром, набряк Квінке, кропив'янка).

Терапевтичний моніторинг

Процес вимірювання концентрації лікарського засобу в крові для уникнення надмірних рівнів, які можуть бути пов'язані з розвитком небажаних побічних реакцій або, навпаки, зумовити адекватний терапевтичний ефект.

Залишкова концентрація гентаміцину в крові

Рівень гентаміцину в крові дитини незадовго до введення наступної дози. Високі показники залишкової концентрації гентаміцину можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку небажаних побічних реакцій.

1. Інформація та підтримка

1. Інструкції щодо спілкування, надання інформації та спільного прийняття рішень див. в настанові NICE про досвід пацієнтів в мережі служб Національної охорони здоров'я для дорослих [3].

Батьки та опікуни немовлят з підвищеним ризиком неонатальної інфекції

2. Якщо на будь-якому етапі виникає клінічна підозра щодо можливої неонатальної інфекції:

- обговорити це питання з батьками або опікунами дитини, пояснюючи причину занепокоєння, а також суть неонатальної інфекції;
- обговорити варіанти лікування, які можуть бути найбільш оптимальними для їх дитини (спостереження, дослідження чи лікування антибактеріальними засобами);
- не зволікати з лікуванням, але за можливості надати батькам або опікунам дитини час обміркувати отриману інформацію та поставити будь-які запитання, які можуть виникнути, перш ніж прийняти спільне рішення про лікування.

3. Якщо антибіотики призначають, зважаючи на клінічну підозру з приводу можливої ранньої чи пізньої неонатальної інфекції, обговорити з батьками або опікунами:

- причини звернення;
- індивідуальні ризики та переваги, що стосуються безпосередньо їх дитини;
- спостереження та дослідження, які можуть бути необхідні протягом лікування (наприклад приймаючи рішення про припинення лікування);
- бажаний режим прийому антибіотиків (включаючи режим та особливості введення) і передбачувана тривалість лікування;
- вплив на умови догляду за жінкою або її дитиною.

4. Для підтримки зв'язку з матір'ю, дитина якої має підвищений ризик раннього неонатального інфікування:

- залучати жінку до будь-якої передачі допомоги або в ситуація додаткової експертизи через ризик інфікування, або під час запланованих змін роботи персоналу;
- інформувати щодо змін про наявність будь-якої інфекції.

5. Стосовно немовлят, які вважаються такими, що мають підвищений ризик раннього інфікування, необхідно повідомити про це їх батьків та лікаря загальної практики усно та письмово:

- при випісці дитини з лікарні або акушерського відділення або
- протягом найближчого часу в післяпологовий період, якщо дитина народилася вдома.

6. Запевнити батьків та опікунів, що немовлята, які мають підвищений ризик неонатального інфікування, зазвичай можуть продовжувати отримувати грудне вигодовування, і для цього буде докладено можливі зусилля. Якщо дитина тимчасово не може вигодовуватися природно, слід запропонувати мамі зціджувати молоко, якщо вона цього бажає.

7. Якщо у жінки виявлено інфікування стрептококом групи В, бактеріурією або інфекції під час поточної вагітності:

- попередити жінку про те, що за умов повторної вагітності:
 - у її наступної дитини буде підвищений ризик розвитку ранньої інфекції, викликаної стрептококом групи В;
 - вона має повідомити медичний персонал про наявність позитивного тесту на стрептококову інфекцію групи В під час попередньої вагітності;
 - під час пологів їй буде запропоновано призначення антибіотиків;
- повідомити письмово лікаря жінки про те, що існує ризик стрептокової інфекції групи В у немовлят, народжених в майбутньому.

Батьки та опікуни немовлят, яких лікують з приводу неонатальної інфекції

8. Запевнити батьків або опікунів в тому, що вони зможуть продовжити піклування про свою дитину і тримати її на руках за своїм бажанням, якщо стан дитини буде дозволяти це. Якщо стан дитини потребує зміни умов догляду, слід обговорити це з ними.

9. Надати батькам або опікунам дитини контактні дані організацій, які пропонують батькам консультації, інформаційну підтримку та захист.

10. Якщо дитину лікували з приводу імовірної чи підтвердженої неонатальної інфекції:

- повідомляти батьків чи опікунів про потенційні довготривалі наслідки захворювання дитини та імовірні варіанти процесу одужання;
- враховувати побоювання батьків або опікунів, надаючи їм інформацію та плануючи подальші дії.

11. При виписці з лікарні дитини, яка перенесла інфекцію, викликану стрептококом групи В:

- попередити жінку, що у разі настання чергової вагітності:
 - її дитина буде мати підвищений ризик розвитку ранньої інфекції, викликаної стрептококом групи В;
 - жінка має повідомити медичний персонал про наявність у неї позитивного тесту на стрептококову інфекцію групи В під час попередньої вагітності;
 - під час пологів їй буде запропоновано призначення антибіотиків.
- письмово поінформувати сімейного лікаря жінки про ризик:
 - рецидиву інфекції, викликаної стрептококом групи В, у дитини та
 - інфекції, викликаної стрептококом групи В, у дітей від наступних вагітностей.

Батьки та опікуни всіх немовлят

12. Перед випискою дитини із лікарні чи акушерського відділення додому рекомендувати батькам або опікунам звернутися за невідкладною медичною допомогою (наприклад до сімейного лікаря або лікарів відділення невідкладної допомоги), якщо вони занепокоєні наступним:

- поведінка дитини змінена (наприклад невпинний плач або апатія), або
- дитина незвично пасивна, або
- у дитини виявлено зміни температури тіла, які не пояснюються зовнішніми факторами (нижче 36 °C або вище 38 °C), або
- дихання дитини порушене (почастішання дихання, утруднене дихання, кряхтіння), або
- спостерігаються зміни кольору шкіри (наприклад шкіра дитини набуває занадто блідого, синьо-сірого або темно-жовтого відтінку), або
- виникли нові труднощі з годуванням.

Слід давати поради як особисто, так і у вигляді письмової інформації та пам'яток, які вони можуть взяти з собою.

Планування нагляду після виписки для дітей, які не отримували антибіотикотерапії

13. При виникненні клінічної підозри на наявність у дитини неонатальної інфекції скласти план ведення після виписки, враховуючи такі фактори, як:

- рівень первинного клінічного прогнозу;
- наявність факторів ризику;
- ставлення батьків та опікунів.

2. Профілактика ранніх неонатальних інфекцій до народження

Антибіотикотерапія під час пологів

1. Пропонувати призначення антибактеріальних засобів під час пологів жінкам, які:

- мають передчасні пологи або
- мають підтверджену інфекцію, викликану стрептококом групи В, бактеріурію або інфекцію під час поточної вагітності, або
- мали підтверджену інфекцію, викликану стрептококом групи В, бактеріурію або інфекцію під час попередньої вагітності і не мали негативного тесту на стрептокок групи В шляхом збагачення культури або за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на зразках ректовагінального мазка, зібраних між 35–37-м тижнем вагітності або за 3–5 тиж до передбачуваної дати пологів при поточній вагітності, або
- мали попередню дитину з інвазивною стрептоковою інфекцією групи В, або
- мають клінічний діагноз хоріоамніоніту.

2. Визначаючи антибіотик, який варто обрати для застосування в пологах за умов неонатальної інфекції, спиратися на [табл. 1](#).

Таблиця 1. Антибіотикотерапія під час пологів

Алергія	Відсутність хоріоамніоніту	Наявність хоріоамніоніту
Відсутність алергії на пеніцилін	Застосовувати бензилпеніцилін	Призначити бензилпеніцилін + гентаміцин + метронідазол
Неускладнена алергія на пеніцилін	Застосовувати цефалоспорин з активністю проти стрептококу групи В (наприклад цефотаксим). Дотримуватися обережності	Застосовувати цефалоспорин з активністю проти стрептококу групи В (наприклад цефотаксим) + метронідазол. Дотримуватися обережності
Тяжка алергія на пеніцилін	Розглянути можливість призначення ванкомицину АБО альтернативного антибіотика, який, як передбачається, буде активним проти стрептококу групи В на основі або тестування чутливості, проведеного на ізоляті біоматеріалу жінки, або даних місцевого нагляду за чутливістю до антибіотиків.	Розглянути можливість призначення ванкомицину + гентаміцину АБО альтернативного ванкомицину препарату, який, імовірно, буде активним проти стрептококу групи В на основі або тестування чутливості, проведеного на ізоляті біоматеріалу жінки, або даних місцевого нагляду за чутливістю до антибіотиків, + гентаміцин + метронідазол

3. Застосовуючи під час пологів гентаміцин внутрішньовенно, обирати дозовий режим один раз на добу.

4. Першу дозу антибіотиків призначити якомога швидше після початку пологів (або як тільки виникне підозра на інфікування, у разі хоріоамніоніту), продовжуючи застосування до моменту народження дитини.

5. Враховувати, що призначення гентаміцину або ванкомицину під час пологів може потребувати здійснення терапевтичного моніторингу вказаних лікарських засобів.

Жінки з тривалим передчасним розривом оболонки плода, які інфіковані стрептококом групи В, мають бактеріурію або активний інфекційний процес

6. Запропонувати негайне народження (шляхом індукції пологів або кесаревого розтину) жінкам з гестаційним терміном 34–37 тиж вагітності, які:

- мають тривалий передчасний розрив оболонки та
- інфіковані стрептококом групи В, мають бактеріурію або явища інфекційного процесу в будь-який час поточної вагітності.

3. Фактори ризику та клінічні маркери ранніх неонатальних інфекцій

До пологів

1. Визначити та проаналізувати будь-які фактори ризику ранніх неонатальних інфекцій, оцінюючи стан жінки в пологах (табл. 2). Протягом пологів слідкувати за можливою появою будь-яких нових чинників ризику.

2. У веденні пацієнток з розривом плодових оболонок в фізіологічні терміни керуватися відповідними рекомендаціями [1].

Оцінка та управління ризиками ранньої неонатальної інфекції після народження дитини

3. За умов наявності будь-яких факторів ризику ранньої неонатальної інфекції (див. табл. 2) або клінічних показників можливої ранньої неонатальної інфекції (див. табл. 2):

- здійснити негайну клінічну оцінку;
- переглянути історію вагітності та народження;
- провести фізичний огляд дитини, включаючи оцінку життєвих показників.

4. Якщо стрептокок групи В вперше виявлений у матері протягом 72 год після народження дитини:

- запитати у тих, хто безпосередньо бере участь у догляді за дитиною (наприклад у батьків, опікуна чи медичного працівника), чи занепокоєні вони щодо клінічних показників, перелічених у табл. 2 і
- визначити будь-які інші наявні фактори ризику та
- шукати клінічні показники інфекції.

Використовувати наведену оцінку для прийняття рішення щодо клінічного ведення.

Таблиця 2. Фактори ризику ранньої неонатальної інфекції, включаючи «червоні маркери»

«Червоний маркер» ранньої неонатальної інфекції
• Імовірне або підтвержене інфікування другої дитини у разі багатоплідної вагітності
Інші фактори ризику
• Інвазивна стрептококова інфекція групи В у попередньої дитини або підтвержена інфекція, викликана стрептококом групи В, бактеріурія чи інфекція під час поточної вагітності матері
• Передчасне народження після спонтанних пологів до 37-го тижня вагітності
• Підтверджений передчасний розрив оболонок у термін більше 24 год до початку активної пологової діяльності
• Гіпертермія в пологах вище 38 °C, якщо є імовірна або підтвержена бактеріальна інфекція
• Клінічний діагноз хоріоамніоніту

5. Спираючись на фактори ризику в табл. 2 та клінічні показники табл. 3, слід дотримуватися наступного алгоритму, приймаючи рішення про призначення антибіотиків:

- у немовлят з будь-яким «червоним маркером» або з 2 або більше факторами ризику або клінічними показниками, що не стосуються «червоних маркерів»:
 - дотримуватися рекомендацій 4.1–4.8 щодо досліджень перед початком призначення антибіотиків, та
 - розпочинати лікування антибіотиками відповідно до рекомендацій 5.1–6.7 та
 - не чекати результатів тесту до початку призначення антибіотиків;
- у немовлят без «червоних маркерів» та лише 1 фактором ризику або 1 клінічним показником спиратися на клінічне судження у вирішенні:
 - чи безпечно утриматися від призначення антибіотиків та
 - чи потрібно контролювати життєві показники і клінічний стан дитини. За необхідності моніторинг має тривати щонайменше 12 год;
- для немовлят без факторів ризику або клінічних показників можливої інфекції продовжувати рутинний постнатальний догляд, як зазначено в рекомендаціях NICE з постнатального догляду [4].

Таблиця 3. Клінічні показники можливої ранньої неонатальної інфекції (спостереження та події у дитини), включаючи «червоні маркери»

Клінічні показники «червоних маркерів»
• Апноє (тимчасова зупинка дихання)
• Судоми
• Потреба в серцево-легеневій реанімації
• Потреба в штучній вентиляції легень
• Ознаки шоку
Інші клінічні показники
• Змінена поведінка або чутливість
• Змінений м'язовий тонус (наприклад млявість)
• Труднощі з годуванням (наприклад відмова від годування)
• Непереносимість їжі, включаючи блювання, надмірну шлункову аспірацію та здуття живота
• Зміни частоти серцевих скорочень (брадикардія або тахікардія)
• Ознаки респіраторного дистресу (включаючи кряхтіння, рецесію, тахіпноє)
• Піпоксія (наприклад центральний ціаноз або знижений рівень насичення киснем)
• Стьійка легенева гіпертензія новонароджених
• Жовтяниця протягом 24 год після народження
• Ознаки енцефалопатії новонароджених
• Зміни температури тіла (нижче 36 °C або вище 38 °C, що не пояснюється факторами довкілля.
• Безпричинна надмірна кровотеча, тромбоцитопенія або аномальна коагуляція
• Змінений гомеостаз глюкози (гіпоглікемія або гіперглікемія)
• Метаболічний ацидоз (дефіцит основ 10 ммоль/л або більше)

Калькулятор ризику неонатального сепсису «Kaiser Permanente»

6. Калькулятор ризику неонатального сепсису «Kaiser Permanente» може використовуватися як альтернатива методичі, викладеній в рекомендації 3.5 для немовлят, народжених після 34-го тижня гестації та тих, що перебувають у відділеннях неонатології, тимчасового догляду або післяпологовому відділенні. Даний калькулятор варто використовувати лише в тому випадку, якщо він є частиною передбачуваної оцінки, що має фіксувати:

- загальну кількість немовлят, оцінену за допомогою калькулятора;
- кількість дітей, правильно визначених калькулятором, у яких розвивається неонатальна інфекція, підтвержена даними бактеріального посіву;
- кількість немовлят, неправильно оцінених калькулятором, у яких не розвивається неонатальна інфекція, підтвержена даними бактеріального посіву;
- кількість дітей, пропущених калькулятором, з підтвердженою даними бактеріального посіву неонатальною інфекцією.

7. Використовуючи калькулятор ризику неонатального сепсису «Kaiser Permanente» для оцінки ризику ранньої неонатальної інфекції, слід зважати на класифікацію, подану за калькулятором, для прийняття рішень щодо тактики ведення.

Ведення дітей з підвищеним ризиком інфікування

8. У немовлят, які перебувають під спостереженням з приводу можливої ранньої неонатальної інфекції:

- розглянути можливість початку антибіотикотерапії (див. рекомендації 4.1–4.8 щодо досліджень перед початком призначення антибіотиків та рекомендації 5.1–5.9 про вибір необхідних лікарських засобів).
- якщо під час спостереження не виникає ускладнень, заспокоїти родину та, якщо дитина має бути виписана, надати необхідну інформацію та поради батькам та опікунам (рекомендації 1.12–1.13).

9. Якщо стан дитини потребує призначення антибіотикотерапії, розпочинати лікування якомога швидше і завжди протягом 1 год після прийняття рішення.

4. Дослідження перед початком антибіотикотерапії у немовлят з можливим розвитком ранньої неонатальної інфекції

1. Перед початком антибіотикотерапії у немовлят з можливим розвитком ранньої неонатальної інфекції виконати бактеріальний посів крові перед призначенням першої дози.

2. Визначити вихідний рівень С-реактивного протеїну перед початком антибіотикотерапії у немовлят з можливим розвитком ранньої неонатальної інфекції.

3. Якщо це безпечно, виконати люмбальну пункцію для отримання зразка ліквору, якщо:

- існує висока імовірність раннього розвитку неонатальної інфекції або
- наявні клінічні симптоми або менінгеальні ознаки.

4. Не виконувати планово мікроскопічне дослідження сечового осаду або бактеріальний посів сечі в межах досліджень з приводу ранньої неонатальної інфекції.

5. За відсутності клінічних ознак локалізованої інфекції не здійснювати мікроскопію мазка шкіри або посів в межах досліджень з приводу ранньої неонатальної інфекції.

Поради щодо місцевих інфекцій

6. Зважати на те, що, хоча незначний кон'юнктивіт може бути частим і зазвичай доброякісним захворюванням, гнійні виділення можуть вказувати на серйозні інфекції (наприклад інфікування гонококом, хламідіоз).

7. У немовлят з гнійними виділеннями з очей терміново беруть мазки на мікробіологічне дослідження, використовуючи методи, що дозволяють ідентифікувати гонококову інфекцію та хламідіоз. Розпочинати системну антибіотикотерапію за можливої гонококової інфекції, очікуючи на результати мікробіологічного дослідження мазка.

8. У немовлят з клінічними ознаками омфаліту, такими як гнійні виділення або ознаки стрептококової інфекції (наприклад гіперемія, місцева гіпертермія шкіри або набряк):

- виконати посів крові і
- взяти зразок мазка для мікроскопії та посіву та
- розпочати антибіотикотерапію з внутрішньовенного призначення флуоксациліну та гентаміцину (див. рекомендації 5.3–5.4).

Якщо результати мікробіологічного дослідження свідчать про відсутність грамнегативної флори, призначення гентаміцину відмінити.

5. Антибіотикотерапія при підозрі на розвиток ранньої неонатальної інфекції

1. Використовувати внутрішньовенне введення бензилпеніциліну з гентаміцином як схему антибіотиків першого вибору для емпіричного лікування немовлят з підозрою на розвиток ранньої неонатальної інфекції, за винятком випадків, коли дані місцевого бактеріологічного моніторингу вказують на резистентність флори та необхідність застосування інших протимікробних засобів.

2. Призначати бензилпеніцилін у дозі 25 мг/кг маси тіла кожні 12 год. Розглянути можливість скорочення інтервалу дозування до кожних 8 год, керуючись клінічною ситуацією (наприклад якщо дитина виглядає дуже хворою).

3. Призначати гентаміцин у початковій дозі 5 мг/кг маси тіла (див. рекомендацію 5.4).

4. Застосовуючи гентаміцин, слід пам'ятати, що:

- опис фармакологічних характеристик препарату рекомендує дозування 4–7 мг/кг/добу, введених одноразово;
- докази, розглянуті для рекомендацій, підтверджують початкову дозу 5 мг/кг маси тіла кожні 36 год (вводиться в одній дозі).

5. Якщо вводиться друга доза гентаміцину (рекомендація 6.3), зазвичай часовий інтервал має становити 36 год. Скорочення часового інтервалу може бути обґрунтоване клінічною ситуацією, наприклад:

- якщо дитина виглядає надто хворою;
- за результатом бактеріального посіву виявлено грамнегативну флору.

6. Враховувати концентрацію гентаміцину в крові, приймаючи рішення про подальший режим дозування препарату (рекомендації 15.1–15.8).

7. Зафіксувати час:

- введення гентаміцину;
 - відбору проб для терапевтичного моніторингу.
8. Регулярно переоцінювати клінічний стан та результати досліджень у дітей, які отримують антибіотики. Подумати, чи слід змінювати режим антибіотиків, беручи до уваги:
- клінічний стан дитини (наприклад якщо поліпшення не відбувається);
 - результати мікробіологічних досліджень;
 - експертні мікробіологічні поради, включаючи дані бактеріологічного моніторингу закладу.

9. Якщо є мікробіологічні дані про грамнегативний бактеріальний сепсис, додати ще один антибіотик до режиму бензилпеніциліну та гентаміцину, який активний щодо грамнегативних бактерій (наприклад цефотаксим). Якщо підтверджується грамнегативна інфекція, припинити застосування бензилпеніциліну.

6. Тривалість антибіотикотерапії при розвитку ранньої неонатальної інфекції

Дослідження під час лікування антибіотиками з приводу ранньої неонатальної інфекції

1. У немовлят, яким призначають антибіотики у зв'язку з наявністю факторів ризику інфікування або клінічних показників можливого раннього інфікування, визначити рівень С-реактивного білка через 18–24 год після початку терапії.

2. Розглянути можливість здійснення люмбальної пункції для отримання зразка ліквору у дитини, якій не проводили це дослідження попередньо та яка отримує антибіотики, якщо це вважається безпечним за таких умов:

- дитина має позитивні результати бактеріального посіву крові (окрім коагулазонегативного стафілокока) або
- дитина не реагує задовільно на лікування антибіотиками, або
- існує висока імовірність інфікування, або
- наявні клінічні симптоми або ознаки, що вказують на менінгіт.

Рішення через 36 год після початку лікування антибіотиками

3. У немовлят, яким призначають антибіотики у зв'язку з наявністю факторів ризику інфікування або клінічні показники раннього інфікування, розглянути можливість припинення прийому антибіотиків через 36 год, якщо:

- результати бактеріального посіву крові негативні та
- початкова клінічна імовірність інфікування не була достатньо високою,
- клінічний стан дитини обнадійливий, без клінічних показників можливого інфікування та
- рівні та тенденції концентрації С-реактивного білка обнадійливі.

4. Розглянути можливість створення лікарняних систем для отримання результатів посіву крові через 36 год після початку прийому антибіотиків для забезпечення своєчасного припинення лікування та виписки з лікарні.

5. Кваліфіковані медичні працівники, що мають досвід лікування неонатальних інфекцій, мають бути доступними щодня для надання консультацій з клінічної мікробіології та дитячих інфекційних хвороб.

Тривалість лікування ранньої неонатальної інфекції, не ускладненої менінгітом

6. Призначати лікування антибіотиками протягом 7 днів немовлятам з позитивною культурою крові та дітям з негативною культурою крові, якщо існує серйозна підозра на розвиток септичних ускладнень. Розглянути можливість продовження антибіотикотерапії довше 7 днів, якщо:

- дитина ще не повністю одужала або

- вказане є доцільним з огляду на характер мікрофлори, виявленої у посіві крові (за необхідності звернутися за консультацією до мікробіолога).

7. Якщо тривалість антибіотикотерапії становить більше 36 год, незважаючи на негативні посіви крові, оглядати дитину принаймні раз на 24 год. Під час кожного огляду враховувати, чи доцільно припинити лікування антибіотиками, беручи до уваги:

- рівень початкової клінічної підозри на інфекцію,
- клінічну динаміку стану дитини і поточний стан та
- рівні та тенденції змін концентрації С-реактивного білка.

7. Внутрішньосудинні катетери з антибіотиками для зниження ризику пізньої інфекції новонароджених

1. Не використовувати просочені рифампіцином-міконазолом катетери для новонароджених.

8. Фактори ризику та клінічні показники можливої пізньої інфекції новонароджених

1. При первинній оцінці або повторному огляді дитини:

- перевіряти наявність можливих клінічних показників пізньої неонатальної інфекції, наведених у табл. 4;
- враховувати, що недоношеність, штучна вентиляція легень, хірургічне втручання в анамнезі та використання центрального катетера пов'язані з вищим ризиком розвитку пізньої інфекції новонароджених;
- розглянути можливість інфікування інших немовлят, одна дитина від багатоплідної вагітності має інфекцію.

2. Звернутися за порадою до педіатра при підозрі на пізню інфекцію новонароджених в амбулаторних умовах.

3. При обстеженні немовлят з підозрою на розвиток пізньої неонатальної інфекції, які були госпіталізовані після виписки додому, керуватися рекомендаціями NICE щодо ведення дітей віком до 5 років з лихоманкою.

Таблиця 4. Клінічні показники можливої пізньої неонатальної інфекції

Категорія	Показники
Поведінка	Занепокоєність батьків чи доглядачів щодо змін у поведінці Дитина виглядає хворою, на думку медичного працівника Не прокидається, а якщо прокидається, то засинає Слабкий пронизливий або неперервний крик
Дихання	Підвищення частоти дихання: 60 та вище за хвилину. Кряхтіння Апноє Рівень оксигенації менше 90% або підвищена потреба в кисні над вихідним рівнем
Кровообіг та гідратація	Постійна тахікардія: частота серцевих скорочень 160 уд./хв і більше Постійна брадикардія: частота серцевих скорочень <100 уд./хв
Шкірні покриви	Плямистий або поплястий вигляд Ціаноз шкіри, губ та язика Висип на шкірі, який не стає блідим
Інші	Температура 38 °C або більше, температура менше 36 °C, що не пояснюється факторами довкілля Зміни в режимі годування Здуття живота Судоми Випинання тім'ячка

Тривалість антибіотикотерапії у разі пізньої неонатальної інфекції

4. Якщо дитина потребує лікування антибіотиками, розпочинати терапію якомога швидше і завжди протягом 1 год після прийняття рішення про лікування.

9. Дослідження перед початком антибіотикотерапії у дітей з можливою пізньою неонатальною інфекцією

1. Розпочинаючи антибіотикотерапію у немовлят з можливою пізньою неонатальною інфекцією, перед введенням першої дози здійснити бактеріальний посів крові.

2. Визначити вихідну концентрацію С-реактивного протеїну, а також повторювати це дослідження в подальшому для оцінки ймовірності інфікування і відповіді на терапію.

3. Якщо це безпечно, виконати люмбальну пункцію для отримання зразка ліквору за умов:

- висока клінічна ймовірність неонатальної інфекції або
- наявність клінічних симптомів або ознак, що вказують на менінгіт.

4. Не проводити регулярні мікроскопічні дослідження сечового осаду або посів бактеріальної культури як частину досліджень з приводу можливої пізньої неонатальної інфекції для дітей у відділеннях новонароджених.

5. Мікроскопію сечового осаду та посів бактеріальної культури призначати немовлятам, які не перебувають у відділеннях для новонароджених, відповідно до рекомендацій NICE щодо інфекцій сечовивідних шляхів віком молодше 16 років.

6. Не проводити мікроскопію мазків шкіри або бактеріологічні посіви як частину досліджень щодо пізньої інфекції новонароджених, якщо відсутні клінічні ознаки локалізованої інфекції.

10. Антибіотикотерапія за умов пізньої неонатальної інфекції Вибір антибіотика

1. Для немовлят із підозрою на пізню неонатальну інфекцію, які вже перебувають у відділенні новонароджених:

- призначати комбінацію антибіотиків вузького спектра дії (такі як внутрішньовенне введення флуоксациліну та гентаміцину) як лікування першої лінії;
- зважати на місцеві дані про сприйнятливість та резистентність до антибіотиків (або національні дані, якщо місцеві дані недостатні) для вирішення, які антибіотики використовувати;
- призначати антибіотики, ефективні як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних бактерій;
- при підозрі на некротизуючий ентероколіт також додатково застосовувати антибіотик, активний проти анаеробних бактерій (наприклад метронідазол).

2. У лікуванні немовлят з підозрою на пізню неонатальну інфекцію, які поступили до лікарні після виписки додому, керуватися рекомендацією 7.12, викладеною у настанові NICE щодо ведення пацієнтів із сепсисом (2017).

3. При застосуванні гентаміцину див. рекомендації 15.1–15.8 щодо терапевтичного моніторингу препарату.

11. Тривалість антибіотикотерапії при розвитку ранньої неонатальної інфекції

Дослідження під час лікування антибіотиками у разі пізньої інфекції новонароджених

1. У немовлят, яким призначають антибіотики за наявності факторів ризику або клінічних показників можливої пізньої неонатальної інфекції, визначають рівень С-реактивного протеїну через 18–24 год після початку прийому антибіотиків.

2. Розглянути можливість здійснення люмбальної пункції для отримання зразка ліквору у дитини, якій не проводили це дослідження попередньо та яка отримує антибіотики, якщо це вважається безпечним і якщо:

- дитина має позитивні результати бактеріального посіву крові (окрім коагулазонегативного стафілококу) або
- дитина не реагує задовільно на лікування антибіотиками, або
- існує висока ймовірність інфікування, або
- наявні клінічні симптоми або ознаки, що вказують на менінгіт.

Рішення через 48 год після початку лікування антибіотиками

3. У немовлят, яким призначають антибіотики у зв'язку з ймовірною пізньою неонатальною інфекцією, розглянути можливість припинення прийому антибіотиків через 48 год, якщо:

- результати бактеріального посіву крові негативні,
- початкова клінічна ймовірність інфікування не була достатньо високою,
- клінічний стан дитини обнадійливий, без клінічних показників можливого інфікування та
- рівні та тенденції концентрації С-реактивного протеїну обнадійливі.

4. Кваліфіковані медичні працівники, що мають досвід лікування неонатальних інфекцій, мають бути доступними щодня для надання консультацій з клінічної мікробіології та дитячих інфекційних хвороб.

Тривалість лікування пізньої неонатальної інфекції, не ускладненої менінгітом

5. Призначати лікування антибіотиками протягом 7 днів немовлятам з позитивною культурою крові. Розглянути можливість продовження антибіотикотерапії довше 7 днів, якщо:

- дитина ще не повністю одужала або
- вказане є доцільним з огляду на характер мікрофлори, виявленої у посіві крові (наприклад грамнегативні бактерії або золотистий стафілокок; за необхідності звернутися за консультацією до мікробіолога);
- необхідне більш тривале лікування через місце інфекції (наприклад внутрішньоочеревинна супутня патологія, некротизуючий ентероколіт, остеомієліт або інфікування центрального венозного катетера).

6. Тривалість лікування може становити менше 7 днів, якщо дитина швидко одужує, і або патогенна флора не виявлена, або наявний патоген є загальним комменсалом (наприклад коагулазонегативний стафілокок).

7. Якщо тривалість антибіотикотерапії становить більше 48 год, незважаючи на негативні посіви крові, оглядати дитину принаймні раз на 24 год. Під час кожного огляду враховувати, чи доцільно припиняти лікування антибіотиками, беручи до уваги:

- рівень початкової клінічної підозри на інфекцію,
- клінічну динаміку стану дитини і поточний стан та
- рівні та тенденції змін концентрації С-реактивного протеїну.

8. Вказівки щодо тривалості лікування немовлят з ймовірним або підтвердженим менінгітом див. у розділі 14 даної настанови.

12. Протигрибкові засоби для запобігання грибовій інфекції під час антибіотикотерапії немовлят з пізньою неонатальною інфекцією

1. Профілактично призначати ністатин перорально немовлятам, які отримують антибіотикотерапію з приводу підозри на пізню неонатальну інфекцію, якщо вони:

- мають масу тіла при народженні до 1500 г або
- народилися раніше 30-го тижня вагітності.

Якщо пероральний прийом ністатину неможливий, вводять внутрішньовенно флуконазол.

13. Уникання рутинного призначення антибіотиків немовлятам

1. Забороняється рутинне призначення антибіотикотерапії немовлятам без факторів ризику інфікування або клінічних показників, або лабораторних даних про можливу інфекцію.

14. Ранній та пізній менінгіт (немовлята у відділеннях новонароджених)

1. Якщо дитина перебуває у відділенні для новонароджених та підозрюють менінгіт, але збудник хвороби невідомий, реко-

мендовано призначати амоксицилін та цефотаксим внутрішньовенно.

2. Якщо дитина перебуває у відділенні для новонароджених, а розвиток менінгіту спричинений грамнегативною інфекцією, призначення амоксициліну припиняють, застосовуючи лише цефотаксим.

3. Якщо дитина перебуває у відділенні для новонароджених, а менінгіт спричинений грампозитивною флорою:

- продовжувати лікування внутрішньовенним введенням амоксициліну та цефотаксиму, чекаючи результату культури ліквору та
- звернутися за консультацією до мікробіологічних експертів.

4. Якщо результати посіву ліквору позитивні щодо стрептококу групи В, розглянути можливість зміни антибіотикотерапії на:

- бензилпеніцилін 50 мг/кг маси тіла кожні 12 год, зазвичай протягом щонайменше 14 днів і
- гентаміцин:
 - початкова доза 5 мг/кг маси тіла кожні 36 год (див. рекомендацію 5.3);
 - подальші дози та інтервали, скориговані при необхідності на основі клінічного судження (див. рекомендацію 5.5) та концентрації гентаміцину в крові (див. рекомендації 15.1–1.15.3);
 - лікування триває 5 днів.

5. Якщо посів крові або лікворна культура є позитивними щодо лістерії, розглянути можливість припинення застосування цефотаксиму та лікування амоксициліном та гентаміцином.

6. Якщо в культурі ліквору ідентифікується грампозитивна бактерія, крім стрептококу групи В або лістерії, звернутися за консультацією до мікробіологічних експертів з питань лікування.

Виписка після проведеної антибіотикотерапії

7. Після лікування антибіотиками розгляньте можливість швидкої виписки дитини з лікарні з наданням інформаційної підтримки батькам та опікунам.

15. Терапевтичний моніторинг лікарських засобів для немовлят, які отримують гентаміцин

Мінімальна концентрація

1. Призначаючи другу дозу гентаміцину, необхідно визначити мінімальну концентрацію гентаміцину в крові безпосередньо перед тим, як вводити наступну дозу. Враховувати мінімальну концентрацію, перш ніж призначати третю дозу гентаміцину.

2. Повторювати вимірювання мінімальних концентрацій безпосередньо перед кожним наступним призначенням гентаміцину або частіше, якщо це необхідно (наприклад за умов невизначеності щодо попередніх мінімальних концентрацій або стану функції нирок).

3. Лікарняні служби повинні надавати медичним працівникам необхідну інформацію щодо концентрації гентаміцину в крові для вчасного прийняття рішення про наступне дозування препарату.

4. Відрегулювати інтервал дозування гентаміцину, маючи на меті досягнення мінімальних концентрацій <2 мг/л. Якщо курс гентаміцину становить більше 3 доз, прагнути мінімальної концентрації <1 мг/л.

5. Не призупиняти призначення наступної дози гентаміцину через затримку інформації щодо мінімальної концентрації препарату в крові, якщо у дитини відсутні ознаки порушення функції нирок (наприклад підвищена концентрація сечовини або креатиніну в сироватці крові або анурія).

Пікова концентрація

6. Розглянути можливість вимірювання пікових концентрацій гентаміцину в крові у деяких немовлят, зокрема:

- діти з набряками;
- макросомія (маса тіла при народженні більше 4,5 кг);
- незадовільна реакція на лікування;
- підтверджена грамнегативна інфекція.

7. При визначенні пікових концентрацій гентаміцину в крові вимірювання проводять через 1 год після початку прийому гентаміцину.

8. Якщо у дитини є грамнегативна або стафілококова інфекція, розглянути можливість підвищення дози гентаміцину, якщо пікова концентрація <8 мг/л.

16. Забезпечення догляду

1. Використовуючи клінічне судження, розглянути можливість призначення курсу внутрішньовенної антибіотикотерапії амбулаторно (наприклад вдома або під час відвідування акушер-

ського відділення) у немовлят, стан яких не викликає суттєвого занепокоєння за існуючих належних умов.

2. Приймаючи рішення щодо відповідних умов догляду за дитиною, враховувати клінічні потреби дитини та компетенції, необхідні для створення безпечного та ефективного догляду (наприклад, введення та догляд за внутрішньовенними канюльями).

Список використаної літератури

1. National Institute for Health and Care Excellence (2017) Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline [CG190].
2. National Institute for Health and Care Excellence (2021) Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline [NG195].
3. National Institute for Health and Care Excellence (2012) Patient experience in adult NHS services: improving the experience of care for people using adult NHS services. Clinical guideline [CG138].
4. National Institute for Health and Care Excellence (2021) Postnatal care. NICE guideline [NG194].