

Сепсис новонароджених
етіологія, клініка, лікування.

Синдром
системної запальної
відповіді

Бактеріальний сепсис новонародженого

- Це інфекція, яка характеризується бактеріємією (віремією, грибковою інвазією) і (або) порушенням загального стану, загальними ознаками і клінічним симптомами, що свідчать про ураження принаймні 2 органів (систем).

Неонатальний сепсис –

- це системне бактеріальне захворювання у дитини перших 28 днів життя, яке супроводжується характерними клінічними симптомами і може бути підтверджено однією або кількома позитивними культурами крові.

Неонатальний сепсис – РАННІЙ ТА ПІЗЬНІЙ

- Під *раннім* сепсисом мають на увазі клінічну маніфестацію інфекції в перші 72 години життя дитини, але найчастіше у перші 12 годин життя.
- Бактеріальна інфекція у новонародженого, яка виникає у цей період, переважно має материнське походження (вертикальна передача мікроорганізмів трансплацентарним, висхідним/низхідним чи контамінаційним шляхами).

Пізній сепсис

- виявляється після 72 год життя,
- може траплятися у межах 3 місяців життя (89 днів) дитини
- є переважно нозокоміальним (госпітальним) захворюванням, хоча у випадку інфекції, викликаной стрептококами групи В сепсис може бути внутрішньоутробним.

Збудники сепсису

- Найбільш частими збудниками раннього сепсису є *Streptococcus agalactiae* (стрептококк групи В), кишкова паличка (*E.coli*), ентерококи, лістерії.
- Стрептококи інших видів, інші грам-негативні бактерії та анаероби досить рідко викликають неонатальний сепсис.
- У менш розвинутих країнах домінують грам-негативні мікроорганізми - *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, ентерококи, лістерії.
- Стрептококи групи В виявляються рідше.
- З грам-позитивних бактерій найбільш частими є золотистий і епідермальний стафілококи, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Збудники сепсису

- Найбільш частим збудником пізнього сепсису у більшості розвинутих країн світу є коагулазонегативний стафілокок (метицилін-резистентний, його частота може досягати 50%), *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, а також, дуже рідко – *Haemophilus influenzae* типу *b*.

- У менш розвинутих країнах в цілому, домінують грам-негативні мікроорганізми (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella* та ін.).

ВВЕДЕНИЕ

- **Раннее начало**
 - 85% проявляется в течение первых 24 часов
 - 5% в течение 24 - 48 часов
 - Редко в течение 48 часов – 6 суток
- **Основные возбудители:** *B Streptococcus* (GBS), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, и *Listeria monocytogenes*
- **Пути инфицирования:** приобретение микроорганизмов от матери – трансплацентарный путь и во время прохождения через родовые пути
- **Особенности течения:** внутриутробная пневмония

ВВЕДЕНИЕ

- **Позднее начало**
 - Развитие в возрасте от 7 до 90 суток
- **Основные возбудители:** *Staphylococcus aureus*, *E coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, Грибки рода *Candida*, *B Streptococcus*, *Serratia*, *Acinetobacter*, анаэробные м/о и другие
- **Пути инфицирования**
 - кожа, дыхательные пути, слизистые глаз, желудочно-кишечный тракт, пупок
 - Катетеры (внутривенные, мочевые), желудочные зонды, эндотрахеальная трубка и др.
 - Руки персонала
- **Особенности течения:** менингит и/или бактериемия

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Встречается у **2-10/1000** живорожденных;
- Чаще у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) - **1-2/100** родившихся живыми
- У **1/4** всех случаев проявляется как менингит;
- Смертность **10 - 50%** из всех случаев сепсиса;
- Составляет около **13-15%** всех неонатальных смертей;
- У детей с ЭНМТ смертность **в 5 -10 раз** выше чем у доношенных;
- За последние 20 лет **в 10 раз** увеличилась частота грам отрицательного сепсиса у новорожденных и детей;

Чинники ризику раннього сепсису

- Передчасні пологи в терміні менше 35 тижнів гестації
- Позитивні результати скринінгу на СГВ у терміні гестації 35-37 тижнів [A].
- **СГВ бактеріурія у будь-якому терміні гестації**
- **Тривалість розриву плідних оболонок понад 18 годин чи більше перед пологами**
- **Хоріонамніоніт**
- **Температура матері в пологах вище 38°C**
- СГВ захворювання у попередньої дитини
- **Неадекватна антибіотикопрофілактика під час пологів (менше ніж 4 години до народження дитини) і введення цефалоспоринів**
- **Порушення серцевого ритму плода (тахікардія) (більше 1 години) [B]**
- **Забруднення навколоплідних вод меконієм [B]**

За наявності в анамнезі матері будь-якого
із зазначених чинників ризику
необхідно уважно спостерігати
за станом новонародженого
протягом перших 48 годин його життя
(щонайменше 2 рази в день).

Для раннього сепсису новонароджених характерний гострий або блискавичний клінічний перебіг з розвитком пневмонії та поліорганним ураженням.

Чинники ризику пізнього сепсису

- Передчасні пологи у терміні гестації < 35 тижнів
- Відсутність контакту «шкіра до шкіри» з матір'ю та спільного перебування з матір'ю
- Інвазивні процедури
- Використання антибіотиків резерву для лікування новонародженого
- Гіпотермія
- Перинатальна асфіксія, проведення реанімаційних заходів
 - Штучне вигодовування
 - Парентеральне харчування
 - Тривала госпіталізація
 - Відсутність одноразового витратного матеріалу
 - Перевантаження відділення (надмірна кількість новонароджених у відділенні)
 - Недостатнє забезпечення персоналом, апаратурою
 - Недотримання правил миття рук персоналом

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

- Незрелость иммунологических и защитных систем новорожденного;
- Гипоксия плода и ацидоз;
- Гипербилирубинемия;
- Гипотермия;
- Меконий в околоплодных водах;
- Назначение некоторых медикаментов:
 - индометацина, дексаметазона, простагландина E₁, жировой эмульсии и др.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

- Хориоамнионит у матери (увеличение риска $\times 10$);
- Недоношенность ($\times 2-8$);
- Повышение температуры у матери ($> 37,8^{\circ}\text{C}$) во время родов;
- Безводный период > 18 часов ($\times 2-8$);
- Инфекция мочевыводящих путей у матери ($\times 2$);
- Сочетание двух и более факторов увеличивает риск инфицирования новорожденного в 4-8 раз;

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ НОВОРОЖДЕННОМУ

- Проникновение материнской инфекции гематогенным путем внутриутробно (врожденная инфекция);
- Инфицирование во время родов микроорганизмами родовых путей (врожденная инфекция);
- Инфицирование больничной флорой (госпитальная инфекция);
- Заражение домашней флорой (через руки родителей, воздушно-капельным путем и др.);

ПУТИ ПОПАДАНИЯ ИНФЕКЦИИ НОВОРΟЖДЕННОМУ

- Через ЖКТ ребенка;
- Через дыхательные пути;
- Через внутривенные/внутриартериальные катетеры;
- Через операционные раны, дренажные трубки, поврежденную кожу;
- Через мочевые пути;

ГОСПИТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

- 2-25% случаев в отделениях реанимации новорожденных;
- Через руки персонала :
 - путь передачи - непосредственный контакт, воздушно-капельный;
 - наибольшим резервуаром бактерий является ЖКТ ребенка;
- Гнойники на руках персонала;
- Через материнское молоко (*St. aureus*, *Listeria*, *Salmonella*);

ГОСПИТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

- Через медицинское оборудование и предметы быта (особенно - влажные):
 - увлажнители;
 - реанимационное оборудование;
 - ректальные термометры;
 - полотенца, средства обработки рук (щетки, и даже мыло) (!!!);

ГОСПИТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

- Через инфузионные растворы:
 - готовые растворы хранить в холодильнике;
 - готовить на 8-12 часов;
 - Использовать бактериальные фильтры
- Инвазивные процедуры:
 - катетеризация пупочных или других магистральных сосудов
 - Gaupes и др. (1996) указывают на то, что 88% инфекций в отделениях реанимации новорожденных связаны с пупочными или другими центральными катетерами;
 - эндотрахеальная интубация;
- Повреждения кожных покровов (особенно у недоношенных детей);



ГОСПИТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Катетеризация центральных вен и возникновение сепсиса у маловесных (<1500 г) новорожденных детей
(J.E.Grey et al., 1995)

Продолжительность катетеризации центральной вены (дни)	Частота госпитального сепсиса
0-7	5%
8-14	15%
15-21	41%
22>	58%

ПУТИ ЗАРАЖЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

- Окружающая среда;
- Персонал:
 - руки;
 - одежда;
 - микрофлора носоглотки и др.;
- Рабочее место и средства:
 - место хранения инфузионных растворов;
 - тара инфузионных растворов;
 - шприцы, инфузионные удлинители и системы;
 - соединения (!) – трехходовые краники, иглы, вколотые в бутылку или мешок с инфузионным раствором и др.;



Согласно R. Bone, **септический процесс** - динамическое взаимодействие “системного воспалительного ответа” (systemic inflammatory response syndrome - SIRS), определяемого цитокинами TNF, IL1, 6, 8 и др. и “компенсаторного противовоспалительного ответа” (compensatory antiinflammatory response syndrome - CARS), определяемого цитокинами IL 4, 10, 11, 13 и др.

При преобладании SIRS-компонента развиваются кардиоваскулярная компроментация, моно- или полиорганные дисфункции, а CARS – супрессия иммунной системы.

По данным D. Wilkinson (1998), **летальность при сепсисе** у детей при недостаточности одной системы (органу) – 1%, двух – 11%, трех – 50%, четырех и более – 75% и выше.

По данным зарубежных авторов у детей старше месяца сепсис развивается у 21-23% с SIRS инфекционного генеза.

Вывод

неонатальный сепсис, особенно у новорождённых с внутриутробным инфицированием, протекает на фоне нарушенного баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов и угнетения клеточного звена иммунного ответа с преобладанием системного противовоспалительного ответа, что при отсутствии специфической терапии обуславливает более тяжёлое течение сепсиса и неблагоприятный прогноз.

Вывод

повышение иммуносупрессорной активности сыворотки крови не только определяет более раннее начало сепсиса и протекание его по гипозэргическому типу, но и обуславливает более тяжёлое течение полиорганной недостаточности у новорождённых детей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Нет характерных симптомов сепсиса новорожденных! Они определяются этиологией возбудителя, временем инфицирования ребенка и особенностями организма конкретного больного.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Плохо дышит!**
- **Плохо усваивает питание!**
- **Плохо выглядит!**

Prof. Arunas Liubsys

Клінічні симптоми

Неспецифічні клінічні ознаки сепсису:

- порушення загального стану дитини без очевидних причин (дитина виглядає хворою!)
- порушення терморегуляції: *гіпертермія* ($> 38^{\circ} \text{C}$) чи *гіпотермія* ($< 35,5^{\circ} \text{C}$), температурна нестабільність;
- **дихальні розлади**: тахіпное, диспное, апное, стогін на видиху та інші СИМПТОМИ;
- **порушення гемодинаміки**: тахікардія, брадикардія, симптом «білої плями» понад 3 сек, сірий колір шкіри, артеріальна гіпотензія;
- **неврологічні симптоми**: порушення свідомості, пригнічення, м'язева гіпотонія, судоми;
- **порушення з боку травної системи**: відмова від їжі або не засвоєння їжі, зригування, блювота, здуття живота, діарея, гепатоспленомегалія;
- **шкіра і м'які тканини**: блідість, жовтяниця, геморагічні висипання і (або) екзантема, пастозність, склерема.

Пізній сепсис характеризується переважно підгострим перебігом, формуванням вогнищ інфекції, відносно частим розвитком менінгіту, остеомієліту.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

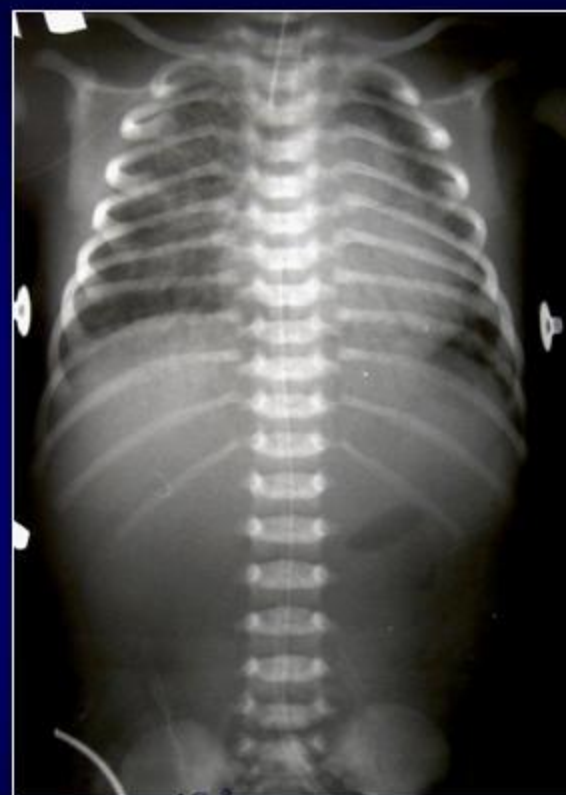
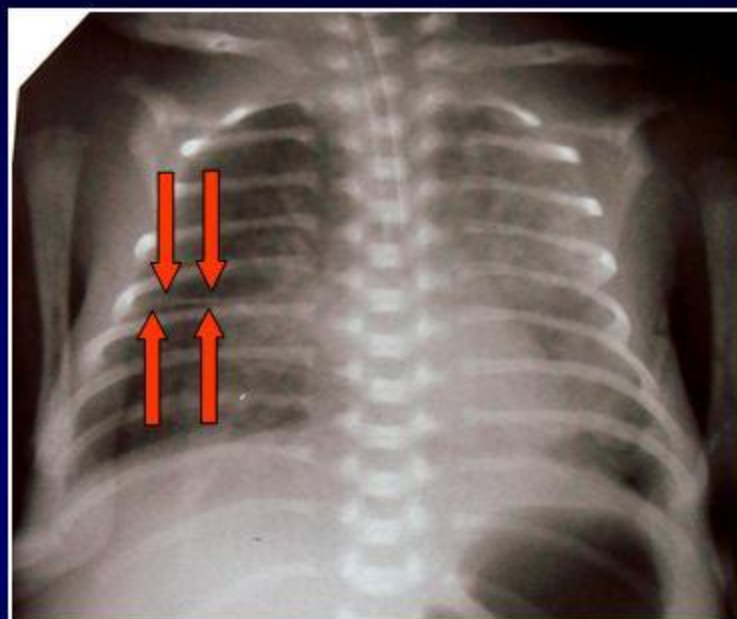
- **Терморегуляция:**
 - нестабильность температуры тела;
 - гипотермия;
 - повышение температуры тела
 - затяжное повышение температуры тела, как правило, является признаком инфекции;
 - при наличии инфекции повышение температуры тела сопровождается и другими симптомами;
 - разница температур кожи и тела более чем на 2°C чаще всего указывает на инфекцию;

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Кожа и подкожная клетчатка:
 - “грязный ребенок”;
 - мраморность, бледность;
 - желтуха;
 - петехии, кровоизлияния;
 - склередема, склерема



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА



- **Дыхательная система:**

- тахипное (особенно у доношенных детей);
- нарушение ритма дыхания;
- «похрюкивание», стоны;
- Частые апноэ (поздний признак);
- диффузные легочные изменения в рентгенограмме;

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Сердечно-сосудистая система:
 - брадикардия/тахикардия;
 - цианоз;
 - нарушения микроциркуляции, симптом «белого пятна» (время кровенаполнения капилляров > 3 сек.);
 - артериальная гипотония (поздний симптом);
 - Выраженные периферические отеки



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Желудочно-кишечный тракт:
 - “не голоден”;
 - замедленная эвакуация пищи из желудка, срыгивание, рвота;
 - жидкий, водянистый стул, следы крови в стуле;
 - вздутый живот;
 - увеличение печени, селезенки;



Врожденная ЦМВ инфекция

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Нервная система:**
 - “необычное поведение”;
 - сонливость, гипотония;
 - угнетение физиологических рефлексов;
 - вздутие большого родничка;
 - судороги;

Клінічна підозра сепсису

- у будь-якої дитини з ознаками порушень функцій кількох органів або систем, особливо, якщо сепсис не можна виключити або інший діагноз не є певним;
- якщо клінічні ознаки захворювання виникають в перші 3 дні життя дитини, слід звертати увагу на чинники ризику у матері. Якщо в анамнезі матері є такі дані на додаток до наявних симптомів у новонародженого, потрібно підозрювати розвиток неонатального сепсису;
- якщо клінічні симптоми захворювання вперше з'являються після 3 дня життя дитини, наявність інфекційних чинників ризику в анамнезі матері не допомагає диференціювати сепсис від інших проблем.
- У випадку відсутності достовірної інформації про особливості перебігу вагітності, пологів і постнатального періоду, слід провести стандартні обстеження

Клінічна підозра на сепсис

**-наявність в анамнезі 1-го або більше чинників ризику і будь-якого клінічного симптому, характерного для сепсису-
є показанням до проведення невідкладного обстеження**

Лабораторні, рентгенологічні та мікробіологічні дослідження

- Жодний з існуючих лабораторних тестів чи їх комбінація не може достатньо надійно підтвердити наявність або відсутність сепсису у новонародженої дитини (максимально можлива прогностична цінність позитивних результатів не перевищує 40%), тому дане захворювання **необхідно діагностувати комплексно, лише з урахуванням клінічних даних і результатів лабораторного та інструментального досліджень.**



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Метаболические нарушения:**
 - гипогликемия или гипергликемия;
 - метаболический ацидоз;
 - гипербилирубинемия
(значительную часть составляет
прямой билирубин);

- Жодний з існуючих лабораторних тестів чи їх комбінація не може достатньо надійно підтвердити наявність або відсутність сепсису у новонародженої дитини (максимально можлива прогностична цінність позитивних результатів не перевищує 40%), тому дане захворювання необхідно діагностувати комплексно, лише з урахуванням клінічних даних і результатів лабораторного та інструментального досліджень.

Бактеріологічне дослідження крові та чутливість м/о до антибіотиків

- у стерильну пробірку набирають не менше 1,0 мл. (згідно з Наказом №234).
- Дослідження має діагностичне значення, якщо проводиться до призначення антибіотиків; на достовірність результату бактеріологічного обстеження новонародженого впливає також призначення антибіотиків матері під час пологів. [А].

Бактеріологічне дослідження крові та чутливість м/о до антибіотиків

- У разі використання катетерів у центральних або периферичних венах необхідно проводити мінімум 2 посіви крові (одночасних) – **з катетера і безпосередньо з периферичної судини за допомогою пункції.**
- Позитивний результат лише однієї з культур в такому випадку може трактуватись як контамінаційний.
- Динаміка бактеріологічного дослідження крові: у разі відсутності позитивної динаміки після 48-72 годин або при погіршенні стану дитини проводять повторне бактеріологічне дослідження.

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Микробиологическое обследование:**
 - посев **крови** при наличии сепсиса в 96% случаев положительный в первые 48 часов и в 98% случаев - в первые 72 часа;
 - нестерильный забор крови – в 0,9-1,3% случаев, при заборе из пупочной вены – в 13-49% случаев;
 - микробиологическая картина может отличаться в зависимости от места забора крови;
 - при подозрении на госпитальный сепсис - одновременный забор крови из двух разных мест;

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Микробиологическое обследование:**
 - посевы с **поверхности кожи** младенца могут указывать на колонизацию родовых путей матери
 - для диагностики сепсиса новорожденных не пригодны
 - бактериоскопия и посев **аспирата трахеи** - для дифференциальной диагностики с РДС;
 - посев **мочи** мало эффективен для диагностики раннего сепсиса, но более информативен для позднего;

**Посіви матеріалу
зі слизових оболонок, шкіри,
шлункового вмісту
не дозволяють
диференціювати інфекцію
від колонізації [В]
тому рутинно не проводяться**

Загальний аналіз крові

- У разі підозри на інфекцію у дитини аналіз призначають двічі, з інтервалом в 12-24 години.
- Результати мають найбільшу діагностичну цінність після 8 год життя.
- **Підрахунок загальної кількості лейкоцитів приносить найменше користі в діагностиці неонатальних інфекцій і в даний час вважається неінформативним. [A].**

Зміни у ЗАК, які свідчать про можливу інфекцію:

- Кількість лейкоцитів <4 чи $>31 \times 10^9/\text{л}$ в перші 3-4 доби життя дитини або $> 20 \times 10^9/\text{л}$ з 4 доби
- Абсолютна кількість незрілих нейтрофілів (АКНН) $> 1,5 \times 10^9$ в мм^3 є підозрілою, а $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ може бути свідченням септичного процесу.
- Після 4 дня АКНН $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ може мати діагностичне значення щодо сепсису (залежно від гестаційного віку і тривалості життя дитини).
- Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) менше 1 750 в мм^3 найбільш специфічний показник

Зміни у ЗАК, які свідчать про можливу інфекцію:

- Кількість тромбоцитів менше $<150\ 000$ чи з тенденцією до зниження. Зниження кількості тромбоцитів є пізньою ознакою, що з`являється наступного дня після появи клінічних симптомів сепсису.
- Співвідношення між кількістю незрілих нейтрофілів і загальною кількістю нейтрофілів (I:T) $> 0,2-0,3$ може бути додатковою прогностичною ознакою септичного процесу (найбільш чутливий показник).
- У капілярній крові зазвичай визначають вищі показники, ніж у венозній.

В першу добу життя такі значення лейкоцитозу можуть викликати занепокоєння: (12 годин життя):

Підрахунок загальної кількості лейкоцитів приносить найменше користі в діагностиці неонатальних інфекцій і в даний час вважається неінформативним. [A].

нейтропенія

- <7200 у доношених чи недоношених новонароджених >1500 грамів,
- <2200 у передчасно народжених <1500 грамів.
- І: Т співвідношення > 0.16-0.20 (для доношених та недоношених водночас).
- Незрілі нейтрофіли >1400 (для доношених та недоношених водночас).
- Більшість обстежень має проводитися протягом перших 24 годин життя.

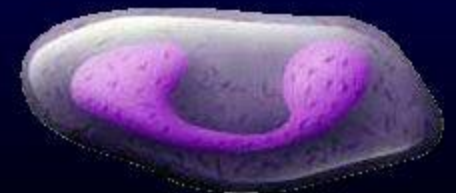
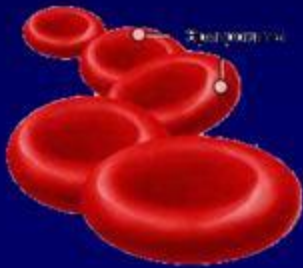
протягом перших 5 днів життя

- У недоношених новонароджених з терміном гестації менше 32 тижнів,
- ?? співвідношення I:T <0.2 має зв'язок з інфекцією у 96%.
- набагато менш чутливі параметри
- Підвищення кількості нейтрофілів у доношених новонароджених >14.400 та у недоношених >12.600,
- а також лейкоцитоз >31.000 у доношених та >21.000 у передчасно народжених немовлят

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Гематология:**

- 50% случаев нормальное к-во лейкоцитов; лейкопения более характерна для недоношенных;
- количественные изменения нейтрофилов - более чувствительный признак (у 75% больных);
- соотношение между молодыми формами и всеми нейтрофилами $> 0.16-0.2$ более - чувствительный показатель сепсиса;
- тромбоцитопения ($< 80\ 000-100\ 000$, поздний признак);



Параметри нейтропенії, нейтрофільного лейкоцитозу та абсолютна кількість незрілих нейтрофілів у доношених та народжених передчасно немовлят з вагою >1500 грамів, вважаються патологічними

	Діагностична оцінка (нейтрофіли/mm³)	Постнатальний вік (години)
Нейтропенія	<1800	0
	<7200	12
	<3600	48
	<1800	60
Нейтрофілія	>6000	0
	>13000	6
	>14400	12
	>13000	18
	>12500	24
	>8600	48
Незрілі нейтрофіли*	>7200	60
	>1100	0
	>1400	12
	>800	60

Параметри нейтрофілії та нейтропенії у
глибоконедоношених новонароджених (<1500 грамів)
вважаються патологічними

	Діагностична оцінка (нейтрофіли/mm³)	Постнатальний вік (години)
Нейтропенія	<500	0
	<2200	18
	<1100	60
	<1100	120
Нейтрофілія	>6000	0
	> 14000	18
	> 8800	60
	> 5600	120

Співвідношення показників незрілих форм нейтрофілів до загальної кількості нейтрофілів (I:T) та постнатального віку дитини (в годинах).

	Діагностична оцінка (нейтрофіли/мм ³)	Постнатальний вік (години)
I:T ratio	>0.16	24
	>0.12	60

Збільшення абсолютної кількості нейтрофілів

- температура матері в пологах (здорові новонароджені)
- застосування окситоцину в пологах (протягом 6 годин або більше)
- ускладнені пологи
- асфіксія в пологах
- синдром меконіальної аспірації
- пневмоторакс
- судоми
- тривалий крик (понад 4 хвилини)
- гіпоглікемія
- гемолітична хвороба новонароджених
- хірургічні втручання

Зменшення абсолютної кількості нейтрофілів

- у новонароджених з перивентрикулярними крововиливами
- гемолітичною хворобою
- матері яких мають гіпертензію

СРБ

- може бути специфічним пізнім маркером інфекції.
- У дитини без клінічних симптомів аналіз крові на СРБ відразу після народження неінформативний (визначають через 12- год і в динаміці, через 24 год).
- Кількісне визначення С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові.
- У разі підозри на інфекцію у дитини СРБ визначається з інтервалом 24 години [А]
 - Підвищеним слід уважати показник >10 мг/л,
 - Два нормальних показники СРБ (< 10 мг/л), визначені з інтервалом в 24 години, свідчать про дуже низьку ймовірність інфекції у новонародженого.
 - За відсутності клінічних чи бактеріологічних даних незначне підвищення рівня СРБ не є показанням для початку антибактеріальної терапії [С]. Однак за станом такої дитини слід уважно спостерігати протягом 48-72 годин.
 - Моніторинг СРБ має використовуватися для оцінки ефективності антибактеріальної терапії, а також для вирішення питання про її припинення у випадку очікуваної, але не підтвердженої інфекції [С].
 - Наприкінці лікувального курсу двічі, через 24 год.

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Биохимический анализ крови:**
 - концентрация С-реактивного белка в крови увеличивается у 50-90% больных сепсисом;
 - обычно это происходит **после 24 ч** от момента инфицирования (распад тканей);
 - необходимо оценивать изменения концентрации в динамике;

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

Биохимический анализ крови :

- Определение **прокальцитонина** плазмы крови:
 - Это пропептид кальцитонина, который вырабатывается С-клетками щитовидной железы;
 - Во время сепсиса прокальцитонин вырабатывают экстратиреоидные ткани - печень, мононуклеарные лейкоциты;
 - Эндотоксины и воспалительные цитокины, которые возникают во время сепсиса, способствуют выработке прокальцитонина;
- У новорожденных мало информативен в первые 24-48 часов жизни, в дальнейшем - один из маркеров системного воспалительного ответа (сепсиса, септического шока)

- **Люмбальна пункція** з наступним проведенням загального аналізу і мікробіологічним дослідженням ліквору (мікроскопія, бактеріоскопія, фарбування за Грамом)

Показання до люмбальної пункції

Підозра на сепсис (переважно у дітей з ДММТ)

Судоми

Підвищення температури тіла

Апноє, брадікардія (ДММТ)

Вибухання або западіння тім"ячка

Зригування, блювота

Позитивна культура крові (переважно у дітей з ДММТ)

Критерії діагнозу бактеріального менінгіту при дослідженні ліквору

- Позитивна культура ліквору (вважається основним). Відсутність позитивного результату бактеріального посіву ліквору при наявності клінічних та лабораторних даних, що свідчать за менінгіт, не виключає захворювання
- Виявлення збудника у мазку методом бактеріоскопії.
- Цитоз: 20 або більше клітин в 1 мм^3 до 7 дня життя
- 10 або більше клітин в 1 мм^3 після 7 дня
- Білок $>1 \text{ г/л}$
- Глюкоза $<40\%$ рівня глюкози в крові

Нормальні показники аналізу ліквору у новонароджених

- Тиск 80-110 мм вод ст.
- Глюкоза
- Недоношені новонароджені кров 55-105%) 1,3-3,47 ммоль/л (коефіцієнт ліквор:
- Доношені новонароджені ліквор:кров 44-128%) 2,42-7,04 ммоль/л (коефіцієнт
- Білок
- Недоношені новонароджені 0,65-1,5 г/л
- Доношені новонароджені 0,2-1,7 г/л
- Лейкоцити
- Недоношені новонароджені 0-25/мм³ (57% нейтрофіли)
- Доношені новонароджені 0-22/ мм³ (61% нейтрофіли)

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Люмбальная пункция:**
 - показана каждому больному с подозрением на менингит (у 20-30% больных с бактериемией развивается менингит);
 - чаще всего мало информативна для диагностики раннего сепсиса
 - цитоз $> 20/3$;
 - белок > 1 г/л;
 - сахар $< 70-80\%$ от концентрации в крови;

Додаткові обстеження (за наявності відповідних показань)

- Рентгенограма органів грудної клітки (при наявності дихальних розладів. Див. Наказ №484)
- Загальний аналіз сечі – всім новонародженим з підозрою на сепсис. Бактеріологічне дослідження сечі (інформативне при пізньому сепсисі) – проводиться при наявності лабораторних і мікроскопічних змін в сечі.
- Визначення кислотно-лужного стану, електролітів (натрій, калій, кальцій) крові, газового складу крові, якщо дитині проводиться ШВЛ щоденно;
- Глюкоза крові: у новонароджених з сепсисом може виявлятися гіперглікемія.
- Біохімічні дослідження: білірубін крові, АСТ, АЛТ, креатинін і сечовина при олігоанурії (діурез менше 1 мл/кг/год).
- Нейросонографія
- УЗД органів черевної порожнини

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Врожденная (ВУИ?) инфекция:**
 - у большинства новорожденных клинические признаки проявляются в первые 4-6 часов;
 - у 90% больных - в первые 12 часов;
 - у 95% больных - в первые 24 часа;
 - нарушение терморегуляции - у 2/3 больных;
 - нарушения дыхания - у 1/2 больных;
 - **надо запомнить**, что проявление одного из симптомов должно указывать на необходимость более тщательного обследования новорожденного, во время которого, чаще всего, обнаруживаются и другие признаки сепсиса;

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

Лабораторные признаки сепсиса новорожденных*

Общее количество нейтрофилов	$< 1,75 \times 10^9/\text{л}$
Количество лейкоцитов	$< 7,5 \times 10^9/\text{л}$ или $> 40 \times 10^9/\text{л}$
Молодые формы/общее количество нейтрофилов	$> 0,2$
Палочкоядерные нейтрофилы	$> 2 \times 10^9/\text{л}$
C - реактивный белок	$> 10 \text{ мг/л}$

*Замечания:

- если есть ≥ 2 признака - инфицирование очень вероятно;
- к-во лейкоцитов может быть нормальным у 1/3 больных с бактериемией; более чувствительными показателями являются индексы нейтрофилов;
- наилучшее время исследования крови - 4ч жизни или 12-24ч жизни;

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Должно начинаться с лечения матери:**
 - Хориоамнионит у матери;
 - Недоношенность;
 - Повышение температуры у матери ($> 37,8^{\circ}\text{C}$) во время родов;
 - Безводный период > 18 часов;
 - Инфекция мочевых путей у матери;
 - Носительство стрептококка группы В во время беременности;
 - Предыдущий ребенок, родившийся со стрептококковой (В) инфекцией;

Критерії діагностики бактеріального сепсису у разі клінічної підозри (ВООЗ, 2003)

- **Дані категорії А**
- Дихальні розлади
- Відсутність або значні порушення самостійного дихання на момент народження (*свідчить більше на користь асфіксії*)
- Апное
- Судоми
- Порушення свідомості
- Порушення температури тіла від народження, резистентні до лікувальних заходів; нестабільна температура тіла після 3 або більше нормальних результатів вимірювань або температура тіла $> 39^{\circ}\text{C}$, не спричинена перегріванням (*свідчить більше на користь сепсису*)
- Швидке і прогресивне погіршення стану (*свідчить більше на користь сепсису*)
- Поява клінічних симптомів після 4 дня життя (*свідчить більше на користь сепсису*)
- Інфекційні чинники в анамнезі матері (дані про внутрішньоматкову інфекцію або фебрильну температуру тіла у будь-який момент від початку пологів упродовж 3 днів, розрив оболонок плода довше 18 год до народження дитини (*свідчить більше на користь сепсису*))
- **Дані категорії Б**
- Летаргія або зниження м'язового тону
- Сонливість або знижена активність
- Блювання (*свідчить більше на користь сепсису*)
- Здуття живота
- Відмова від їжі або погіршення апетиту (*свідчить більше на користь сепсису*)
- Поява клінічних симптомів відразу після народження або на перший день життя (*свідчить більше на користь асфіксії*)
- Тривалі пологи (*свідчить більше на користь сепсису*)
- Порушення вимог інфекційного контролю під час пологів (*свідчить більше на користь сепсису*)
- Ускладнені або утруднені пологи; дистрес плода (*свідчить більше на користь асфіксії*)

У разі клінічної підозри на сепсис

- Якщо вік дитини ≤ 72 год і в анамнезі матері є інфекційні чинники ризику, слід призначати антибіотики, а також лікувати інші розлади (наприклад, дихальні або розлади травлення, тощо).
- Якщо вік дитини > 72 год і в анамнезі матері відсутні інфекційні чинники ризику або клінічні симптоми вперше з'явилися після 3 днів життя (незважаючи на особливості даних анамнезу матері) слід:
 - У випадку наявності у дитини ≥ 2 ознак із зазначених у **категорії А**, АБО ≥ 3 ознак з **категорії Б**, слід призначати антибіотики, а також лікувати інші розлади, які вимагають додаткових втручань.
 - У випадку наявності у дитини 1 з ознак категорії А і 1 категорії Б АБО 2 ознак категорії Б, **не призначати** антибіотики, але лікувати порушення, які вимагають додаткових втручань.

Спостерігати за появою додаткових ознак сепсису, оцінюючи стан дитини що 2 години протягом 12 годин

- Якщо з'являються додаткові ознаки сепсису у будь-який момент протягом періоду спостереження, призначати антибіотики
- Якщо додаткових ознак сепсису протягом періоду спостереження не виявлено, однак початкові симптоми не зникли – спостерігати ще 12 год
- Якщо початкові клінічні ознаки можливого інфекційного процесу зникли або характеризуються позитивною динамікою, оцінювати стан дитини кожні 4 год протягом додаткових 24 год.
- Якщо позитивна динаміка зберігається, немає проблем з вигодовуванням і відсутні інші причини для госпіталізації, виписувати новонародженого додому.

Показання до антибактеріальної терапії:
клінічна підозра на наявність інфекції чи її явні ознаки є показанням до обстеження і негайного початку лікування

- ***Загальні принципи антибактеріальної терапії***
- Обов'язково призначити 2 антибактеріальних препарати довенно, що дозволяє забезпечити достатньо широкий спектр дії на Грам + і Грам - флору, а також протистояти селекції антибіотико-резистентних штамів.
- **АБ препарати мають бути бактерицидними.**
- Використання комбінованої антибактеріальної терапії необхідно проводити з урахуванням сумісності препаратів.
- Не використовувати антибіотики резерву на етапі пологового стаціонару, за винятком випадків підозри на внутрішньолікарняну інфекцію, прогресивного погіршення стану новонародженого й ізольованої чутливості бактеріальної флори до цих антибіотиків.
- Важливо враховувати місцеві епідеміологічні/мікробіологічні дані.
- У випадку призначення антибактеріальної терапії раннього сепсису, показано застосування напівсинтетичних пеніцилінів (ампіцилін), в поєднанні з аміноглікозидами (гентаміцин). Використання чітких доз і кратності введення гентаміцину достовірно знижує ризик можливих токсичних ускладнень.
- Антибіотикотерапія пізнього сепсису у новонароджених має бути ефективною щодо таких збудників, як *Klebsiella*, *Pseudomonas*, стафілококи.

Тактика ведення новонароджених з раннім сепсисом

- Оцінювати стан новонародженого кожні 3 години та робити відповідні позначення у карті інтенсивного спостереження за дитиною.
- Якщо стан дитини не покращується після 72 годин застосування антибіотиків:
- У випадку позитивного результату крові – (в залежності від результатів бак. посіву), змінити антибіотики згідно з результатами посіву і чутливості;
- Якщо неможливо взяти кров на посів або ідентифікувати збудника – змінити ампіцилін на цефотаксим + аміноглікозид протягом 7 днів до появи симптомів покращення
- Після стабілізації стану дитини і появи ознак поліпшення на фоні лікування доцільно розпочати ентеральне годування.
- Після припинення антибактеріальної терапії спостерігати за дитиною в умовах стаціонару протягом мінімум 24 годин.
- Якщо симптоми інфекції з`являються знов:
- Провести повторно обстеження (ЗАК, СРБ, бак. посів та інш.)
- Призначити антибіотики, ефективні щодо збудників пізнього сепсису з урахуванням результатів бактеріологічного дослідження крові

Оцінка ефективності антибіотиків при пізньому сепсісі

- **Оцінка стану дитини через 48 годин від початку антибіотикотерапії.**
- При покращенні - лікування протягом 10-14 днів. Оптимізація антибактеріальної терапії - при отриманні бак.досліджень.

Імунозамісна терапія

- На сьогоднішній день не виявлено достатньо даних в підтримку традиційного використання препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну для профілактики смертності у дітей з підозрою на неонатальну інфекцію або з виявленою пізніше інфекцією. Потенційний ризик використання імуноглобулінів перевищує їх потенційну користь. [A].

Профілактика і лікування кандидозу новонароджених

- **Кандидоз:** інфекційно-запальні захворювання, які викликаються умовно- патогеними збудниками - дріждеподібними грибами роду *Candida*
- найбільш часте ускладнення АБ терапії (частіше нераціональної)
- фактори ризику розвитку кандидозу
 - антенатальне лікування матері цефалоспоринами,
 - кандидоз органів сечовидільної системи матері,
 - цукровий діабет,
 - глибока недоношеність,
 - реанімація в пологовій залі,
 - ШВЛ більше 5 діб,
 - катетеризація центральних судин більше 7 днів,
 - парентеральне харчування,
 - порожнинні оперативні втручання,
 - повторні курси антибактеріальної терапії,
 - кортикостероїдами гормонотерапія).

Профілактика кандидозу показана у разі

- комбінованому застосуванні антибактеріальної терапії (довше 10 днів)
- парентеральному харчуванні більше 7 днів
- проведенні ШВЛ більше 7 днів
- катетеризації центральних судин більше 7 днів
- хірургічних втручаннях
- маса при народженні менше 1500 грамів

Лікування:

- флуконазол 8-12 мг/кг перорально або в/в крапельно 1 раз/добу, протягом 7-14 днів. При неефективності терапії флуконазолом протягом 7-10 днів, і захворюваннях, викликаних резистентними до флуконазолу штамми грибів показано призначення амфотерицину В.
- Режим дозування у глибоконедоношених дітей - 3-6 мг/кг 2 рази на тиждень протягом 6 тижнів.

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Лечение новорожденного ребенка:**
 - антибактериальная терапия;
 - симптоматическое и посиндромное лечение;
 - внутривенные иммуноглобулины;
 - переливание гранулоцитарной массы;
 - заменное переливание крови;
 - введение рекомбинантного человеческого цитокина и/или колонии гранулоцитов-макрофагов стимулирующего фактора;

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Антибиотики:**

- начинать АБ терапию как можно скорее;
- выбор АБ зависит от гест. возраста новорожденного, клинических симптомов и времени проявления инфицирования;
- при подозрении на госпитальную инфекцию выбор АБ терапии обусловлен наиболее часто встречающейся нозокомиальной инфекцией с учетом эпидемиологической ситуации в отделении (в больнице, стационаре, из которого поступает больной);
- сепсис новорожденных надо лечить в/в АБ;



ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Антибиотики – два разных подхода:**
 - использование небольшого количества разных АБ для лечения сепсиса (предотвращение развития штаммов бактерий с большим спектром резистентности к АБ);
 - использование большого спектра АБ для лечения сепсиса (предотвращение развития резистентных к АБ бактерий вообще);

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Антибиотики - общая тактика:**

- при раннем проявлении сепсиса - 2 в/в АБ (обычно, ампициллин + нетромицин) до получения результатов посевов (в ДГБ №1);
- при подозрении на госпитальную инфекцию - 2 в/в АБ широкого спектра действия (против Staph. и грам отрицательной флоры – тиенам + ванкомицин);
- продолжительность лечения: 7-10 дней при сепсисе, 14-21 день при сепсисе с менингитом;
- при выборе АБ и особенно их сочетаний, учитывать токсичность и совместимость;

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **В/в иммуноглобулины**
(Pentaglobin, Sandoglobulin, Gabriglobin, Polygam, Gammagard, Intraglobulin F):
 - улучшают процесс опсонизации;
 - стимулируют процессы фагоцитоза;
 - способствуют активации системы комплемента;
 - помогают продвижению нейтрофилов к антигену;
 - уменьшают токсичность антигенов;
 - нейтрализует вирусы;



ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Заменное переливание крови:**
 - удаляет и «разводит» бактериальные токсины;
 - улучшает гуморальный и клеточный иммунитет;
 - улучшает показатели свертываемости крови;
 - увеличивает количество зрелых форм гранулоцитов;
 - улучшает условия для кислородного транспорта и микроциркуляцию;

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

- **Сердечно-сосудистая система:**
- Поддержание адекватного артериального давления
 - Инфузионная терапия
 - Использование физиологического раствора для восстановления ОЦК не менее эффективно по сравнению с 5% альбумином, но связано с меньшей задержкой жидкости в организме новорожденного ребенка (K.W. So et al., Arch Dis Child., 1997, 76с);
 - Инотропные препараты (дофамин, добутамин, адреналин)
 - Гормоны (гидрокортизон)
 - Волемические препараты (Свежезамороженная плазма)

Лечение и профилактика тяжелых септических осложнений

• Дыхательная система:

- Введение сурфактанта (Куросурф) как можно раньше (бактерицидное действие)
- Сокращение длительности продленной оротрахеальной интубации
- Использование неинвазивных методов респираторной терапии (назальный CPAP)



Інфекційний контроль

- **Важливою умовою вдосконалення інтенсивної допомоги новонародженим є інфекційний контроль. Основні напрямки інфекційного контролю**
 - **правильна обробка (миття) рук медичним персоналом,**
 - **використання предметів догляду за новонародженим одноразового використання,**
 - **мікробіологічний контроль циркулюючих штамів бактерій з вивченням антибіотикограми і чутливості до дезинфектантів,**
 - **раціональна антибактеріальна терапія,**
 - **Залучення матерів до догляду за своїми дітьми**
 - **Ранній початок ентерального годування відповідно до стану дитини**

Клінічні критерії органної недостатності при сепсисі

- **Дихальна недостатність** – тахі-або брадіпноє, ціаноз, показання до респіраторної підтримки – СРАР або ШВЛ
- **Серцево-судинна недостатність** – тахі- або брадікардія, порушення ритму, гіпотензія, збільшення печінки, показання до гемодинамічної підтримки
- **Ниркова недостатність** – олігурія, анурія, набряки
- **Недостатність системи гемостазу** – схильність до спонтанної кровотечі, кровотеча з місць ін’єкцій, тромбози
- **Недостатність органів травного каналу** – зригування, блювота, незасвоєння ентерального харчування, парез кишечника, кишково-шлункова кровотеча, кров в випорожненнях, перфорація органів травного каналу

Клінічні критерії органної недостатності при сепсисі

- **Порушення нервової системи** – пригнічення рефлексів або збудження, судоми, кома
- **Недостатність залоз внутрішньої секреції** – втрата маси тіла, ознаки недостатності наднирників, набряки

Лабораторні критерії поліорганної недостатності при сепсисі

Дихальна недостатність – $paO_2 < 60$ мм рт.ст.,
 $SpO_2 < 90\%$, потреба 60% кисню, респіраторний або змішаний ацидоз

Серцево-судинна недостатність – артеріальна гіпотензія, зменшення серцевого викиду, зменшення фракції викиду на ЕХО-КТ

Ниркова недостатність – збільшення рівні креатиніну та сечовини крові, зниження діурезу, гіперкаліємія, протеїнурія

Печінкова недостатність – підвищення рівня АЛТ, АСТ, синдром холестаза, порушення синтетичної функції печінки

Лабораторні та параклінічні критерії синдрому поліорганної недостатності при сепсисі

- **Система гемостаза** – збільшення протромбінового часу або АЧТЧ, збільшення тромбінового часу, тромбоцитопенія, анемія
- **Кишково-шлунковий тракт** – рентгенологічні ознаки НЕК
- **Нервова система** – ознаки набряку мозку на НСТ, ультразвукові ознаки ішемічного ураження мозку, порушення біоелектричної активності мозку
- **Залози внутрішньої секреції** – гіперглікемія, гіпоглікемія, транзиторне зниження рівня кортизолу, зниження рівнів Т3, Т4, ТТГ в разі шока

- Фактори, що попереджують внутрішньоутробне інфікування плоду

- 1.Слизова пробка в шийці матки

- 2.Бактерицидна активність навколоплідних вод

- 3.Фагоцитарні клітини в стінці шийки матки

- 4.Призначення антибактеріальної терапії вагітній (за показаннями)

- 5.Накладання шва на шийку матки

- Дитина народилась доношеною з масою тіла 3000 г
На 3 день життя її стан різко погіршився, знижена реакція на огляд, м'язова гіпотонія, крик слабкий, температури тіла 38°C, в загальному аналізі крові лейкоцитоз Слід запідозрити
- Транзиторну гіпертермію новонароджених
- Менінгіт
- Ранній неонатальний сепсис

- У новонародженого на третій день життя гепатоспленомегалія, тромбоцитопенія, геморагічний синдром, загальне пригнічення, незасвоєння ентерального харчування. Можливі захворювання
 - Ранній неонатальний сепсис
 - Некротизуючий ентероколіт
 - Фетальний гепатит
 - Геморагічна хвороба новонароджених

- До ознак імовірної інфекції пуповинного залишку НЕ відноситься:
 - Гіперемія
 - набряк
 - Сукровичне виділення
 - Поганий запах
 - Відпадиння пуповинного залишку на 8-10 добу
ЖИТТЯ

- Провідні збудники перинатальних інфекцій
- Бета-гемолітичний стрептокок групи В
- Хламідії, мікоплазми
- Коагулазонегативний стафілокок
- Герпес-віруси
- Синьогнійна паличка

- Збудники нозокоміальних інфекцій у новонароджених
- Цитомегаловірус
- Стафілококи
- Ентеробактерії
- Синьогнійна паличка
- Лістерії

- До клінічних проявів нозокоміального сепсису відносяться
- Дихальні розлади, що прогресують 30
- Незасвоєння ентерального харчування 30
- Гіперглікемія 20
- Оцінка за шалою Апгар менше 5 балів 0
- Погіршення клінічного стану дитини 20

- Характерні клінічні прояви генералізованої герпетичної інфекції
 - Енцефаліт
 - Пневмонія
 - Ураження шкіри, слизових оболонок
 - Інфекційно-токсичний шок
 - Діарея

- Провідні збудники перинатальних вірусних інфекцій
 - Цитомегаловірус
 - Коксакі-віруси
 - Віруси герпесу I, II типу
 - Ротавіруси
 - Вірус гепатиту В
 - Аденовірус

- У дитини з гестаційним віком 32 тижні масою 1800г у віці 10 днів - пригнічення, зростання дихальних розладів, анемія, тромбоцитопенія, здуття живота Найбільш вірогідний діагноз
- Сепсис
- Гіпоглікемія
- Хвороба гіалінових мембран

- Порушення, що НЕ пов'язані з інфікуванням плода в першому триместрі вагітності
 - Вроджені вади розвитку
 - Гідроцефалія
 - Мертвонародження
 - Пізній неонатальний сепсис
 - Самовільне переривання вагітності

- При підозрі на сепсис найбільш важливо провести
- Бактеріологічне дослідження змиву з шкіри
- Бактеріологічне дослідження крові
- Люмбальну пункцію
- Визначення кількості С-реактивного білка
- Клінічний аналіз крові, визначення нейтрофільного
- індексу

- Тріада симптомів: гідроцефалія, внутрішньочерепні кальцифікати і хоріоретиніт виявляються при інфекції, що зумовлена
 - Вірусом Коксакі В
 - Токсоплазмами
 - Вірусом краснухи
 - Вірусом грипу

- Акушерські фактори, що підвищують ризик менінгіту у новонароджених
 - Гостра урогенітальна інфекція в пологах₀
 - Хоріонамніоніт
 - Дискоординація пологової діяльності

- Дитина народилась від термінових пологів з масою 2650 г На другий день життя її стан різко погіршився, важке пригнічення ЦНС, гіпотонія, гепатоспленомегалія, незасвоєння ентерального харчування. Слід запідозрити
 - Аномалію розвитку
 - Внутрішньочерепний крововилив
 - Розвиток перинатальної інфекції

- У дитини на 5 день життя в крові рівень білірубіну 300 мкіль/л, з них прямий 80 мкіль/л Це НЕ МОЖЕ бути зумовлено
 - Цитомегаловірусною інфекцією
 - Вірусним гепатитом
 - Синдромом згущення жовчі
 - Гемолізом внаслідок дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази