



Latvijas Neonatologu biedrība

Reģistrācijas Nr. 40008103557

Laikā un tuvu laikam dzimušu (≥ 35 GN) jaundzimušo agrīnas neonatālas sepses profilakses, diagnostikas un ārstēšanas rekomendācijas

Ievads

Sepse ir biežākais jaundzimušo nāves cēlonis visā pasaulē. Jaundzimušo sepsē ir sistēmiskas infekcijas klīniska izpausme pirmajās 28 dzīves dienās, kas sīkāk tiek klasificēta kā agrīna un vēlīna. Agrīna neonatāla sepsē izpaužas pirmo 72 stundu laikā no dzimšanas, savukārt vēlīna - pēc 72 stundu vecuma. Neonatālas sepses diagnostikas "zelta standarts" ir bakteriālās floras identifikācija asins kultūrā.

Agrīnas neonatālas sepses incidence ir no 0,4 - 0,8 uz 1000 dzīvi dzimušo attīstītajās valstīs.¹ Visbiežāk jaundzimušais agrīnu neonatālu sepsi iegūst vertikālas transmisijas ceļā. Jaundzimušo ar augstu sepses risku agrīna identifikācija uzlabo ārstēšanas rezultātus un mazina mirstības risku. Jaundzimušā sepses klīniskās izpausmes ir nespecifiskas. Atšķirībā no pieaugušajiem un bērniem, nav vienotas jaundzimušā sepses definīcijas. Pētījumi ir atklājuši, ka jaundzimušie asins kultūras negatīvas sepses gadījumā saņem 6 -16 reizi biežāk antibakteriālo terapiju nekā asins kultūras pozitīvas sepses gadījumā. Antibakteriālā terapija ir dzīvību glābjoša jaundzimušajiem ar bakteriālu infekciju, bet nevajadzīga un bieža plaša spektra antibakteriālo medikamentu lietošana veicina rezistentu baktēriju kolonizāciju un mikrobioma izmaiņas, kas var izraisīt veselības traucējumus vēlākā dzīvē.² Vienoti, uz pierādījumiem balstīti sepses diagnostikas un antibakteriālās terapijas uzsākšanas un atcelšanas kritēriji palīdz ārstēt pareizos pacientus pareizajā ilgumā ar pareizajām antibiotikām.

Rekomendāciju mērķis

1. Agrīni identificēt jaundzimušos, kuriem ir augsts agrīnas neonatālas sepses attīstības risks.
2. Ieviest Latvijā vienotus, uz pierādījumiem balstītus agrīnas neonatālas sepses diagnostikas un ārstēšanas principus.
3. Ieviest Latvijā vienotus, uz pierādījumiem balstītus antibakteriālās terapijas lietošanas principus jaundzimušajiem ar agrīnas neonatālas sepses attīstības risku.
4. Ieviešot vienotus agrīnas neonatālas sepses diagnostikas principus, iegūt datus par tās sastopamību Latvijā.

Paredzami lietotāji

Dzemdību, jaundzimušo nodaļās un jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļās strādājošie neonatologi, pediatri, rezidenti, vecmātes un bērnu māsas, kā arī ginekologi/dzemdību speciālisti.

Šajās rekomendācijas tiek atspoguļots Latvijas Neonatologu biedrības viedoklis, kas pieņemts pēc rūpīgas literatūrā pieejamo vadlīniju un pētījumu izskatīšanas. Šīs vadlīnijas neizslēdz katra veselības aprūpes speciālista personīgo atbildību par vispiemērotāko lēmumu atkarībā no katra individuāla pacienta apstākļiem un nosacījumiem.

Darba grupa

Elza Salputra, Baiba Balmaka, Jevgenija Rudzīte, Renāte Zariņa, Ilze Meldere, Irina Katirlo, Sandija Stanke, Irēna Zahare, Elīna Līgere, Inese Bļodniece, Dina Apele-Freimane, Kristīne Rasnača, 2022.gada septembris

Rekomendāciju saturs

Ievads	1
1. Agrīnas neonatālas sepses definīcija.....	4
2. Agrīnas neonatālas sepses profilakse dzemdību laikā	4
2.1. Adevkāta antibakteriāla profilakse	4
3. Agrīnas neonatālas sepses riska faktoru un klīnisko pazīmju identifikācija.....	4
3.1. Rīcība identificējot agrīnas neonatālas sepses riska faktoros vai klīniskās pazīmes	6
4. Meningīts	9
4.1. Rīcība meningīta aizdomu gadījumā	10
5. Laboratorie izmeklējumi, kas veicami sepses gadījumā.....	11
6. Antibakteriālā terapija agrīnas neonatālas sepses ārstēšanai	12
6.1. Antibakteriālas terapijas izvēle un kombinācijas atkarībā no infekciju izraisītāja. Terapijas ilgums.....	12
6.2. Ampicilīns.....	15
6.3. Penicilīns G.....	15
6.4. Gentamicīns	15
6.4.1. Gentamicīna līmenis asinīs	17
6.5. Cefotaksīms.....	18
7. Septiskais šoks	18
7.1. Septiskā šoka klīniskās izpausmes.....	18
7.2. Septiskā šoka ārstēšana un terapijas mērķi	19
8. Indikācijas jaundzimušā ar sepsi pārvešanai uz augstāka līmeņa stacionāru	22
9. Vispārējās rekomendācijas pareizai antibiotiku lietošanai	23
Pielikumi	25
Jaundzimušā novērošanas taktika atbilstoši mātes BGS statusam un saņemtai antibakteriālai profilaksei dzemdībās	25
Hemodinamiskie mērījumi, kurus lieto ārstējot septisku šoku	26
Normāla asinsspiediena percentīles laikā dzimušiem jaundzimušajiem no pirmās līdz ceturtajai dzīves dienai.....	29
Antibakteriālās terapijas uzsākšanas kontrollapa jaundzimušajiem ≥ 35 gestācijas nedēļu ar agrīnas neonatālas sepses risku	30
Novērošanas, izmeklēšanas un ārstēšanas kontrollapa jaundzimušajam ar agrīnu neonatālu sepsi.....	31
Sepses risku apstiprinoši laboratorie parametri	32
Izmantotā literatūra	37

1. Agrīnas neonatālas sepses definīcija

Sepse ir dzīvību apdraudoša orgānu mazspēja, kuru izraisa saimniekorganisma disregulējoša atbilde uz infekciju. Par agrīnu neonatālu sepsi sauc infekciju, kas attīstās pirmo **72 stundu laikā** kopš dzimšanas. Šobrīd nav atklāti specifiski sepses kritēriji jaundzimušajiem, bet visbiežāk sepses diagnostikā tiek pielietoti klīnisko, prenatālo riska faktoru un laboratoro kritēriju kombinācijas.

2. Agrīnas neonatālas sepses profilakse dzemdību laikā

Indikācijas grūtniecei dzemdību laikā saņemt antibakteriālo terapiju jaundzimušā BGS infekcijas riska samazināšanai:



- Priekšlaicīgas spontānas dzemdības un BGS statuss nav zināms **vai**
- **Mātei** ir BGS kolonizācija, bakterūrija vai infekcija esošās grūtniecības laikā **vai**
- **Mātei** tika konstatēta BGS kolonizācija, bakterūrija vai infekcija iepriekšējā grūtniecībā, un šīs grūtniecības laikā BGS rezultāts nav zināms (paraugšs ņemts rektovagināli no 35. – 37. gestācijas nedēļai vai 3 – 5 nedēļas pirms dzemdībām esošās grūtniecības laikā) **vai**
- **Jaundzimušajam** no iepriekšējās grūtniecības bija invazīva BGS infekcija.

2.1. Adekvāta antibakteriāla profilakse

- Adekvāta antibakteriālā profilakse grūtniecei ne vienmēr pasargā jaundzimušo no agrīnas neonatālas sepses (skat. pielikums Nr.1 “Jaundzimušā novērošanas taktika atbilstoši mātes BGS statusam un saņemtai antibakteriālai profilaksei dzemdībās.”)
- Profilakse paredzēta BGS infekcijas riska samazināšanai.

Par adekvātu antibakteriālu profilaksi uzskata, ja antibakteriālā terapija saņemta vismaz 4 st. līdz bērna dzimšanai. Kaut gan literatūrā apraksta gadījumus, kad straujās dzemdībās medikamenti sasniedz pietiekamu līmeni mātes dzimumceļos jau pēc 2 st.

3. Agrīnas neonatālas sepses riska faktoru un klīnisko pazīmju identifikācija

- Lēmumu jaundzimušajam uzsākt antibakteriālo terapiju pieņem balstoties uz riska faktoru (1.tabula) un klīnisko pazīmju (2.tabula) izvērtējumu.
- Pat ja māte saņēmusi adekvātu antibakteriālo profilaksi, jaundzimušajam ar  sarkanā karoga riska faktoru vai  sarkanā karoga klīnisko pazīmi vai diviem citiem riska faktoriem vai divām citām klīniskajām pazīmēm uzsākama antibakteriālā terapija.
- Lai gan mātes infekciju anamnēze netiek definēta kā riska faktors, tai var būt nozīmīgas klīniskas sekas.

- Mātes horioamnionīta gadījumā jāveic placentas mikrobioloģiskais izmeklējums gan uz aerobo, gan anaerobo mikrofloru, kā arī jānosūta placenta histoloģiskai izmeklēšanai. Pediatram/ neonatologam ir jāinteresējas par izmeklējumu rezultātiem.
- Vienmēr jāņem vērā visi antenatālie grūtnieces/mātes infekcijas riska faktori - anamnēze par infekciju šīs grūtniecības laikā (t.sk. arī virālas - herpes, respiratorās vīrusu infekcijas u.c.) un izmeklējumu rezultāti (piemēram, urīna, asiņu, augļavalku uzsējumi, kuri veikti grūtniecei pirms dzemdībām, dzemdībās vai pēc dzemdībām, **jo šī informācija ir svarīga ārstējot jaundzimušo.**

Ja tiek identificēti kādi no mātes riska faktoriem (1.tabula) vai jaundzimušajiem ir klīniskie simptomi (2.tabula):

- nekavējoties pilnīgi izvērtē un dokumentē bērna klīnisko stāvokli, tajā skaitā, vitālās pazīmes: elpošanas frekvenci, sirdsdarbības frekvenci, skābekļa piesātinājumu (SpO₂), rekapilarizācijas laiku, aksilāro temperatūru, arteriālo asinsspiedienu;
- precīzē grūtniecības un dzemdību anamnēzi, tajā skaitā mātes grūtniecības laika infekciju anamnēzi (urīnceļu infekcijas, citas lokalizācijas bakteriālas infekcijas, virālas infekcijas, t.sk., herpes infekcija, sēnīšu infekcijas) un aizdomas par horioamnionītu, tajā skaitā drudzis jebkurā dzemdību periodā.

1.tabula. **Prenatāli riska faktori agrīnas neonatālas sepses attīstībai**

🚩 Sarkanā karoga riska faktori	Citi riska faktori
🚩 Pierādīta infekcija vai aizdomas par infekciju otram bērnam daudzaugļu grūtniecības gadījumā	<ul style="list-style-type: none"> ● mātei BGS kolonizācija, BGS bakteriūrija vai infekcija šīs grūtniecības laikā, vai BGS infekcija bērnam no iepriekšējās grūtniecības* ● spontānas priekšlaicīgas dzemdības (līdz 36+6 gestācijas nedēļām), ● bezūdens periods >18 st. priekšlaicīgu dzemdību gadījumā, ● bezūdens periods >24 st. laikā dzimušam bērnam, ● drudzis >38°C dzemdību laikā mātei, ja ir aizdomas vai apstiprināta bakteriāla infekcija, ● klīniska horioamnionīta diagnoze: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paaugstināta temperatūra mātei > 38°C un ≥ 2 no sekojošiem simptomiem: <ul style="list-style-type: none"> - leikocīti >15 000 - Tahikardija mātei > 100 x/min - Tahikardija auglim > 160 x/min - Dzemes sāpīgums palpējot - Strutaini/duļķaini un/vai smakojoši izdalījumi no dzimumceļiem - > CRO
<p>*Asimptomātiskam laikā dzimušam bērnam ar mātes BGS kolonizāciju, adekvātu profilaksi un bez citiem riska faktoriem izmeklēšana un ārstēšana nav jāuzsāk; ārsts pieņem individuālu lēmumu par bērna novērošanu (skat. pielikumu Nr.1.)</p> <p>*Asimptomātiskiem priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem (≥35+0 gestācijas nedēļām) ar nezināmu mātes BGS statusu un bez citiem riska faktoriem ārstēšana nav jāuzsāk. Ārsts pieņem individuālu lēmumu par antibakteriālās terapijas uzsākšanu. Ņemot vērā, ka priekšlaikus dzimušajiem ir lielāks agrīnas neonatālas sepses risks, novērošana un vitālo pazīmju dokumentēšana ik 3 stundas atbilstoši punktam 3.1.</p>	

2.tabula. Jaundzimušā klīniskās pazīmes, kuras liecina par agrīnas neonatālas sepses risku

Sarkanā karoga pazīmes	Citas pazīmes
<ul style="list-style-type: none"> ┆ apnoja ┆ krampji ┆ nepieciešama kardiopulmonāla reanimācija ┆ nepieciešama MPV ┆ šoka pazīmes 	<ul style="list-style-type: none"> • izmainīta apziņa, • izmainīts muskulatūras tonuss, • apgrūtināta barošana, piemēram, atteikšanās no ēdiena, • barošanas intolerance: vemšana, retences, uzspriegts vēders, • tahikardija vai bradikardija (SF <100x/ min vai >160 x/min), • elpošanas mazspējas simptomi, piemēram, tahipnoje (EF >60x/ min), retrakcijas, stenēšana, • hipoksēmijas pazīmes, piemēram, centrāla cianoze, samazināta oksigenācija (SpO₂ <94%), • persistējoša pulmonāla hipertensija, • dzelte pirmajās 24 st., • neonatālas encefalopātijas pazīmes, • nestabila ķermeņa temperatūra ≤36°C vai ≥38°C, ko nevar izskaidrot ar apkārtējās vides faktoriem, • neprecizēta asiņošana, trombocitopēnija, izmaiņas koagulogrammā, • nestabila glikēmija: hipoglikēmija (skatīt SPKC algoritmu “Hipoglikēmijas kontrole, koriģēšana un diagnostika riska grupas jaundzimušajiem”) vai hiperglikēmija (≥12 mmol/l), • metabola acidoze: bāzu deficīts zemāks par -10 mmol/l.

3.1. Rīcība identificējot agrīnas neonatālas sepses riska faktorus vai klīniskās pazīmes

- Ja ir aizdomas par agrīnu sepsi, vienmēr tiek veikts izmeklējumu komplekss (asins uzsējums, p.a.a., CRO) un uzsākta antibakteriālā terapija ar ampicilīnu un gentamicīnu, nesagaidot izmeklējumu rezultātus.
- Ja ir klīniski pamatotas aizdomas par sistēmisku infekciju – saglabājas vai progresē temperatūras nestabilitāte, respiratorie, kardiovaskulārie un neiroloģiskie simptomi – bērns jāpārved uz JITN. No 1 līmeņa dzemdību stacionāra jaundzimušie ar šādām klīniskām izpausmēm jāpārved uz augstāka līmeņa stacionāru.

I. Ja jaundzimušajam ir **vismaz viena sarkanā karoga klīniskā pazīme** vai **sarkanā karoga riska faktors**, vai ir **jebkuri divi citi riska faktori** vai **klīniskās pazīmes**, vai ir **viens cits riska faktors UN viena cita klīniskā pazīme**:

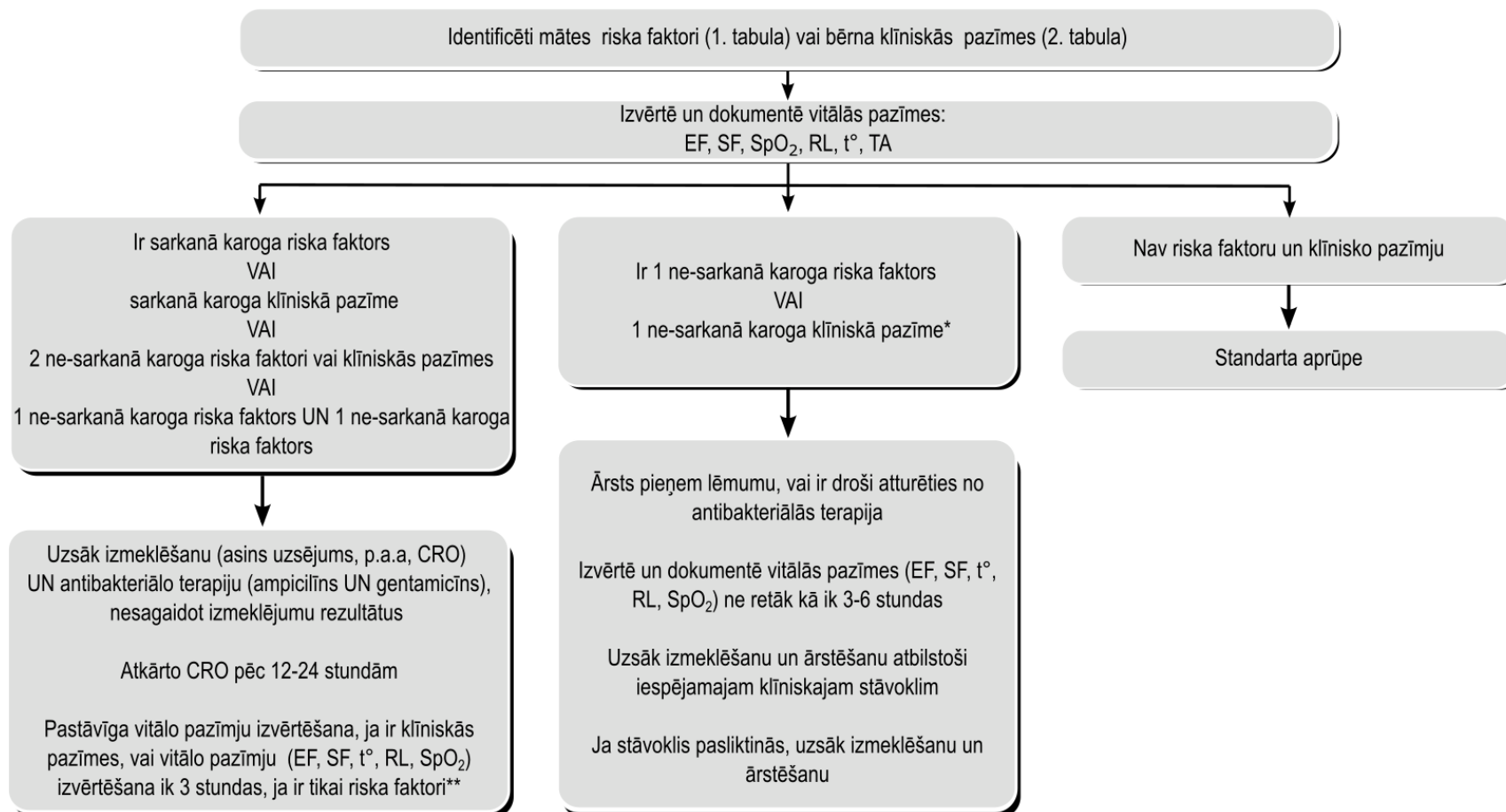
1. uzsāk pastāvīgu vitālo pazīmju izvērtēšanu un dokumentēšanu, ja ir klīniskās pazīmes, vai izvērtē un dokumentē vitālās pazīmes ne retāk kā reizi 3 st., ja ir tikai riska faktori;
2. veic izmeklējumus (asins uzsējums, p.a.a., CRO) (skat. 5.nod.) UN
3. uzsāk antibakteriālo terapiju (skat. 6.nod.), nesagaidot izmeklējumu rezultātus.
4. Dokumentā vitālās pazīmes, terapiju, izmeklējumus (skat. pielikumu Nr.5)

II. Ja jaundzimušajam ir **1 cits riska faktors VAI 1 cita klīniskā pazīme***:

1. ārsts pieņem lēmumu, vai ir droši atturēties no antibakteriālās terapijas;
2. uzsāk novērošanu un vitālo rādītāju izvērtēšanu un dokumentēšanu ne retāk kā reizi 3 - 6 st.;
3. izmeklējumi, novērošana, ārstēšana atbilstoši iespējamai citai slimībai (piemēram, asfiksija, hipoglikēmija, dzelte, sirds ritma traucējumi),
4. ja ir klīniskā stāvokļa pasliktināšanās un sepses iespēju pilnīgi nevar izslēgt, uzsāk izmeklēšanu, ārstēšanu un novērošanu atbilstoši 1. punktam.
5. Dokumentā vitālās pazīmes, terapiju, izmeklējumus (skat. pielikumu Nr.5, izņemot, ja pacientam uzsāk terapeitisko hipotermiju, tad aizpilda sākotnējās atbalsta terapijas un novērošanas protokolu hipotermijas pacientiem)
5. **Ja nav ne sarkanā karoga, ne citu riska faktoru vai klīnisko pazīmju:**
standarta aprūpe

Šis vadlīnijas neizslēdz katra veselības aprūpes speciālista personīgo atbildību par vispiemērotāko lēmumu atkarībā no katra individuāla pacienta apstākļiem un nosacījumiem.

Algoritms Nr.1. **Rīcība agrīnas neonatālas sepses riska faktoru vai klīnisko pazīmju identifikācijas gadījumā**



*Asimptomātiskam laikā dzimušam bērnam ar mātes BGS kolonizāciju, adekvātu BGS profilaksi un bez citiem riska faktoriem izmeklēšana un ārstēšana NAV jāuzsāk; ārsts pieņem individuālu lēmumu par bērna novērošanu (skat. pielikums nr.1. **Jaundzimušā novērošanas taktika atbilstoši mātes BGS statusam un saņemtai antibakteriālai profilaksei dzemdībās.**)

**Ja ir klīniskas bažas par sistēmisku infekciju – saglabājas vai progresē temperatūras nestabilitāte, respiratorie, kardiovaskulārie un neiroloģiskie simptomi – bērns jāpārved uz JITN. No 1 līmeņa dzemdību stacionāra jaundzimušie ar šādām klīniskām izpausmēm jāpārved uz augstāka līmeņa stacionāru. Klīniski stabili jaundzimušie tikai ar riska faktoriem var turpināt atrasties dzemdību nodaļā.

4. Meningīts

- Bērnā var nebūt tipiskā meningīta neiroloģiskā klīnika.
- Normāli likvora klīniskās analīzes rezultāti neizslēdz meningīta iespējamību .
- Ja ir klīniskas aizdomas, ka pacientam ir sepse un meningīts, ir uzsākama antibakteriālā terapija meningīta devā līdz brīdim, kad meningīts ir izslēgts likvora kultūrā
- Ja jaundzimušajam ir meningīts, ir jāuzsāk antibakteriālo medikamentu kombināciju (ampicilīns un gentamicīns, un cefotaksīms) un pacients jāpārved no 1. līmeņa . stacionāra uz augstāka līmeņa stacionāru.
- Ja ir indikācijas veikt MR galvas smadzenēm neatliekamā kārtā, pacients ir pārvedams uz BKUS:
 - likvorā pēc adekvātas antibakteriālās terapijas uzsākšanas 24 - 48 st. laikā jānosaka aug mikroflora;
 - jaundzimušā vispārējais stāvoklis neuzlabojas - jāizslēdz galvas smadzeņu abscess un ventrikulīts.

Jaundzimušo meningīta klīniskās izpausmes neatšķiras no jaundzimušo sepses bez meningīta. Jaundzimušajiem bieži trūkst specifisku meningīta klīnisko simptomu, tādēļ nepieciešams veikt lumbālpunkciju (turpmāk - LP) un likvora izmeklēšanu, jo pierādīts meningīts maina antibiotiku terapijas ilgumu, kā arī prognozi. Ja jaundzimušais ir kritiski slims un pastāv aizdomas, ka LP laikā var rasties kardiovaskulāra un respiratora mazspēja, to var atlikt līdz brīdim, kad stāvoklis stabilizējas.¹¹ Likvora bakterioloģiskā izmeklēšana ir noderīga arī 2-4 st. laikā no antibakteriālas terapijas uzsākšanas, kad mikroorganismu augšana materiālā ir vēl iespējama.¹²

LP un likvora izmeklēšanas indikācijas:

1. pastāv klīniskas aizdomas, ka pacientam ir meningīts
2. pacientus, kas ir kritiski slimi (ir sarkanā karoga simptomi) un pastāv aizdomas, ka pacientam ir sepse
3. ir pozitīva asins kultūra (izņemot, ja asinīs atrod koagulāzes negatīvos stafilokokus – tie reti izraisa meningītu)
4. nav pozitīva dinamika antibakteriālās terapijas laikā/vai ir pasliktināšanās

Bērniem, kurus pārved no 1.līmeņa dzemdību iestādes, LP veicama pārveduma iestādē (augstāka līmeņa stacionāra Jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā).

LP atkārtot, ja 24 - 48 st. laikā no antibakteriālās terapijas uzsākšanas nav uzlabojumu.¹⁴

Veicamie likvora izmeklējumi:

1. klīniskā analīze (šūnu skaita un diferenciacija, olbaltumvielu un glikozes koncentrācijas noteikšana);
2. bakterioloģiskā izmeklēšana
 - mikroskopēšana pēc Grama krāsojuma

- uzsējums ir “zelta standarts” meningīta diagnosticēšanā
- PQR (multiplu organismu atklāšanai (*N. meningitidis*, *H.influenzae*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, B grupas *Streptococcus* DNS). PQR ir jūtīgāks tests par likvora bakterioloģisko izmeklēšanu, jo var diagnosticēt baktērijas DNS, ja tā likvorā ir ļoti nelielā daudzumā, un arī pēc tam, kad pacientam jau ir uzsākta antibakteriāla terapija.¹³

Meningīta diagnostika

Meningīta diagnostikas “zelta standarts” ir pierādīts mikroorganisms bakterioloģiskos izmeklējumos. Klīniskā likvora analizēs par meningītu liecina palielināts leukocītu skaits, palielināta olbaltuma koncentrācija un/vai samazināta glikozes koncentrācija. Jāatzīmē, ka šādas izmaiņas nav vērojamas visiem jaundzimušajiem ar meningītu, un likvora analīzes parametri var būt arī neizmainīti pacientiem ar pierādītu meningītu.¹⁵ Seruma CRO līmenis neatšķir bērnus ar meningītu no tiem, kuriem nav apstiprināta infekcija. Ja pacientam LP nav veikta agrīni (kopā ar citiem sepses izmeklējumiem) vai jaundzimušā māte ir saņēmusi antibakteriālo profilaksi dzemdību laikā, likvora kultūra var būt negatīva, taču klīniskās likvora analīzes var būt izmainītas.

3.tabula. Likvora klīniskās analīzes parametri veseliem laikā dzimušiem jaundzimušajiem un izmaiņas meningīta gadījumā

Parametrs	Norma	Izmaiņas meningīta gadījumā	Piebilde
Leikocīti	0-22/mm	>20/mm ^{8,13}	Ne visiem jaundzimušajiem ar meningītu ir paaugstināts leukocītu skaits. ¹⁵
Glikoze	>1,7 - 2,0 mmol/l	variabla	Normoglikēmiskam jaundzimušajam normāli likvora glikozes koncentrācija ir 70-80% no glikozes koncentrācijas vienlaicīgi ņemtā asins paraugā. ¹¹ Var būt variabls līmenis pacientiem ar meningītu
Olbaltuma koncentrācija	0,19 - 1,4 g/l	variabla	
Eritrocīti		norāda uz traumatisku LP	

4.1. Rīcība meningīta aizdomu gadījumā

1. Empīriskā terapija

Jālieto trīs antibakteriālie medikamenti – visbiežāk ampicilīns un gentamicīns, un cefotaksīms. Medikamenti lietojami augstākās (meningīta) devās, lai sasniegtu labu CNS penetrāciju.

Indikācijas empīriskai meningīta terapijai:

- ir klīniskas aizdomas, ka pacientam ir meningīts, bet LP vēl nav veikta;
- pacientam ir sepse un likvora klīniskās analīzes norāda uz meningītu;
- jaundzimušajiem, kuriem LP veikšana ir atlikta, jo bērna klīniskais stāvoklis nav stabils, ir jāuzsāk antibakteriālo terapiju meningīta devā un jāturpina līdz meningīta iespējamība ir izslēgta¹⁷

Pēc 36 - 48 stundām empīriskā terapija jāmaina atkarībā no tā, vai ir/nav meningīts:

1. ja meningīts ir izslēgts, ampicilīna devu var mazināt no meningīta uz bakterēmijas devu (Tikai bakterēmijas gadījumā terapija jāturpina ar ampicilīnu un gentamicīnu, vai cefotaksimu, ja tas ir indicēts (skat. 6.5 nodaļu)).
2. ja LP neveic, ampicilīns jāturpina meningīta devā un ilgumā

2. Definitīvā terapija

Tā uzsākama atkarībā no izraisītāja un tā antibakteriālās jutības (skat. 6. nod.), kas diagnosticēta likvora kultūrā. Antibakteriālās terapijas spektrs jāsašaurina, ja tas iespējams, atkarībā no mikroorganisma antibakteriālās jutības.

5. Laboratorie izmeklējumi, kas veicami sepses gadījumā

- Paņemiet asins kultūru pirms pirmās antibakteriālo medikamentu devas!
- Agrīnas neonatālas sepses diagnosticēšanai laboratorie testi izvērtējami kopā ar sepses riska faktoriem un klīniskajām pazīmēm.
- Izolēti izmainīts viens laboratorais rādītājs neapstiprina sepses diagnozi

4.tabula. Laboratorie izmeklējumi, kas veicami sepses gadījumā

Obligātie laboratorie testi	Papildus laboratorie testi
Mikrobioloģiskie testi - asins kultūras izmeklējums	Mikrobioloģiskie testi - likvora kultūras izmeklējums LP
Pilna asins aina - ietverot leukocītu formulu - ietverot trombocītu skaitu	Bioķīmiskie testi - Prokalcitonīns - Interleikīns 6 - Transamināzes serumā - Kreatinīns
Bioķīmiskie izmeklējumi: - C reaktīvais olbaltums - Glikozes līmenis	Koagulogramma
Asins gāzes, laktāts	Specifiskie laboratorie testi - Mikroorganisma antigēna noteikšana - Polimerāzes ķēdes reakcija

N.B. Laboratoro parametru patoloģiskās robežvērtības, kas varētu norādīt par sepsi, kā arī atzīmes par laboratoro izmeklējumu veikšanu norādītas pielikumā Nr.6.

6. Antibakteriālā terapija agrīnas neonatālas sepses ārstēšanai

- Antibakteriālā terapija jāuzsāk 1 stundas laikā pēc lēmuma par tās uzsākšanu.
- Empīriskā terapija agrīnas neonatālas sepses gadījumā ir **ampicilīns** un **gentamicīns**, un papildus **cefotaksīms** meningīta un septiska šoka gadījumā.
- Antibakteriālās terapijas kombināciju gadījumā gentamicīnu neievada vienlaicīgi ar ampicilīnu. Starplaikam starp gentamicīna un ampicilīna ievadi jābūt 1 stundai.
- Definitīvo terapiju nozīmē atbilstoši patogēnu jutībai un sašaurinot antibakteriālo medikamentu spektru, ja tas ir iespējams.

6.1. Antibakteriālās terapijas izvēle un kombinācijas atkarībā no infekciju izraisītāja. Terapijas ilgums

Vēlams aizpildīt antibakteriālās terapijas uzsākšanas kontrollapu jaundzimušajiem ≥ 35 gest.ned. ar agrīnas neonatālas sepses risku (skat. pielikumu Nr.4).

5.tabula. **Empīriskā terapija agrīnas neonatālas sepses gadījumā ar/bez meningīta.**

	Biežākie ierosinātāji	Terapija	Terapijas ilgums
Empīriskā terapija agrīnas neonatālas sepses <u>bez meningīta</u> gadījumā	BGS <i>E.coli</i> Retāk: <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i> **, <i>Klebsiella</i> , <i>Listeria</i> , <i>H. influenzae</i> , citas Gr-enterobaktērijas, <i>Staph. aureus</i> , <i>Streptococcus viridans</i>	ampicilīns un gentamicīns	1. terapija jāturpina, ja ir pozitīvs asins uzņēmums. Terapijas ilgums atkarīgs no izsaucēja (skat. 7.tabulu); 2. terapija jāatceļ pēc 36-48 st., ja asins uzņēmumā nav auguma* UN • sākotnējās aizdomas par sepsi nebija pārliecinošas UN • bērna klīniskais stāvoklis nenorāda uz iespējamu infekciju UN • CRO līmenis un tā dinamika ir apšaubāma. 3. nediferencēta sepse** - augsti iekaisuma rādītāji, klīniskais stāvoklis norāda uz sepsi, bet izsaucējs nav identificēts (terapijas ilgums 5-10 dienas).
Empīriskā terapija agrīnas neonatālas sepses <u>ar meningītu</u> gadījumā	BGS <i>E.coli</i> Citas Gr-enterobaktērijas Retāk: koagulāzes neg. stafilokoki, <i>Enterococcus</i> **, <i>Listeria</i> , <i>N.meningitidis</i> ,	ampicilīns un gentamicīns un cefotaksīms meropenēms (ja aizdomas par Gr-	Skat. 6.tabulu

	<i>H.influenzae</i> , <i>St.aureus</i> , <i>Str.pneumoniae</i> , citi streptokoki	multirezistentu floru)	
*Pētījumos apraksta, ka 92-100% gadījumos mikroorganisma kultūra kļūst pozitīva jau pēc 24 stundām ⁵⁶ **Nediferencēta sepse – ja jaundzimušajam ir negatīva asins kultūra, bet ir klīniskas bažas par sistēmisku infekciju (saglabājas vai progresē temperatūras nestabilitāte, respiratorie, kardiovaskulārie un neiroloģiskie simptomi, kurus nevar izskaidrot ar citiem stāvokļiem un/vai laboratorie parametri liecina par sepsi), antibakteriālo terapiju var turpināt 5 līdz 10 dienas.			

6.tabula. Definitīvā terapija agrīnas neonatālas sepses gadījumā

Biežākie ierosinātāji/varianti		Terapija	Terapijas ilgums	Komentāri
BAKTERĒMIJA				
<i>Listeria monocytogenes</i>		ampicilīns un gentamicīns	14 dienas	Gentamicīnu atcelt, kad klīniskais stāvoklis uzlabojas
BGS		1. rindas preparāts penicilīns G un gentamicīns 2. rindas preparāts ampicilīns un gentamicīns	10 dienas	Gentamicīnu atcelt, kad klīniskais stāvoklis uzlabojas
<i>E.coli</i> (ampicilīna jūtīga) <i>E.coli</i> (ampicilīna rezistenta) vai citi Gr-		ampicilīns monoterapijā Atkarībā no jutības (cefotaksīms)	10 dienas	
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> *		ampicilīns un gentamicīns (vai vankomicīns), Nelietojiet cefalosporīnus - rezistence!	5-7 dienas, ja atkārtota asins kultūra pēc 24 stundām negatīva	Terapijas ilgums individuāls
MENINGĪTS				
LP uzsējums negatīvs Asins uzsējums negatīvs		ampicilīns un gentamicīns un cefotaksīms	Terapijas ilgums individuāls	Ja LP pleocitoze, bet LP un asins uzsējums negatīvi - terapijas ilgums individuāls
LP uzsējums negatīvs Asins uzsējums pozitīvs	Gr+ bakterēmija Gr- bakterēmija	Atbilstoši asins uzsējuma a/b jutībai	10 dienas 14 dienas	

LP uzsējums pozitīvs, atklāts ierosinātājs	BGS	1.rindas preparāts penicilīns G UN gentamicīns 2.rindas preparāts ampicilīns un gentamicīns	14 dienas (nekomplicēts) ≥ 4 nedēļas (ventrikulīts)	Gentamicīns jāturpina līdz asins uzsējums un LP ir sterils (jāatkārto asins uzsējums pēc 24-48 stundām)
	<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicilīns un gentamicīns	≥ 21 dienas	Gentamicīns tiek pārtraukts līdz LP uzsējums ir negatīvs (kombinācija efektīvāka).
	<i>E. coli</i> (jūtīga uz ampicilīnu)	ampicilīns	21 diena (minimāli)	Ilgāka terapija ir nepieciešama pie komplicēta meningīta (pie ventrikulīta, abscesa, multipliem infarkta vai hemorāģijas perēkļiem ar encefalomalācijas pazīmēm).
	Ampicilīna rezistenta <i>E. coli</i> , citi Gr-	cefotaksīms un gentamicīns		Gentamicīnu pārtrauc līdz LP uzsējums ir negatīvs
	Koagulāzes neg. stafilokoks	vankomicīns	Terapijas ilgums individuāls	Parasti pie vēlīnas sepses, priekšlaicīgi dzimušiem bērniem un pie neiroķirurģiskām manipulācijām.
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	oksacilīns	14 dienas	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	vankomicīns	14 dienas	

* No visiem enterokoku veidiem *Enterococcus faecalis* un *Enterococcus faecium* ir biežākie cilvēka patogēni. Nopietnu enterokoku infekciju gadījumā nepieciešama sarežģītāka ārstēšana, jo organisms rada iekšējo rezistenci pret virkni antibakteriāliem līdzekļiem, ieskaitot penicilīnu, cefalosporīnus, aminoglikozīdus un klindamicīnu. Multirezistentie enterokoki (*multidrug-resistant Enterococci, MDR*), īpaši vankomicīna rezistentie enterokoki (*Vancomycin resistant Enterococcus, VRE*) ir radījuši smagus hospitālo infekciju uzliesmojumus visā pasaulē. Enterokoki ir vieni no pirmām baktērijām, kuras kolonizē jaundzimušā kuņģa-zarnu traktu (KZT) no mātes maksts un kuņģu-zarnu trakta floras dzemdību laikā. Pastāv divi iespējamie transmisijas mehānismi: pirmkārt, no mātes KZT mātes asinsritē un tad caur placentu auglī un, otrkārt, no mātes KZT jaundzimušā mutes dobumā spontānu dzemdību laikā, un tad izplatoties jaundzimušā asinsritē.

6.2. Ampicilīns

7.tabula. Ampicilīna devas un i/v ievade ²²

Vecums	Deva	IV ievadīšana
Empīriskā terapija	50 mg/kg/devā ik 12 st.	Deva ≤ 500 mg/ 3-5 min. Deva ≥ 500 mg/ 10-15 min. Šķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu, ringerlaktātu, 0,9% S.NaCl, injekciju šķīdumu.
Bakterēmija	≤28 d. 50 mg/kg/devā ik 8 st. (150 mg/kg/dnn)	
Meningīts	≤7 d. 100 mg/kg/devā ik 8 st. (300 mg/kg/dnn)	
	8 - 28 d. 75 mg/kg/devā ik 6 st. (300 mg/kg/dnn)	

Blaknes

Lielas devas var izraisīt CNS uzbudinājums un krampjus. Mēreni palielinās asiņošanas laiks.

6.3. Penicilīns G

8. tabula. Penicilīna G dozēšana un i/v ievadīšana ²²

Vecums	Deva	IV ievadīšana
Bakterēmija	≤7d. 50 000 DV/kg/devā ik 12 st.	15-30 min. laikā
	>7 d. 50 000 DV/kg/devā ik 8 st.	
Meningīts	≤7d. 150 000 DV/kg/devā ik 8 st.	
	>7 d. 125 000 DV/kg/devā ik 6 st.	

6.4. Gentamicīns

Augsta riska medikaments: tādēļ nepieciešams monitorēt gentamicīna līmeni asinīs.

- Ototoksicitāte un nefrotoksicitāte - īpaši, ja lieto kopā ar citiem toksicitāti pastiprinošiem medikamentiem (furosemīds, cefalosporīni, ibuprofēns).
- Ja pacients terapijā saņem penicilīna grupas vai cefalosoprīnu grupas medikamentus, gentamicīns ievadāms ar intervālu vismaz 1 stunda.
- Nozīmējot gentamicīnu jāpārbauda kreatinīna līmenis, diurēze, jāizvērtē nieru iespējamā patoloģija. Nieru mazspējas gadījumā jāizvēlas cits medikaments.

9.tabula. Gentamicīna dozēšana, ievades biežums un i/v ievadīšana

Gestācijas laiks	Deva	Ievades intervāls	I/v ievadīšana (pieļaujamā galējā koncentrācija)
>35 ⁺⁰ līdz 7.dz. dienai	5 mg/kg	Ik 36 st.	30 min. laikā
>35 ⁺⁰ no 7.dz. dienas		Ik 24 st.	Pieļaujamā ievades gala koncentrācija 2 mg/ml
Terapeitiskās hipotermijas pacientiem		Ik 36 st.	Šķaidīt ar 0,9% S.NaCl, injekciju ūdeni, 10% glikozes šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu.
<p>* “Sliekšņa” līmeņa kontrole 1-2 stundu pirms 2. devas * Optimāls (vēlamais) gentamicīna “sliekšņa” līmenis ir zem 1 mcg/ml, ja bērns saņēmis vairāk kā 3 devas</p>			

10.tabula. Gentamicīna dozēšanas intervāls atkarībā no “sliekšņa” līmeņa

Gentamicīna “sliekšņa” līmenis *	Deva	Ievades intervāls	i/v ievadīšana
< 1 mcg/ml	5 mg/kg	Turpina uzsāktajā intervālā, optimāls līmenis, ja saņemtas vairāk kā 3 devas	30 min. laikā Pieļaujamā ievades gala koncentrācija 2 mg/ml Šķaidīt ar 0,9% S.NaCl, injekciju ūdeni, 10% glikozes šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu.
1-2 mcg/ml		<ul style="list-style-type: none"> •Turpina uzsāktajā intervālā, optimāls līmenis līdz 2. devai •Ja saņemtas jau 2 devas - pagarina intervālu par 12 stundām 	
> 2.5 mcg/ml **		<ul style="list-style-type: none"> •Izlaiž devu •Pagarina intervālu par 12 stundām •Pirms devas atkārtu gentamicīna līmeni asinīs •Var turpināt ja gentamicīna līmenis zem 2 mcg/ml 	
<p>* Intervāli pirms 2. devas saņemšanas, kad zināms gentamicīna līmenis asinīs. * Terapeitiskās hipotermijas pacientiem nosaka 1-2 st. pirms katras gentamicīna devas. ** Ja gentamicīna līmenis virs 2 mcg/ml - izvērtējiet nieru darbības funkciju (klīniski un laboratoriski). ** Ja gentamicīna līmenis >2 mcg/ml izvērtēt kritiski vai ir nepieciešams turpināt gentamicīna terapiju, ja ir, tad stingri vadīties pēc “sliekšņa” līmeņa tabulas</p>			

Ja gentamicīnu atceļ pēc 48 st., tad nav nepieciešams monitorēt gentamicīna līmeni asinīs!

6.4.1. Gentamicīna līmenis asinīs

1. "Sliekšņa" līmenis – nosaka toksicitātes monitorēšanai 1-2 st. pirms 2.devas saņemšanas

Indikācijas sliekšņa līmeņa noteikšanai:

- visiem pacientiem, kuriem plānota gentamicīna terapija ilgāk par 48 st.
- pacientiem ar neadekvātu nieru funkciju (oligūrija: diurēze < 1.5 ml/kg/st, palielināti nieru bioķīmiskie marķieri, progresējošs tūsku sindroms);
- pacientiem ar PDA terapiju (kuri terapijā saņem ibuprofēnu);
- kultūrpozitīvas sepses gadījumā;
- pacientiem, kuri saņem terapeitisko "sliekšņa" līmeni nosaka 1-2 st. pirms katras gentamicīna devas;
- Atkarībā no "sliekšņa" līmeņa lemj par turpmāko gentamicīna ievades intervālu (skat. tabulu Nr.10).

N.B. Gentamicīna "sliekšņa" līmeni nosaka vienu reizi, izņemot gadījumus, kad ir traucēta nieru funkcija.

2. "Pīķa" līmenis – nosaka 1 st. pēc devas saņemšanas, terapeitiskās koncentrācijas izvērtēšanai
 - mērķa optimāls pīķa līmenis 5 - 12 mcg/ml

Apsver pīķa līmeņa noteikšanu, ja:

- bērnam ir izteiktas tūskas;
- ir makrosomija (dzimšanas svars > 4,5 kg);
- nav adekvātas atbildes uz antibakteriālo terapiju;
- ir apstiprināta *Gram negatīva* sepse - efektīvas terapijas nodrošināšanai.

Blaknes:

- Nefrotoksicitāte – saistīta ar gentamicīna uzkrāšanos un citu nefrotoksisku/ototoksisku medikamentu lietošanu – piemēram, furosemīdu, vankomicīnu, cefalosporīnu un ibuprofēnu. Simptomi: pārmērīga Na, Ca un Mg zudumi, kas var progresēt līdz proteīnūrijai; paaugstināts urea; oligūrija; paaugstinās kreatinīna līmenis. Nieru bojājums visbiežāk ir atgriezenisks.
- Ototoksicitāte: galvenokārt vestibulārā aparāta, bet var būt arī audiotoksicitāte. Tā saistīta ar gentamicīna uzkrāšanos un ilgstošu terapiju. Bojājums visbiežāk ir neatgriezenisks.
- Neiromuskulāra blokāde – muskuļu paralīze un elpošanas mazspēja – īpaši, ja lieto kopā ar citiem neiromuskulāriem blokatoriem (piemēram, pankuroniju, atrakūriju u.c.).
- Hipersensitivitāte: izsitumi, nātrene, drudzis, balsenes tūska, eozinofīlija.

6.5. Cefotaksīms

Indikācijas cefotaksīma pievienošanai terapijā:

- jaundzimušā klīniskais stāvoklis pasliktinās vai nevēro pozitīvu dinamiku (24 - 48 st. laikā);
- ja pastāv aizdomas par meningītu vai arī pierādīts meningīts;
- kritiski slims jaundzimušais ar riska faktoriem, kas asociējas ar ampicilīna rezistentu infekciju (piemēram, ilgstoša antenatāla mātes ampicilīna lietošana vai ilgstoša augļūdeņu tecēšana);
- jaundzimušie ar septiska šoka klīniku.^{8,30}

11.tabula. Cefotaksīma dozēšana un i/v ievadīšana

Vecums	Deva	IV ievadīšana
≤ 7 d.	50 mg/kg/devā ik 12.st.	15-30 min. laikā
>7 d.	50 mg/kg/deva ik 8 st.	Šķaidīt ar 0,9% S.NaCl, 5% glikozes šķīdumu, 10% glikozes šķīdumu
		Beigu koncentrācija 10 - 40 mg/ml

7. Septiskais šoks

7.1. Septiskā šoka klīniskās izpausmes

- Septiskais šoks ir sepse kopā ar kardiovaskulāru disfunkciju (hipotensija, nepieciešamība pēc vazoaktīvo medikamentu lietošanas) un nepietiekama audu perfūziju.
- Ja ir aizdomas, ka pacientam ir septiskais šoks, intensificēt terapiju un rīkoties pēc septiskā šoka ārstēšanas algoritma (skat. algoritms nr.2) un terapijas mērķiem.

Hipotensija var būt vēlīna septiskā šoka pazīme, septiskā šoka diagnostikai nepieciešami sekojoši kritēriji:

1) sepse

un

2) jebkura no nepietiekamas audu perfūzijas klīniskajām pazīmēm (izmainīts apziņas stāvoklis, RKL ≥ 3 sek., novājināts pulss, aukstas/vēsas ekstremitātes, *pulsus altus et celer*, samazināta urīna izdala ≤ 1 ml/kg/st.)

12.tabula. Septiskā šoka klīniskās pazīmes^{41,46}

Hipotermija (<36°C) vai hipertermija (>38°C)	
Izmainīts apziņas stāvoklis (uzbudināmība, neierasta raudāšana, letarģija)	
Tahikardija (≥ 180 x/min.)	
Tahipnoe (> 60 x/min.)	
Samazināta urīna izdale ≤ 1 ml/kg/st.	
Hipotensija (var būt vēlīna šoka izpausme) sistolisks asinsspiediens < 60 mmHg	
“Aukstais šoks”	“Siltais šoks”
Perifēro asinsvadu vazokonstrikcija ar RKL ≥ 3 sek.	Perifēro asinsvadu vazodilatācija ar RKL < 1 sek.
Marmorizēta/auksta āda	Karsta/sārta āda
Vājš pulss	Pulsus altus et celer

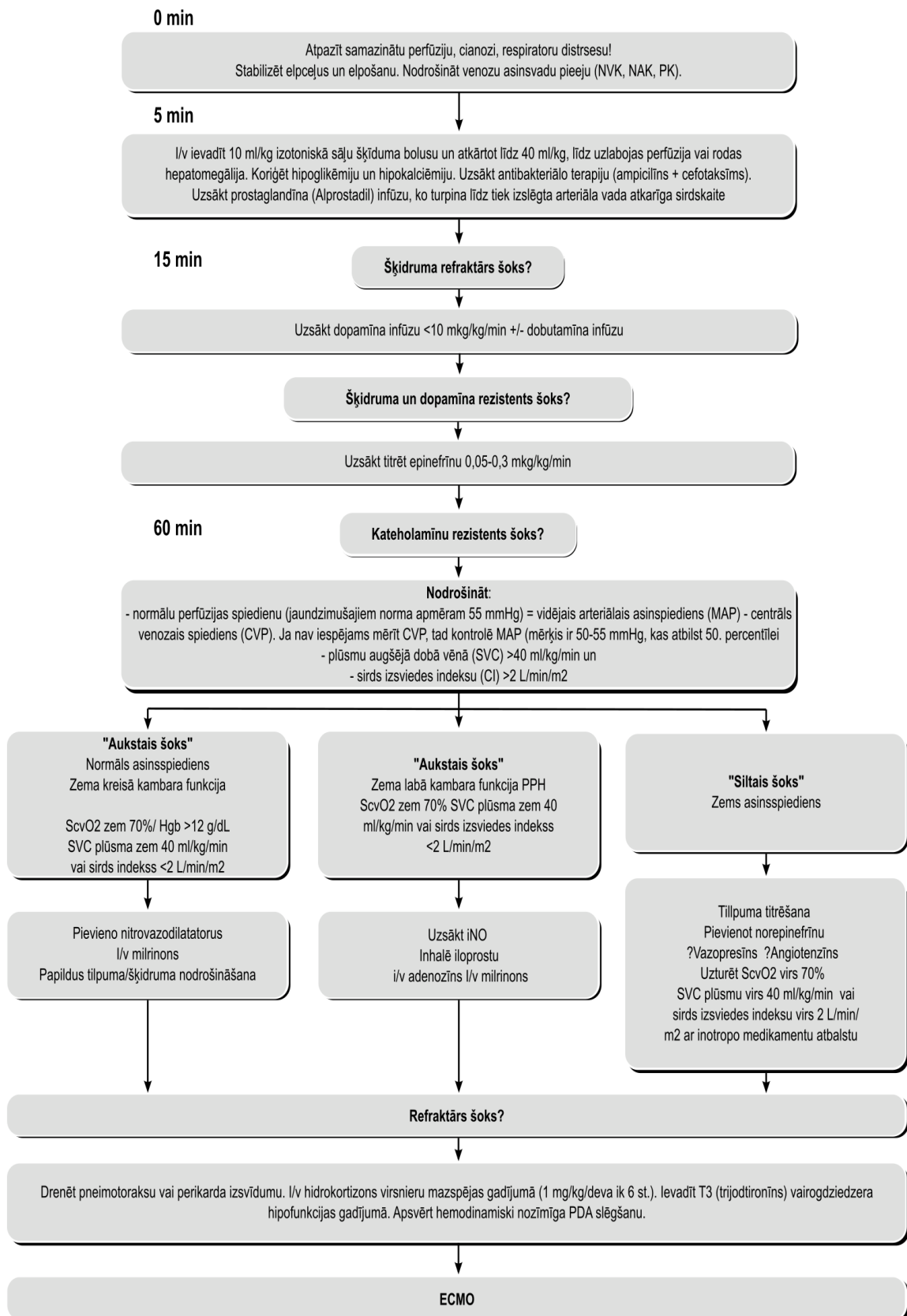
7.2. Septiskā šoka ārstēšana un terapijas mērķi

Septiskā šoka **pirmās stundas** terapijas uzdevumi:

1. atpazīt septisko šoku;
 - stabilizēt elpceļus un elpošanu;
 - sākotnējais elpošanas atbalsts (ja nav nepieciešama steidzama intubācija):
 - o augstas vai zemas plūsmas deguna kanīles vai
 - o papildus skābeklis caur sejas masku vai
 - o nCPAP.
 - Intubācija:
 - o pirms premedikācijas jāapsver papildus šķidrums ievade un inotropo medikamentu uzsākšana. Pozitīva spiediena ventilācija, sedācija samazina sirds pirmsslodzi un var radīt nopietnus hemodinamikas traucējumus.
2. nodrošināt asinsvadu pieeju:
 - nabas vēnas katetrs;
 - nabas artērijas katetrs (tā ievadīšana nedrīkst aizkavēt citus “pirmās stundas” pasākumus);
 - perifērais katetrs.
3. i/v 0,9% S.NaCl šķīduma boluss 10 ml/kg (to var atkārtot līdz 40 ml/kg, līdz uzlabojas perfūzija vai parādās hepatomegālija);
4. paņemt asins uzsējumu (ja tas neaizkavē antibakteriālas terapijas uzsākšanu);
5. uzsākt plaša spektra antibakteriālo terapiju ar ampicilīnu un gentamicīnu, un cefotaksīmu.
6. koriģēt hipoglikēmiju un hipokalciēmiju;
7. Arteriālā vada atkarīgās sirdskaitei izslēgšanai uzsākt prostoglandīna (alprostadils) infūzu hipoksēmijas gadījumā, ko turpina līdz tiek izslēgta arteriāla vada atkarīga sirdskaite;

8. uzsākt dopamīnu šķidruma refraktāra šoka gadījumā un epinefrīnu* (šķidruma un dopamīna rezistena šoka gadījumā).^{41,46} Pēc dažiem literatūras avotiem rekomendē uzsākt epinefrīnu vai norepinefrīnu kā pirmās rindas vazoaktīvus medikamentus septiskā šoka gadījumā.⁴⁵ Ja nav iespējams pirmās stundas laikā ievietot NVK vai CVK, tad vazoaktīvus medikamentus jāievada perifērā vēnā lielākā atšķaidījumā, kamēr iegūst centrālo venozo pieeju.

Algoritms Nr. 2. Septiskā šoka ārstēšanas algoritms jaundzimušajiem



Normāla asinsspiediena percentīles laikā dzimušiem jaundzimušajiem no pirmās līdz ceturtajai dzīves dienai skat. pielikumā Nr.3.

Pirmās stundas terapijas mērķi:

- rekapilarizācijas laiks ≤ 2 sek.;
- normāls pulss bez differences uz centrālajām un perifērajām artērijām;
- siltas ekstremitātes;
- diurēze > 1 ml/kg/st;
- normāls apziņas stāvoklis;
- normāls asinsspiediens, vecumam atbilstošs. MAP mērķis 50 - 55 mmHg;
- normāls glikozes un jonizētā kalcija līmenis asinīs;
- $SpO_2 \geq 95\%$;
- difference starp preduktālu un postduktālu SpO_2 mazāk kā 5%.⁴¹

Mērķi, kas jāsasniedz pēc pirmās stundas (papildus iepriekšminētajiem pirmās stundas terapijas mērķiem):

- $ScvO_2$ virs 70%;
- ehokardiogrāfiski nav vērojams šunts no labās uz kreiso pusi, nav trikuspidālas regurgitācijas un labā kambara nepietiekamības pazīmes;
- SVC plūsma virs 40 ml/kg/min;
- sirds izviedes indekss vairāk kā 2 L/min/m²;
- normāls INR;
- normāls laktāta līmenis asinīs (< 2 mmol/l), šķidrums pārslodze mazāk kā 10%.⁴¹

Paskaidrojumi, kā veikt augstāk minētos hemodinamikas mērījumus atrodami pielikumā Nr.2.

8. Indikācijas jaundzimušā ar sepsi pārvešanai uz augstāka līmeņa stacionāru

→ Jaundzimušos ar sepsi jāārstē JITN.

Indikācijas jaundzimušā pārvešanai no 1.līmeņa dzemdību nodaļas uz augstāka līmeņa stacionāru Jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļām:

- Jaundzimušais ar aizdomām par sepsi, kurš ir klīniski nestabils (ir temperatūras nestabilitāte un/vai respiratorie un/vai kardiovaskulārie un/vai neiroloģiskie simptomi) ir jāpārved uz jaundzimušo IT nodaļu. Ja šāds jaundzimušais atrodas 1. līmeņa dzemdību stacionārā nekavējoties jākonsultējas ar SMC neonatologu un jāorganizē pacienta pārvešana uz augstāka līmeņa stacionāru JITN.
- Klīniski stabils jaundzimušais ar aizdomām par agrīnu neonatālu sepsi var saņemt antibakteriālo terapiju 36 - 48 st. 1. līmeņa dzemdību stacionārā. Ja sepse diagnosticēta, bērns jāpārved uz augstāka līmeņa stacionāru.

Indikācijas jaundzimušā pārvešanai no stacionāra ar ierobežotām jaundzimušo ārstēšanas un izmeklēšanas iespējām JITN uz VSIA "Bērnu klīnisko universitātes slimnīcu":

- Nepieciešama intensīva terapija vai izmeklējumi un speciālisti, kurus nevar nodrošināt uz vietas.

- Ja pastāv aizdomas par infekcijas perēkļiem dažādos orgānos, kuru diagnostiku nevar nodrošināt uz vietas.
- Nepieciešams veikt **MR galvas smadzenēm neatliekamā kārtā**:
 - ja likvorā pēc adekvātas antibakteriālās terapijas uzsākšanas 24 - 48 st. laikā joprojām aug mikroflora;
 - jaundzimušā vispārējais stāvoklis neuzlabojas - jāizslēdz galvas smadzeņu abscess un ventrikulīts.
- **Plānveida MR galvas smadzenēm** jaundzimušajiem ar neiropsekciju ir jāveic, kad antibakteriālās terapija ir pabeigta, lai izvērtētu neiropsekcijas sekas.

9. Vispārējas rekomendācijas pareizai antibiotiku lietošanai

- Ārstēt pareizos pacientus ar pareizajiem medikamentiem pareizajās devās.
- Izrakstot antibakteriālos līdzekļus, dokumentēt to lietošanas klīniskās indikācijas, devas un ārstēšanas ilgumu.
- Pirms ārstēšana uzsākšanas ir jāpaņem mikrobioloģiskie paraugi un jāpārskata antibakteriālā terapija, kad ir saņemti mikrobioloģijas rezultāti (pēc 36-48 st.).
- Katrā ārstniecības iestādē vajadzētu būt antibakteriālās terapijas komisijai, kura izvērtē, vai antibakteriālā terapija tiek nozīmēta atbilstoši vadlīnijām (pareizās devas, pareizs antibakteriālas terapijas ilgums).

Pareiza antibiotiku lietošana samazina šo medikamentu blakus efektus un mikroorganisma rezistences risku, kā arī uzlabo ārstēšanas rezultātus, saīsina pacienta uzturēšanās laiku stacionārā un samazina ārstēšanas izmaksas.

Nepamatoti ilgstoša antibiotiku lietošana:

- palielina nodaļā cirkulējošo rezistentu mikrofloru;
- priekšlaikus dzimušajiem palielina nekrotiska enterokolīta risku;
- palielina vēlīnas neonatālas sepses un mirstības risku;
- palielina *Candida species* kolonizācijas, inficēšanās un mirstības risku;
- vēlīnie blakus efekti - astma, ekzēma, aptaukošanās;
- ilgstoša un bieža plaša spektra antibiotiku, piemēram, 3. paaudzes cefalosporīnu un karbapenēmu lietošana palielina multirezistentu *Gram negatīvu* infekciju risku (ESBL producējošās *Klebsiella pneumonia* un karbapenēma rezistentu *Enterobacteriaceae*)

Pareizas antibiotiku lietošanas stratēģija jaundzimušajiem:

1. Antibakteriālā terapija tiek nozīmēta atbilstoši vadlīnijām.
2. Pareiza antibiotikas ievade (šķaidījuma koncentrācija, ievades ātrums).
3. Pareiza antibiotikas deva.
4. Pacienta diagnozei atbilstošs antibakteriālās terapijas ilgums.

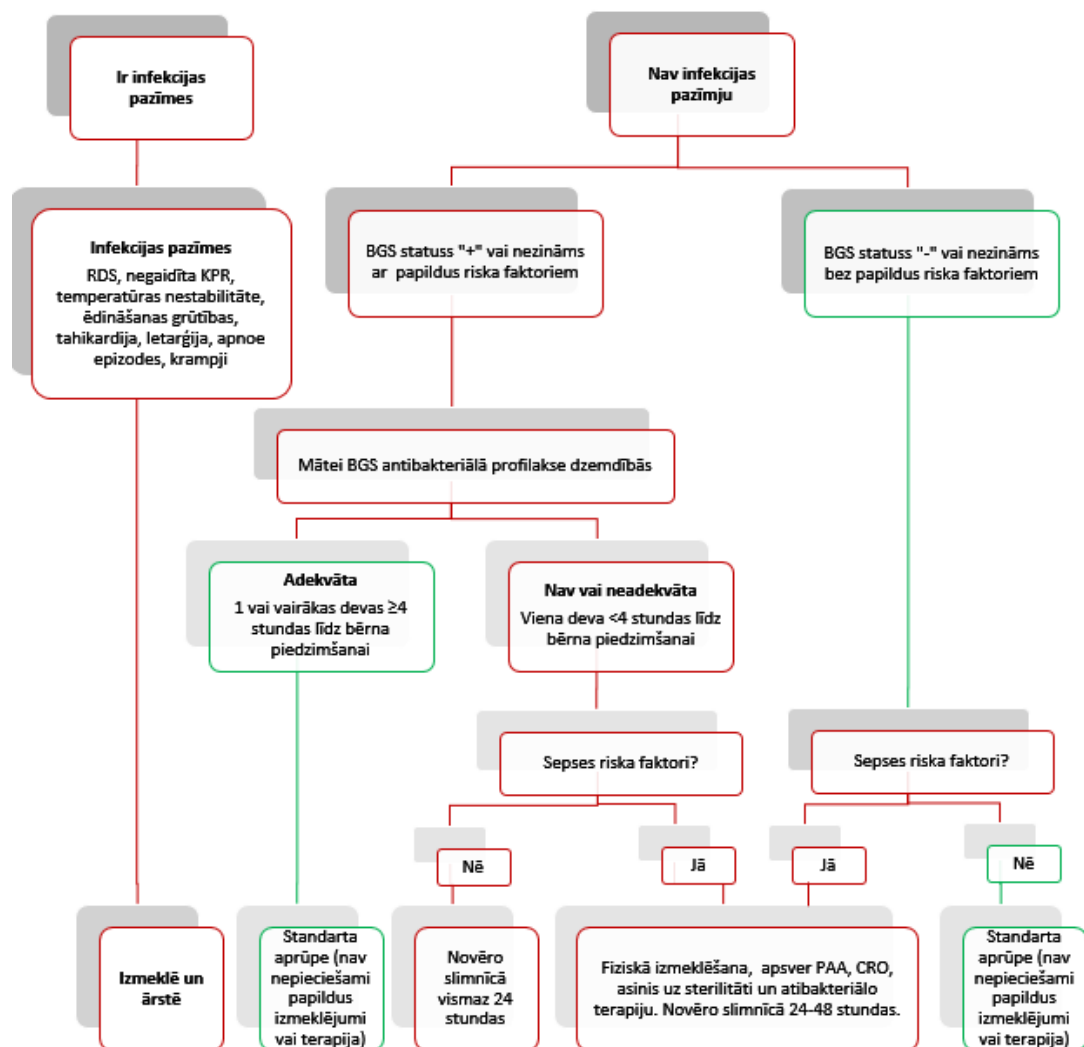
Lai izvērtētu, vai antibiotikas tiek pareizi lietotas, ir ieteicams:

1. katrā jaundzimušo un dzemdību nodaļā noteiktos laika periodos veikt auditu, lai izvērtētu, kā tiek ievērotas antibiotiku nozīmēšanas vadlīnijas;
2. izrakstot antimikrobus līdzekļus, dokumentēt to lietošanas klīniskās indikācijas, devas un ārstēšanas ilgumu;
3. pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāpaņem mikrobioloģiskie paraugi un jāpārskata antibakteriālā terapija pēc 36 - 48 stundām, kopš tās uzsākšanas
4. katrā ārstniecības iestādē būtu ieteicama antibakteriālās terapijas komisijas izveide, kura izvērtētu, vai antibakteriālā terapija tiek nozīmēta atbilstoši vadlīnijām (vai tiek lietotas pareizas antibakteriālās terapijas devas un pareizs antibakteriālās terapijas ilgums)
5. Lai varētu analizēt, vai antibakteriālā terapija tikusi nozīmēta atbilstoši agrīnas neonatālas sepses ārstēšanas rekomendācijām, rekomendē ieviest kontrollapu "Antibakteriālās terapijas uzsākšanas kontrollapa jaundzimušajiem ≥ 35 gest.ned. ar agrīnas neonatālas sepses risku" (skat. pielikumu Nr.4), kuru aizpilda jaundzimušajiem, uzsākot antibakteriālo terapiju un kuru vecums ir < 72 stundām
6. Dzemdību nodaļām un JITN noteiktos laika periodos rekomendē pārskatīt kontrollapas un analizēt, vai antibakteriālā terapija tika pielietota atbilstoši agrīnas neonatālas sepses rekomendācijām.

Pielikumi

Pielikums Nr.1

Jaundzimušā novērošanas taktika atbilstoši mātes BGS statusam un saņemtai antibakteriālai profilaksei dzemdībās



Asimptomātiskam laikā dzimušam bērnam ar pozitīvu mātes BGS statusu un adekvātu BGS profilaksi bez citiem riska faktoriem, laboratorā izmeklēšana un ārstēšana nav jāuzsāk. Nodrošina standarta jaundzimušā aprūpi.

Asimptomātiskam laikā dzimušam bērnam ar pozitīvu mātes BGS statusu un neadekvātu BGS profilaksi, bez citiem riska faktoriem laboratorā izmeklēšana un ārstēšana nav jāuzsāk. Šādam jaundzimušajam monitorē un dokumentē vitālās pazīmes vismaz pirmās 12 dzīves stundas ne retāk kā ik 3 stundas un neizraksta no stacionāra ātrāk par 48 stundām.

Asimptomātiskam priekšlaikus (>35+0 GN) dzimušam jaundzimušajam ar pozitīvu vai nezināmu mātes BGS statusu un ar adekvātu BGS profilaksi un bez citiem riska faktoriem laboratorā izmeklēšana un ārstēšana nav jāuzsāk. Ņemot vērā, ka priekšlaikus dzimušajiem ir lielāks agrīnas neonatālas sepses risks, monitorē un dokumentē vitālās pazīmes ik 3 stundas (atbilstoši punktam 3.1.)

Asimptomātiskam priekšlaikus (>35+0 GN) dzimušam jaundzimušajam ar pozitīvu vai nezināmu mātes BGS statusu un ar bezūdens periodu > 18 stundām, neatkarīgi no saņemtās BGS profilakses, ņemot vērā, ka priekšlaikus dzimušajiem ir lielāks agrīnas neonatālas sepses risks, monitorē un dokumentē vitālās pazīmes ik 3 stundas (atbilstoši punktam 3.1.), apsver laboratoro izmeklēšanu un ārstēšanu.

Hemodinamiskie mērījumi, kurus lieto ārstējot septisku šoku

Vidējais arteriālais spiediens (MAP). Jaundzimušajiem vidējais arteriālais spiediens atkarīgs no gestācijas vecuma un postnatāla vecuma. Joprojām nav noteikta hipotensijas universāla definīcija agrīnajā neonatālajā periodā. MAP mērķis jaundzimušajiem ar septisku šoku 50-55 mmHg, kas atbilst 50. percentīlei. Pieļaujamā MAP minimāla robeža ir 40 mmHg, kas atbilst 5. percentīlei.⁴⁵ Asinsspiediens ir izmērāms neinvazīvi un invazīvi, ievietojot katetrus nabas, femorālajā vai radiālajā artērijā.

Centrālais venozais spiediens (CVP). Tas ir pielīdzināms spiedienam labajā ātrijā un sniedz informāciju par priekšslodzi un atbildes reakciju uz papildus šķidruma ievadi. CVP ir izmērāms invazīvi, ievadot katetru centrālajā vēnā (katetra galam jābūt tuvu savienojumam ar labo ātriju) un savienojot ar mērīšanas sistēmu. Norma no 2-6 mmHg.⁴⁶

Perfūzijas spiediens. Vidējais arteriālais spiediens (MAP) - centrālais venozais spiediens (CVP). Jaundzimušajiem norma apmēram 55 mmHg.

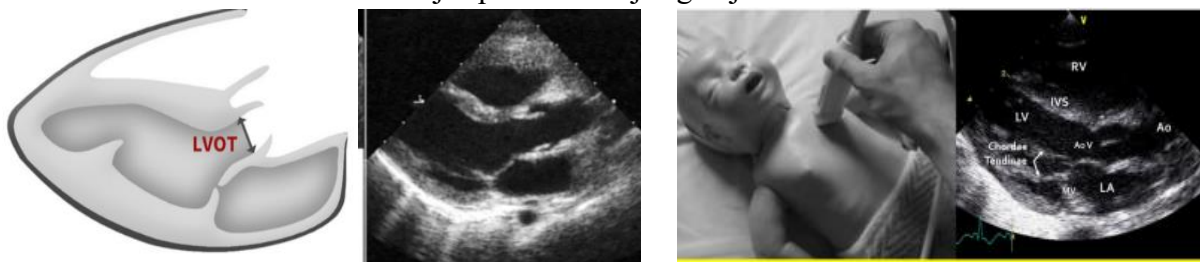
ScvO₂ (Jauktā venozā saturācija). Sniedz informāciju par skābekļa piegādi un patēriņu audos, kas ļauj izvērtēt perfūziju. Tas procentuāli atspoguļo skābekļa daudzumu, kas saistīts ar hemoglobīnu, atgriežoties uz sirds labo pusi. Izmantojams kā audu hipoksijas noteicējs. Teorētiski ScvO₂ paraugs jāiegūst no katetra, kas ievietots labajā plaušu artērijā, tomēr jaundzimušajiem to var iegūt arī no venozā katetra, kas ievietots augšējā dobajā vēnā vai apakšējās dobās vēnas savienojumā ar labo ātriju. Jāatceras, ka bērnam ar nestabilu hemodinamiku asins parauga paņemšana no NVK var būt bīstama, izraisot hipotensiju. Rekomendē uzturēt ScvO₂ virs 70%.

Sirds izsviedes indekss (CI). To aprēķina, dalot sirds izsviedi (CO) ar ķermeņa virsmas laukumu (BSA). Savukārt sirds izsviedi (CO) aprēķina pēc formulas $CO = HR$ (sirds darbības frekvence 1 minūtē) \times SV (asins tilpums, ko izsviež kreisais kambaris vienā sistolē). Jaundzimušajiem CO tiek mērīts ar ehokardiogrāfijas vai transkutāna doplera palīdzību.

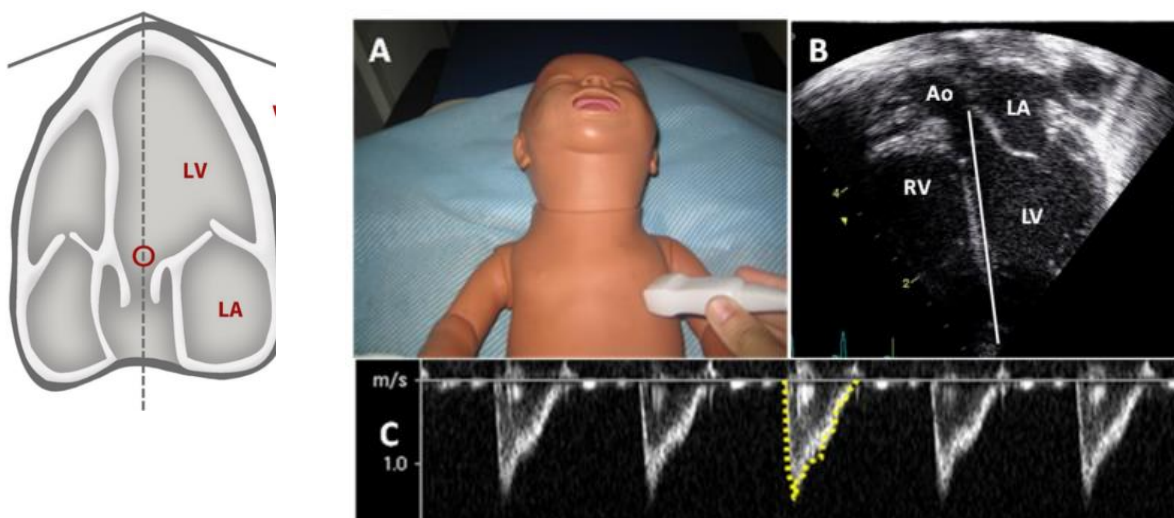
Neinvazīvus kvantitatīvus sirds izsviedes mērījumus EHOKG iespējams pielietot hemodinamiski nestabiliem jaundzimušajiem.⁵¹⁻⁵⁵ Biežāk pielietotā metode ir kreisā kambara izsviedes tilpuma (stroke volume) noteikšana dopplerogrāfiski, izmantojot PW dopplerogrāfiski noteiktu plūsmas laika integrāli cauri kreisā kambara izejas daļai (LVOT- *left ventricle outflow*).

LV izsviede (ml/min.) = TVI(cm) \times ($\pi \times [\text{diametrs}/2]^2$) (cm²) \times sirds darbības frekvence

- LVOT mēra 2 dimensijās parasternālajās garajās asīs



- **VTI** (laika plūsmas integrāli) mēra apikālā 5 kameru skatā ar **PW doppleru**



Attiecinot to uz pacienta ķermeņa laukumu, iegūst sirds indeksu (CI)

Normāls sirds indekss jaundzimušajam ir 1,7-3,5 L/min/m² (Merten L. Et al, 2011)

Liela PDA esamība izmaina rezultātu!

Hemodinamisko mērījumu vidējie rādītāji jaundzimušajiem (HSU KH et al, 2016)

Weight (g)	CO (l min ⁻¹)	CI (l min ⁻¹ per m ²)	HR (beats min ⁻¹)	SV (ml)
< 1000	0.19 ± 0.03	2.32 ± 0.17	155 ± 6.8	1.26 ± 0.20
1000–1499	0.27 ± 0.04	2.41 ± 0.28	145 ± 12.9	1.90 ± 0.35
1500–1999	0.35 ± 0.05	2.58 ± 0.35	141 ± 12.1	2.54 ± 0.40
2000–2499	0.41 ± 0.06	2.58 ± 0.31	137 ± 13.6	3.01 ± 0.46
2500–2999	0.46 ± 0.08	2.56 ± 0.44	131 ± 14.0	3.58 ± 0.61
3000–3499	0.51 ± 0.09	2.58 ± 0.40	131 ± 12.3	3.96 ± 0.67
3500–3999	0.54 ± 0.08	2.51 ± 0.36	126 ± 11.4	4.34 ± 0.61
≥ 4000	0.65 ± 0.11	2.76 ± 0.41	129 ± 9.8	5.10 ± 0.72

Plūsma augšējā dobā vēnā (SVC). SVC jaundzimušajiem tiek izmantota septiskā šoka terapijas efektivitātes izvērtēšanā. Mērot ultrasonogrāfiski ar doppleru plūsmu augšējā dobā vēnā, var izvērtēt galvas smadzeņu perfūziju. SVC virs 40 ml/kg/min asociējas ar labāku neiroloģisku iznākumu un izdzīvošanu.

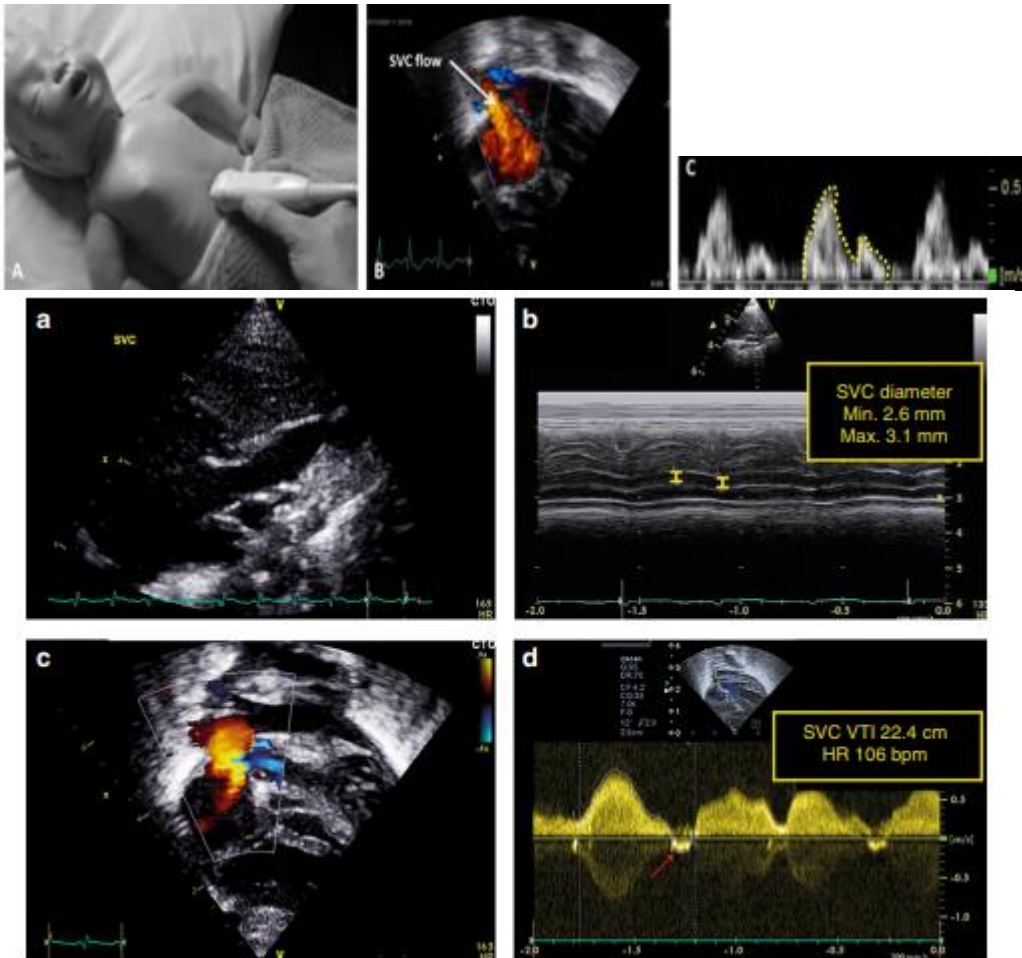
EHOKG plūsmas mērījumus SVC izmanto kā aizvietojošo metoti LVOT doplera metodei.⁵¹⁻⁵⁵

SVC plūsma = (VTI × (π) × (vidējais SVC diametrs²/4) × sirds darbības frekvence)/svars (Kluckow and Evans, 1999)

- VTI (laika plūsmas integrāli) SVC mēra subksifoidāli ar PW doppleru
- Augstu suprasternālu skatu izmanto, lai mērītu SVC M-režīmā vai 2-D (izmantojot vidējos no 5-10 ciklu izmēriem). Var izmantot mērījumu modificētās parasternālās garajās asīs.

4/5 no plūsmas augšējā dobā vēnā atspoguļo venozu atteci no galvas un kakla. Priekšlaikus dzimušiem bērniem SVC plūsma <40ml/kg/min. ir kritiski zems rādītājs pirmajās dzīves dienās.

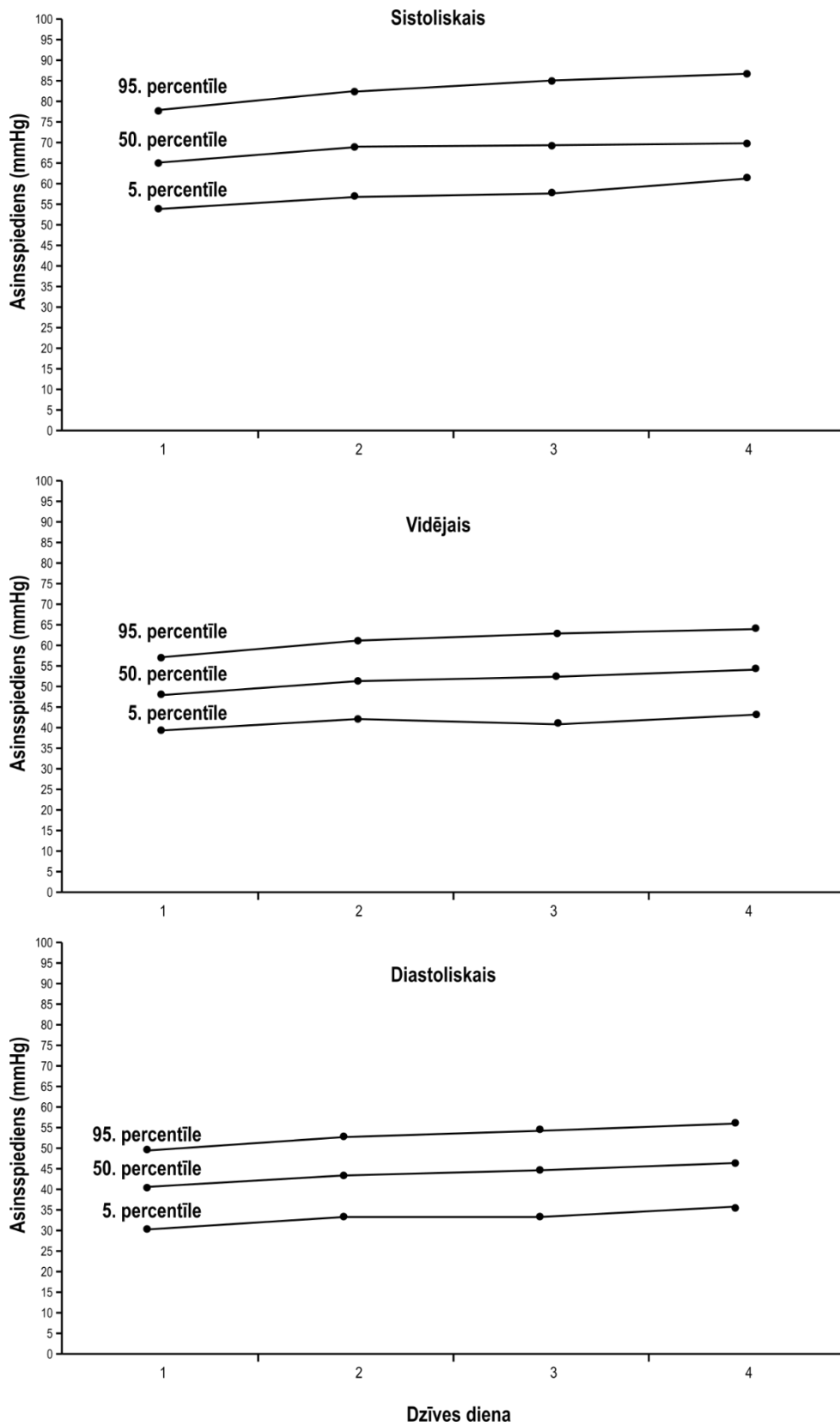
Mērījumam pastāv relatīvi liela variabilitāte novērotāju starpā.



Jaundzimušajiem (>36.gest.ned. SVC plūsma pieauga no 76ml/kg/min. 1.dzīves dienā līdz 93ml/kg/min. 2.dienā, 25 nekomplīcētiem priekššlaikus dzimušiem bērniem SVC pieauga no 62ml/kg/min. 5 stundu vecumā līdz 86ml/kg/min. 48 stundu vecumā (Kluckow et Evans, 2000)

Infrasarkanā spektroskopija (NIRS). Neinvazīva, ilgstoša monitorēšanas metode, kas parādā skābekļa izplatību audos. Jaundzimušajiem tā parasti tiek mērīta galvas smadzeņu un nieru rajonā, un liecina par šo reģionu perfūziju. Metode līdzīga pulsa oksimetrijai, nosaka oksigenētā un neoksigenētā hemoglobīna spēju absorbēt dažādus gaismas viļņus. NIRS aparatūras gaismas viļņi ieiet vairākus cm dziļi dažāda blīvuma audos. Ir noteikti references līmeņi cerebrālās oksigenācijas mērījumiem laikā dzimušiem bērniem, par normu uzskata 60%–80%, VCC gadījumā 45%-60%. NIRS ilgstoši zem 50% korelē ar CNS bojājumu. NIRS mērījums tiek uzskatīts par līdzvērtīgu ScvO₂ (jauktās venozās saturācijas) mērījumam.)

Normāla asinsspiediena percentiles laikā dzimušiem jaundzimušajiem no pirmās līdz ceturtajai dzīves dienai



Antibakteriālās terapijas uzsākšanas kontrollapa jaundzimušajiem ≥ 35 gestācijas nedēļu ar agrīnas neonatālas sepses risku

1. Prenatāli mātes riska faktori jaundzimušā infekcijas attīstībai

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> pierādīta infekcija vai aizdomas par infekciju citam bērnam (dvīnim) no tās pašas grūtniecība | <input type="checkbox"/> bezūdens periods >18 stundām priekšlaicīgu dzemdību gadījumā |
| <input type="checkbox"/> Mātes BGS kolonizācija, BGS bakterūrija vai infekcija šajā grūtniecībā, vai BGS infekcija bērnam no iepriekšējās grūtniecības | <input type="checkbox"/> bezūdens periods >24 stundas laikā dzimušam bērnam |
| <input type="checkbox"/> spontānas priekšlaicīgas dzemdības (līdz 36+6 gestācijas nedēļām), | <input type="checkbox"/> drudzis >38°C dzemdību laikā mātei, ja ir aizdomas vai ir apstiprināta bakteriāla infekcija |
| | <input type="checkbox"/> klīniska horioamnionīta diagnoze mātei |

2. Postnatāli jaundzimušā riska faktori infekcijas attīstībai

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> apnoe | <input type="checkbox"/> hipoksēmija, perifēra., centrāla cianoze, samazināta saturācija |
| <input type="checkbox"/> krampji | <input type="checkbox"/> persistējoša pulmonāla hipertensija |
| <input type="checkbox"/> nepieciešama kardiopulmonāla reanimācija | <input type="checkbox"/> dzelte pirmās diennakts laikā |
| <input type="checkbox"/> nepieciešama mpv | <input type="checkbox"/> encefalopātijas pazīmes |
| <input type="checkbox"/> šoka pazīmes | <input type="checkbox"/> ķermeņa temperatūras nestabilitāte zem 36°C vai virs 38°C, ja temperatūras izmaiņas nav saistītas ar apkārtējās vides faktoriem |
| <input type="checkbox"/> izmainīta apziņa | <input type="checkbox"/> neprecizēta asiņošana, trombocitopēnija, izmaiņas koagulogrammā |
| <input type="checkbox"/> muskulatūras tonusa izmaiņas | <input type="checkbox"/> nestabila glikēmija: hipoglikēmija vai hiperglikēmija (≥ 12 mmol/l) |
| <input type="checkbox"/> aprūtināta barošana, atteikšanās no ēdiena | <input type="checkbox"/> metabola acidoze: bāzu deficīts ≥ 10 mmol/l |
| <input type="checkbox"/> barošanas intolerance: vemšana, retences, uzspriegts vēders | |
| <input type="checkbox"/> tahikardija vai bradikardija | |
| <input type="checkbox"/> respirators distress: tahipnoe, retrakcijas, stenēšana | |

3. Riska faktoru kopsavilkums:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> jaundzimušajam ir vismaz viena <input type="checkbox"/> sarkanā karoga pazīme/riska faktors vai divas citas pazīmes vai riska faktori | <input type="checkbox"/> jaundzimušajam ir viens riska faktors VAI viena klīniskā pazīme <ul style="list-style-type: none"> • stāvoklis dinamiskā pasliktinās • klīnisko pazīmi nevar izskaidrot ar neinfekciozu problēmu • minēt iemeslu, kādēļ uzsākta antibakteriāla terapija |
|--|---|

4. Pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas paņemtas analīzes:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> asinis uz sterilitāti | <input type="checkbox"/> IL6/prokalcitonīns |
| <input type="checkbox"/> CRO | <input type="checkbox"/> atkārtota PAA un CRO pēc 12 līdz 24 stundām |
| <input type="checkbox"/> PAA | |

5. Antibakteriāla terapija

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> ampilīns <input type="checkbox"/> bakterēmijas vai <input type="checkbox"/> meningīta deva | <input type="checkbox"/> cefotaksīms <ul style="list-style-type: none"> • <input type="checkbox"/> meningīts <input type="checkbox"/> Gr.neg. sepse <input type="checkbox"/> septisks šoks |
| <input type="checkbox"/> gentamicīns <input type="checkbox"/> noteikts līmenis pirms 2. devas | |
| <input type="checkbox"/> penicilīns G <input type="checkbox"/> bakterēmijas vai <input type="checkbox"/> meningīta deva | |

6. Antibakteriālās terapijas ilgums

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Antibakteriālā terapija atcelta pēc 36-48 stundām | <ul style="list-style-type: none"> • saglabājas augsti iekaisuma rādītāji • jaundzimušajam nav visas vesela bērna pazīmes un šo stāvokli nevar izskaidrot ar neinfekcioziem iemesliem • citi iemesli |
| <input type="checkbox"/> Antibakteriālo terapiju turpina ilgāk par 36-48 stundām: <ul style="list-style-type: none"> • asinīs aug mikroflora | |

Novērošanas, izmeklēšanas un ārstēšanas kontrollapa jaundzimušajam ar agrīnu neonatālu sepsi

Vārds, uzvārds Dzimšanas datums, laiks Dzimšanas svars Vēstures numurs

Laiks							
SpO ₂							
SF							
EF							
RL							
TA							
T°							
Diurēze							
Elpošanas atbalsts							
Saņemtā terapija, laiks:							
1)							
2)							
3)							

Izvērtētas vitālās pazīmes

- EF, SF, SpO₂, TA
- rekapilarizācijas laiks
- aksilārā temperatūra

Pacients atrodas IT nodaļā

Veikti laboratorie izmeklējumi

- asins gāzu analīze
- asins sterilitāte
- pilna asins aina
- CRO, II-6
- glikozes līmenis
- citi rādītāji, atkarībā no klīniskās situācijas

Veikta lumbālpunkcija, ja ir indikācijas

Uzsākts elpošanas atbalsts, ja nepieciešams, pl.

Saņēmis i/v bolusu, ja nepieciešams

Uzsākts i/v infūzs

Uzsākts amplicilīns atbilstošā devā

Uzsākts gentamicīns atbilstošā devā

Uzsākts cefotaksīms, ja aizdomas par meningītu

Vitālo rādītāju normas	
EF	40-60 x/min
SF	100-160 x/min
SpO ₂	>94%
RL	<2.5 sek
TA	skat. tabulu
T°	36.6-37.3°C

Gestācijas nedēļa	Normāls vidējais asinsspiediens						
	Vecums stundās						
	0	12	24	36	48	60	72
35-36	36	37	38	39	40	41	42
≥37	43	44	45	46	47	48	49

Sepses risku apstiprinoši laboratorie parametri

Parametrs	Patoloģiskās robežvērtības	Komentāri
Asins kultūra		<p>Asins kultūra - jaundzimušo sepses diagnozes apstiprināšanas zelta standarts. Bakterēmijas gadījumā pareizi paņemtas asins kultūras jutība ir aptuveni 90%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paraugu ņemšanas vieta – veicot perifērās vēnas vai artērijas punkciju vai paņemot paraugu no nabas asinsvadiem pielietojot aseptikas tehniku; • Kultūru skaits – viens asins paraugs pirms empīriskas antibiotiku terapijas uzsākšanas • Asins tilpums – optimālais asins tilpums ir atkarīgs no zīdaiņa svara. Ja tiek izmantota viena asins kultūras pudele, vēlmais optimālais minimālais asins tilpums bakterēmijas noteikšanai ir 1 ml. • Neaizkavējiet ārstēšanu, ja nevarat iegūt kultūras slimam bērnam! • Infekcijas diferencēšana no kontaminācijas. Ādas floras izolācija var liecināt par kontamināciju, nevis infekciju. Koagulāzes negatīvi stafilokoki var būt patogēni pacientiem ar pastāvīgiem asinsvadu katetriem vai citām invazīvām ierīcēm, savukārt viena pozitīva koagulāzes negatīva stafilokoka asins kultūra laikus dzimušiem jaundzimušajiem bez šiem riska faktoriem, visticamāk, ir kontaminācija. Kontamināciju apstiprina arī tad, ja kultūrā aug vairākas sugas.¹⁸
Kopējais leikocītu skaits	$\leq 5000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> • Paņemiet pilnu asins ainu vienlaikus ar asins kultūru un citiem sepses diagnostikas testiem • Pilnu asins ainu ar asins kultūru nosakiet līdz 4 stundu vecumam, • ja empīriskā antibakteriāla terapija jau uzsākta, pilna asins aina jāņem pamatojoties uz jaundzimušā klīnisko stāvokli¹⁸
	$\geq 25000/\text{mm}^3$ dzimšanas brīdī	
	$\geq 300000/\text{mm}^3$ 12-24 st. vecumā	
	$\geq 21000/\text{mm}^3$ pēc 72h	
Nenobriedušie leikocīti	$\leq 600/\text{mm}^3$	

ANS (absolūtais neitrofilo skaits)	$\leq 1800/\text{mm}^3$ $\geq 5400/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> Lai gan gan paaugstināts, gan zems neitrofilo leikocītu skaits var būt saistīts ar jaundzimušo sepsi, neitropēnijai ir lielāka specifika, jo tikai dažas situācijas bez sepses un preeklampsijas samazina neitrofilo leikocītu skaitu jaundzimušajiem Neitrofilo leikocītu skaits mainās atkarībā no gestācijas vecuma (skaits samazinās, samazinoties gestācijas vecumam), dzemdību veida (skaits ir mazāks jaundzimušajiem, kas dzimuši ar ķeizargriezieni), paraugu ņemšanas vietu (skaits ir mazāks arteriālos paraugos nekā venozajos paraugos), augstuma (skaits ir lielāks) paaugstinātā augstumā) un laiks pēc dzemdībām (skaits palielinās pirmajās sešās dzīves stundās).¹⁹
I/T attiecība (nenobriedušo leik. sk./ (kop. lei sk.+nenobr. lei sk.))	$\geq 0,2$	<ul style="list-style-type: none"> palielinātai I/T (<i>immature/total</i>) attiecībai ir visaugstākā neitrofilo indeksu jutība, lai prognozētu jaundzimušo sepsi, noderīga kā sākotnējais skrīnings, ja to lieto kopā ar riska faktoriem, klīnisko novērtējumu un/vai citi testiem. Normāla I/T attiecība var palīdzēt izslēgt sepsi; tomēr paaugstinātu vērtību var novērot arī 25 līdz 50% neinficētu jaundzimušo.¹⁹
Tr skaits	$\leq 150000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> Trombocītu skaits nav ļoti jutīgs vai specifisks jaundzimušo sepses diagnosticēšanai un nav izmantojams sepses atbildes reakcijas uzraudzīšanai uz terapiju.
CRO	$> 10 \text{ mg/l}$	<p>Akūtās fāzes reaģents. CRP līmenis paaugstinās 6 līdz 8 st. laikā pēc inficēšanās un sasniedz maksimumu 24 st. Literatūrā norādītās robežvērtības svārstās no 1,5 līdz 20 mg/l ar plašu jutību un specifiku. Mūsdienās visvairāk izmanto CRP augšējo robežu pirmajās dzīves dienās 10 mg/l, kuru pārsniedzot, rezultātus var uzskatīt par patoloģiskiem.²⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> Nosakiet CRP 0 un 12 līdz 24 st. laikā kopš sepses pazīmju sākuma vai vēlāk pie klīniskā stāvokļa izmaiņām/ riska faktoru pieauguma Nosakiet CRP 12 līdz 24 st. laikā jaundzimušajiem, kuri saņem empīriskas antibiotikas Paaugstināts CRP → NELIETOJIET kā vienīgo iemeslu, lai turpinātu antibakteriālu terapiju; izmantojiet kopā ar citiem laboratoriem un klīniskiem faktoriem, lai noteiktu, vai turpināt vai pārtraukt empīrisku antibakteriālo terapiju

		<ul style="list-style-type: none"> • Sērijveida CRP mērījumi ir informatīvāki nekā viens CRP līmenis; tomēr ir nepieciešama klīniska korelācija • Līmenis sasniedz maksimumu pēc 2 līdz 3 dienām un paliek paaugstināts līdz infekcija izzūd • Līmenis atgriežas normālā stāvoklī jaundzimušajiem ar labu klīnisko dinamiku pēc 5 līdz 10 dienām • Divi negatīvi vai dinamiskā samazinājušies CRP UN asimptomātisks jaundzimušais/klīniskās gaitas uzlabošanās → pārtrauciet empīriskās antibiotikas • Pastāvīgi paaugstināts CRP līmenis antibiotiku terapijas laikā liecina par norītošu vai neatpazītu infekciju vai iekaisumu • Agrīnajā jaundzimušā adaptācijas periodā CRO līmeni bieži var paaugstināt augļa distress, drudzis mātei, priekšlaicīgi noplūduši augļūdeņi, intraventrikulāra hemorāģija, mātes hipertenzija un citi faktori⁵⁷ 							
PCT	<table border="1"> <tr> <td>0-6 st. $\geq 0,5$ ng/ml</td> <td rowspan="7"> <p>Agrīnas fāzes reaģents - kalcitonīna propeptīds, kuru galvenokārt ražo monocīti un hepatocīti un kurš ievērojami paaugstinās infekcijas laikā. Parastais līmenis jaundzimušajiem 72 st. vecumā parasti ir 0,1 ng/ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prokalcitonīna līmenis paaugstinās bakteriālas infekcijas laikā nekā virālas infekcijas laikā un strauji samazinās ar atbilstošu terapiju. Jūtīgāks agrākai bakteriālas sepses noteikšanai nekā CRP, tomēr specifiskums ir zemāks nekā CRP, jo paaugstināšanās notiek ar daudziem neinfekcioziem stāvokļiem (piemēram, respiratorā distresa sindroms, hemodinamikas nestabilitāte, zīdaiņiem ar cukura diabētu mātēm). • Sērijveida līmeņi kopā ar citiem klīniskiem sepses indikatoriem var palīdzēt noteikt antibiotiku terapijas ilgumu¹⁹ </td> </tr> <tr> <td>6-12 st. > 2 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>12-18 st. > 5 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>18-36 st. > 10 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>36-48 st. > 5 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>48-60 st. > 2 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>60-72 st. > 1 ng/ml</td> </tr> </table>	0-6 st. $\geq 0,5$ ng/ml	<p>Agrīnas fāzes reaģents - kalcitonīna propeptīds, kuru galvenokārt ražo monocīti un hepatocīti un kurš ievērojami paaugstinās infekcijas laikā. Parastais līmenis jaundzimušajiem 72 st. vecumā parasti ir 0,1 ng/ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prokalcitonīna līmenis paaugstinās bakteriālas infekcijas laikā nekā virālas infekcijas laikā un strauji samazinās ar atbilstošu terapiju. Jūtīgāks agrākai bakteriālas sepses noteikšanai nekā CRP, tomēr specifiskums ir zemāks nekā CRP, jo paaugstināšanās notiek ar daudziem neinfekcioziem stāvokļiem (piemēram, respiratorā distresa sindroms, hemodinamikas nestabilitāte, zīdaiņiem ar cukura diabētu mātēm). • Sērijveida līmeņi kopā ar citiem klīniskiem sepses indikatoriem var palīdzēt noteikt antibiotiku terapijas ilgumu¹⁹ 	6-12 st. > 2 ng/ml	12-18 st. > 5 ng/ml	18-36 st. > 10 ng/ml	36-48 st. > 5 ng/ml	48-60 st. > 2 ng/ml	60-72 st. > 1 ng/ml
0-6 st. $\geq 0,5$ ng/ml	<p>Agrīnas fāzes reaģents - kalcitonīna propeptīds, kuru galvenokārt ražo monocīti un hepatocīti un kurš ievērojami paaugstinās infekcijas laikā. Parastais līmenis jaundzimušajiem 72 st. vecumā parasti ir 0,1 ng/ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prokalcitonīna līmenis paaugstinās bakteriālas infekcijas laikā nekā virālas infekcijas laikā un strauji samazinās ar atbilstošu terapiju. Jūtīgāks agrākai bakteriālas sepses noteikšanai nekā CRP, tomēr specifiskums ir zemāks nekā CRP, jo paaugstināšanās notiek ar daudziem neinfekcioziem stāvokļiem (piemēram, respiratorā distresa sindroms, hemodinamikas nestabilitāte, zīdaiņiem ar cukura diabētu mātēm). • Sērijveida līmeņi kopā ar citiem klīniskiem sepses indikatoriem var palīdzēt noteikt antibiotiku terapijas ilgumu¹⁹ 								
6-12 st. > 2 ng/ml									
12-18 st. > 5 ng/ml									
18-36 st. > 10 ng/ml									
36-48 st. > 5 ng/ml									
48-60 st. > 2 ng/ml									
60-72 st. > 1 ng/ml									
Citokīni. IL-6	≥ 30 pg/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Interleikīns-6 atbrīvojas no imūnās šūnām, reaģējot uz infekciju, stimulē CRP veidošanos. • Jaundzimušo sepsis agrīnai identificēšanai nosakiet IL-6 un CRP kombinācijā, lai palielinātu jutīgumu un samazinātu viltus negatīvu rezultātu risku, 							

		<ul style="list-style-type: none"> ● IL-6 ļoti īss plazmas pusperiods – līdz paraugu ņemšanas brīdim IL-6 līmenis var atgriezties bazālajā līmenī un parādīt viltus negatīvu rezultātus ● IL-6 diagnosticē agrīnu neonatālu sepsi salīdzinoši agrāk kā citi biomarkieri ● Nabassaites asinīs IL-6 ir augstāka diagnostiskā vērtība, salīdzinot ar perifērajām asinīm. ²¹
Glikoze	$\leq 2,5$ mmol/l ≥ 12 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> ● Pierādīts, ka gan hiperglikēmija, gan hipoglikēmija sepses gadījumā paaugstina mirstību
Asins gāzes, laktāts	pH $\leq 7,25$ BE ≥ -10 mEq/l pCO ₂ ≥ 60 mm/Hg laktāts ≥ 2 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> ● Metabola acidoze ● Respiratora acidoze var liecināt par respiratoru distresu septiskas pneimonijas dēļ ● Laktāta līmenis asinīs var sniegt nespecifisku norādi par orgānu disfunkciju, kas liecina par septisko šoku
Transamināze, kreatinīns		<ul style="list-style-type: none"> ● Nosakiet kopā ar citiem infekcijas laboratoriem (CRO u.c.) parametriem! ● Transamināžu, kreatinīna paaugstināšanās var liecināt par orgānu disfunkciju sepses gadījumā
Koagulogramma	PT ≥ 17 sek. aPTL ≥ 60 sek. Fibrinogēns $\leq 1,5$ g/l INR $\geq 1,5$	<ul style="list-style-type: none"> ● Izmeklējums veicams DIK simptomātikas gadījumā
Mikroorganisma antigēna noteikšana		<ul style="list-style-type: none"> ● Latvijā pieejama BGS antigēna noteikšana urīnā un likvorā ● Ātrai diagnostikai pacientiem ar BGS infekcijas risku ● Zems 68,4 % jutīgums, bet 99,4% specifitāte ⁵⁸
Molekulārā diagnostika. PQR		<p>Testēšana asins paraugos kļūst par potenciālu papildu metodi ātrai un precīzai diagnostikai, lai identificētu jaundzimušo sepsē iesaistītos patogēnus</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Priekšrocība salīdzinājumā ar citām metodēm (piemēram, kultūru): ātri rezultāti
Urīna, citu lokālu infekcijas perēkļu kultūras		<ul style="list-style-type: none"> ● Urīna kultūras izmeklējums ir maz informatīvs, jo infekcijas hematogēnais izplatīšanās mehānisms var būt iemesls pozitīvai urīna kultūrai pirmajās dzīves dienās

		<ul style="list-style-type: none">• Urīna kultūrai mikroorganismu kontaminācijas riska dēļ ir piemēroti tikai paraugi, kas iegūti ar suprapubisku aspirāciju vai urīnizvadkanāla kateterizāciju¹⁹ <p>Mikrobioloģiskai izmeklēšanai jāņem:</p> <ul style="list-style-type: none">• jaundzimušajiem ar strutojošiem izdalījumiem no acīm, izmantojot hlamīdijas un gonokoku noteikšanas metodes;• jaundzimušajiem no nabas brūces ar nabas infekcijas klīniskām pazīmēm <p>trahejas aspirāta izmeklējums lietderīgs tikai vēlīnas neonatālas sepses precizēšanai</p>
--	--	--

Izmantotā literatūra

1. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis - At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front Pediatr*. 2018 Oct 9;6:285. doi: 10.3389/fped.2018.00285.
2. Cantey JB. Optimizing the Use of Antibacterial Agents in the Neonatal Period. *Paediatr Drugs*. 2016 Apr;18(2):109-22. doi: 10.1007/s40272-015-0161-1. PMID: 26748790.
3. Centre of Clinical Excellence - Women and Children Safer Care Victoria, Clinical guidance. Neonatal sepsis, last update 2021. Available from: <https://www.bettersafecare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/seizures-in-the-neonate>
4. Klīniskie algoritmi, pacientu ceļi un indikatori perinatālā perioda aprūpes jomā. Bakteriāla sepse grūtniecības laikā. Iegūts no: https://www.spkc.lv/sites/spkc/files/data_content/14_paskaidrojums_sepse_grutn_laika1.pdf
5. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Early Onset Neonatal Sepsis, 2017. Available from: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/35cac4804ee510ca997f9dd150ce4f37/Early+Onset+Neonatal+Sepsis_PPG_v9_1.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-35cac4804ee510ca997f9dd150ce4f37-nxzizxB
6. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment, 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>
8. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment, 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>
9. National Health Service Greater Glasgow and Clyde (NHSGGC). Early onset sepsis in the neonate: prevention and treatment, 2018. Available from: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/early-onset-sepsis-in-the-neonate-prevention-and-treatment/>
10. Centre of Clinical Excellence - Women and Children Safer Care Victoria, Clinical guidance. Neonatal sepsis, last update 2021. Available from: <https://www.safecare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/sepsis-in-neonates#goto-download>
11. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012; 129(5):1006-15.
12. Sepsis in neonates, Neonatal ehandbook, Review June 2019. <https://www.bettersafecare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/sepsis-in-neonates>
13. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015 ;42(1):29-45, vii-viii.
14. Zimmermann P, Curtis N. Normal Values for Cerebrospinal Fluid in Neonates: A Systematic Review. *Neonatology*. 2021;118(6):629-638. doi: 10.1159/000517630. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34818234.
15. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006;117(4):1094-100.
16. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol*. 2012 Dec;36(6):445-53. doi:1053/j.semperi.2012.06.007. PMID: 23177804.
17. Edwards MS, Baker CJ, et al. Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. Uptodate, Review April 2022.
18. Northern California Neonatology Consortium, Consensus Clinical Guidelines for Early Onset Sepsis (EOS) Screening & Management in Infants \geq 34 weeks GA. Available from: https://www.ucsfbenioffchildrens.org/-/media/project/ucsf/ucsf-bch/pdf/sepsis_guidelines_21.pdf
19. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):21-47. doi: 10.1128/CMR.00031-13.

20. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. doi: 10.1159/000336629.
21. Eichberger J, Resch B. Reliability of Interleukin-6 Alone and in Combination for Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis: Systematic Review. *Front Pediatr*. 2022 Mar 23;10:840778. doi: 10.3389/fped.2022.840778.
22. Lexicomp, Pediatric drug information, 2022
23. Micormedex NeoFax Essentials 2020
24. South Australian Neonatal Medicine Guidelines. Gentamicin, 2017. Available from: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/34c75d004cd7d772b93bb9a496684d9f/Gentamicin_Neo_v4_0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-34c75d004cd7d772b93bb9a496684d9f-nJIHYHk
25. King Edward Memorial Hospital & Perth Children's Hospital. Neonatal medication protocols, Gentamicin, 2015. Available from: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Neonatal-MPs/Gentamicin.pdf?thn=0>
26. The National Institute for Health and Care Excellence. Antibiotic treatment and monitoring for suspected or confirmed early onset neonatal infection, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>
27. Queensland Clinical Guidelines Neonatal monograph Gentamicin https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/945320/nmq-gentamicin.pdf
28. South Eastern Sydney Local Health District guidelines. Available from: https://www.seslhd.health.nsw.gov.au/sites/default/files/groups/Royal_Hospital_for_Women/Neonatal/Neomed/neomedgentamicin2021.pdf
29. Leeds Health Pathway. Gentamicin Prescribing Guideline for Neonates, 2020. Available from: <http://www.lhp.leedsth.nhs.uk/detail.aspx?id=2327#2>
30. AAP Committee on Infectious Diseases. Serious bacterial infections caused by Enterobacteriaceae (with emphasis on septicemia and meningitis in neonates). *Red Book*, 2018-2021, p.328.
31. King Edward Memorial Hospital & Perth Children's Hospital. Neonatal medication protocols, Cefotaxime, 2019. Available from: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Neonatal-MPs/Cefotaxime.pdf?thn=0>
32. Queensland Health. Cefotaxime. Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0018/852210/nmq-cefotaxime.pdf
33. Edwards SM, Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com>
33. Edwards SM, Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com>
34. Edwards SM, Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com>
35. Speer M. Neonatal pneumonia, 2021. Available from: <https://www.uptodate.com>
36. Puopolo KM, Group B streptococcal infection in neonates and young infants. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com>
37. Subramanya SH, Amberpet R, Chaudhary D, Nayak N, Padukone S, Bairy I, Gokhale S. Neonatal sepsis due to glycopeptide resistant *Enterococcus faecium* from colonized maternal gut- rare case evidence. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Feb 8;8:29. doi: 10.1186/s13756-019-0490-x.
38. Murray BE, Miller WR, Treatment of enterococcal infections, 2022. Available from: <https://www.uptodate.com>
39. Batton B, Li L, Newman NS, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol* 2014; 34:301.
40. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061-1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425.

41. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
42. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000 Jul;137(1):68-72. doi: 10.1067/mpd.2000.106569.
42. Vrancken SL, van Heijst AF, de Boode WP. Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring. *Front Pediatr*. 2018 Apr 5;6:87. doi: 10.3389/fped.2018.00087.
43. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:186.
44. Singh Y, Katheria AC, Vora F. Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. *Front Pediatr*. 2018 Jan 19;6:2. doi: 10.3389/fped.2018.00002.
45. Kent AL, Meskell S, Falk MC, Shadbolt B: Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28-36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol* 24:141–146, 2009.
46. The University of Iowa. Arterial blood and ventral venous pressure monitoring devices. PICU Handbook. Available from: <https://uichildrens.org/health-library/arterial-blood-and-ventral-venous-pressure-monitoring-devices>
47. Gkentzi D, Dimitriou G. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):47-52. doi:10.2174/1573396315666190118101953
48. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct;16(10):1178-1184. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30205-5.
49. National institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship Quality standard, 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs121>
50. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol*. 2007 Sep;22(9):1335-41. doi: 10.1007/s00467-007-0480-8.
51. EAE-recommendation-neonatal-echo-intensive-care-unit.pdf <https://www.escardio.org> , L.Mertens et al., 2011
52. Targeted neonatal teaching manual, Second ed, 2014, EL-Kuffash A
53. Hsu KH, Wu TW, Wang YC, Lim WH, Lee CC, Lien R. Hemodynamic reference for neonates of different age and weight: a pilot study with electrical cardiometry. *J Perinatol*. 2016 Jun;36(6):481-5. doi: 10.1038/jp.2016.2.
54. de Boode WP, van der Lee R, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Dempsey E, Singh Y, Austin T, El-Khuffash A; European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. *Pediatr Res*. 2018 Jul;84(Suppl 1):57-67. doi: 10.1038/s41390-018-0081-1.
55. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 May;82(3):F182-7. doi: 10.1136/fn.82.3.f182.
56. Marks L, de Waal K, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2020 Sep;56(9):1371-1375. doi: 10.1111/jpc.14934. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32621356.
57. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. doi: 10.1159/000336629.
58. Hsu KH, Chiang MC, Lien R, Yang PH, Chu SM, Hsu JF, Fu RH. Limited diagnostic value of routine screening of neonates with the urinary group B streptococcal antigen tests. *Pediatr Neonatol*. 2014 Dec;55(6):480-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.03.006.