

INFECȚIILE BACTERIENE ALE NOU-NĂSCUTULUI (sepsis-ul neonatal)

Prof. Dr. V. Popescu

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, București*

REZUMAT

Infecțiile bacteriene neonatale (sepsis-ul neonatal), în prezent cu o incidență scăzută, au însă un risc crescut, în special la nou-născutul prematur. Deși incidența celei mai comune etiologii – streptococul grup B – a fost redusă prin strategiile profilactice, sepsis-ul neonatal nu înseamnă că a fost eradicat, fapt care impune o vigoare crescută pentru stabilirea precoce a diagnosticului. Acuratețea diagnosticului este dificil de realizat datorită semnelor și simptomelor care frecvent sunt greu de diferențiat de alte cauze de detresă neonatală, iar testele definitive de diagnostic nu sunt întotdeauna disponibile. Lucrarea trece în revistă etiologia, epidemiologia, patogenia, diagnosticul (anamneză, examen clinic, examene paraclinice), managementul nou-născutului cu suspiciune de sepsis (nou-născuții cu semne și simptome posibile de sepsis; nou-născuții asimptomatici cu unul sau mai mulți factori de risc), tratamentul (antibiotice – în raport cu etiologia infecției bacteriene –, îngrijiri suportive și monitorizare), măsuri preventive (prevenirea infecțiilor materno-fetale, prevenirea infecțiilor secundare).

Cuvinte cheie: Infecțiile bacteriene; sepsis; diagnostic; tratament; prevenție; nou-născut

ABSTRACT

Bacterial infections in the neonate (neonatal sepsis)

Perinatal acquired bacterial neonatal sepsis is a low-incidence, high risk diseases. Although incidence of the most common etiology, group B Streptococcus, has been reduced by prophylactic strategies, neonatal sepsis has not been eradicated, and vigilance must remain high. Accurate diagnosis is difficult: signs and symptoms are hard to distinguish from other causes of neonatal distress, and definitive diagnostic tests are not available. The clinician must make a judgment call, considering the perinatal history, the constellation of signs and symptoms, and the results of existing diagnostic tests, before neonatal sepsis can be diagnosed or excluded. With diagnosis, knowledge of the specific disease states and clinical algorithms for management aid in formulating a plan of treatment with antimicrobial agents and supportive care.

Key words: Bacterial infection; diagnosis; treatment; newborn

I. DATE GENERALE ASUPRA PATOLOGIEI BACTERIENE A NOU-NĂSCUTULUI

Infecția bacteriană se întâlnește la 1 nou-născut din 500-1000; este de 3-10 ori mai frecventă la prematur. Gravitatea infecțiilor bacteriene neonatale se traduce prin mortalitate crescută (5-15%) și frecvența crescută a sechelelor întâlnite în formele severe.

1. Etiologie

Microbiologia infecțiilor în cursul perioadei neonatale cuprinde un spectru unic de microorganisme care survine datorită expunerii fătului la flora maternă recto-vaginală în cursul travaliului și expulziei (infecție ascendentă), ocazional prin pasajul transplacentar al bacteriei în cazul unei bacteriemii materne și prin interacțiunea bacteriei cu sistemul imun imatur neonatal.

Septicemia câștigată perinatal în primele 3-5 zile de viață este cel mai frecvent determinată de grupul B de streptococi (aproximativ 50%), urmat ca frecvență de *Escherichia coli* (20%), stafilococul coagulopozitiv sau negativ (27%), alți agenți bacterieni enterici gram negativi (7%), alți streptococi (3%) și variați

anaerobi (Sinha și colab, 2003). *Hemophilus influenzae* a fost, de asemenea, raportat. Aceste infecții sunt realizate, în cea mai mare parte, direct, pe calea ascendentă a infecției. *Listeria monocytogenes*, datorită produselor alimentare contaminate, este izolată sporadic și ocazional, în formele epidemice cu sursă punctuală (cite de Balabriga în unele zone din Spania). *Listeria* determină un sindrom septic sau pseudo-gripal (*flulike*) la mamă și este transmisă pe cale transplacentară la făt. Privitor la o posibilă creștere a infecțiilor neonatale cu bacterii non-GBS (streptococ grup B) o serie de autori (Sinha și colab, 2003; Stoll și colab, 2002) atrag atenția că în prezent datorită profilaxiei materne pentru GBS, infecția cu debut precoce, la naștere, cu această bacterie nu mai este întâlnită frecvent la nou-născutul la termen, deși această situație nu este valabilă în ce privește nou-născutul prematur.

2. Epidemiologie. Patogenie

Se disting două modalități de infecție bacteriană neonatală: infecția materno-fetală și infecția postnatală.

Infecția materno-fetală. În acest caz infecția se transmite de la mamă la copil, anterior sau în cursul nașterii. Infecția implică: prezența agentului patogen

în cauză la mamă; transmiterea germeului patogen la făt; afectarea fătului.

Prezența agentului patogen la mamă. Se disting două situații, după cum mama prezintă infecție sau este doar purtătoare („colonizată“). Infecția mamei este un factor de risc important al infecției fătului, cu toate că infecția maternă nu se complică cu infecție totală decât într-o proporție redusă de cazuri.

Tipul infecției materne este variabil; se disting trei aspecte esențiale: infecția urinară (mai ales dacă nu este tratată sau dacă tratamentul este inadecvat); infecția genitală (cervico-vaginită sau endometrită); septicemia (mai rar) (Perelman R, Delepin N, 1985). S-a demonstrat că riscul de infecție neonatală este crescut, dacă mama prezintă în momentul nașterii febră, chiar dacă nici un focar infecțios precis nu poate fi identificat.

Cel mai frecvent totuși infecția fătului este datorată germenilor ce „colonizează“ mama, fără să o infecteze. Cele mai multe bacterii (coci și bacili gram-pozitivi) ce constituie flora cervico-vaginală saprofită pot fi patogeni pentru făt. Începând din prima treime a sarcinii, numărul speciilor bacteriene saprofite diminuează, în particular anaerobii; odată cu debutul travaliului, incidența anaerobilor crește. Germenii saprofiti sunt foarte diverși și în mare parte potențial periculoși pentru făt, cu toate că infecția fetală este în general monomicrobiană. Nu se cunosc rațiunile pentru care un germen saprofit mai mult decât alt germen, tot saprofit, infectează fătul.

Frecvența infecției și „colonizarea“ maternă pare mai mare în mediile economic defavorizate (legat de redușă supraveghere și de îngrijirile prenatale insuficiente), fapt ce explică cea mai mare frecvență a infecției materno-fetale în aceste grupuri socio-economice.

Transmiterea agentului patogen de la mamă la făt. Infecția fetală poate surveni *in utero* sau în momentul expulziei (Perelman R, Delepin N, 1985).

• **Infecția fetală *in utero*** poate fi schematizată astfel:

Germenii patogeni ce infectează fătul pornesc fie din sângele matern (mama prezintă septicemie sau bacteriemie), fie din căile genitale materne (mama prezintă sau nu o infecție genitală). Infecția afectează fătul fie pe cale hematogenă transplacentară (direct sau prin intermediul unui focar transplacentar), fie pe cale amniotică (germenii aduși de sângele matern sau, mai frecvent, germeni ce vin din căile genitale materne determină un focar placentar al plăcii coriale).

- Când fătul este afectat pe cale hematogenă transplacentară, germeni trec în vena ombilicală apoi în circulația generală, determinând o bacteriemie fetală. După data când a survenit bacteriemia se realizează: avort, moarte fetală, naș-

terea unui copil, frecvent prematur, ce prezintă septicemie sau infecție localizată.

- Când fătul este afectat pe cale amniotică, bacteriile pot fi inhalate și/sau înghițite. Se produce o „colonizare“ a căilor respiratorii (nazofaringe, faringe, urechea medie, arborele traheobronșic, alveole) și/sau digestive, ce pot fi la originea unei infecții locale sau punctul de plecare al unei diseminări hematogene; la naștere, agentul patogen este găsit în prelevatele periferice, meconiu. Mulți din nou-născuți sunt „colonizați“, puțini sunt infectați.
- **Infecția fetală „*per partum*“** (în momentul pasajului prin filiera genitală, în cursul nașterii) este o modalitate de infecție fetală frecventă.
 - Germeni patogeni ce infectează fătul provin din căile genitale ale mamei (mama prezentând sau nu o infecție genitală). Este vorba în special de *streptococi grup B*, *E. coli*, *gonococ*, *Chlamydia trachomatis*.
 - Deși „colonizarea“ cutaneo-mucoasă a fătului prin saprofitii din vagin este fiziologică, se produce o inhalare patologică a secrețiilor vaginale, cu „colonizarea“ căilor respiratorii; o astfel de inhalatie este favorizată de travaliul prelungit și de dificultățile expulziei.
 - Această „colonizare“ poate fi la originea unei infecții respiratorii sau unei „diseminări“ bacteriene la distanță.

Infecția fătului. Pune două probleme:

- *Prima problemă* este cea a unicității germeului patogen, care este obișnuită; infecțiile polimicrobiene sunt mai puțin frecvente, dar nu excepționale.

Unicitatea agentului patogen cauzal se explică ușor dacă mama prezintă o infecție cu același germen: infecția maternă atinge fătul în cadrul unei bacteriemii materne (cu punct de plecare de obicei o infecție urinară maternă) sau datorită unei infecții genitale [la originea unei infecții amniotice (corio-amniotite) *ante partum* sau unei inhalatii *per partum* a secrețiilor vaginale infectate].

Unicitatea agentului patogen cauzal se explică, din contră, dificil, în condițiile în care mama este numai „colonizată“, deoarece numeroase bacterii „colonizează“ vaginul și tubul digestiv.

- *A doua problemă* este aceea a *treierii de la „colonizarea“ fătului* (frecventă) la *infecția fetală* (mult mai rară). Siegel și McCracken (1980) citează că la vârsta de 72 de ore, 50-75% din copiii născuți din mame „colonizate“ cu streptococ B sunt și ei „colonizați“ cu un streptococ B de același serotip, dar numai unul

din 50-100 nou-născuți „colonizați“ prezintă infecție. Date similare privind „colonizarea“ și infecția au fost raportate pentru *E. coli K₁*, sușa de *E. coli* cea mai frecventă în cauză în infecțiile neonatale. Din contră portajul asimptomatic de *Listeria monocytogenes* este rară (Siegel și McCracken, 1981).

Infecția ar putea fi datorită unui agent patogen, în particular virulent, în timp ce germeul de aceeași natură ce s-ar limita la „colonizarea“ nou-născutului ar fi puțin virulent. Astfel, capacitatea pe care o au bacteriile de a invada sângele și meningele ar fi legată în parte de prezența unor antigene de suprafață, ce ar acționa ca factori de virulență: antigenul K₁ pentru *E. coli*, antigenul B_{III} pentru streptococul B, antigenul IVb pentru *Listeria monocytogenes*.

În survenirea infecției intervin și o serie de factori ce se regăsesc mai frecvent la nou-născuții infectați decât la cei „colonizați“. Aceștia sunt: ruperea prematură a membranelor, corio-amniotita, prematuritatea, hipotrofia placentară, deficitul în anticorpi materni față de germeni cauzali, absența alimentației naturale [laptele matern aduce IgM și IgA secretorii (cu acțiune asupra *E. coli* și germeni patogeni) și alți agenți anti-infecțioși ca proteinele purtătoare de fier, macrofagele și limfocitele].

Infecția secundară postnatală. Se constată la 2-5% din nou-născuții spitalizați și la 15% din nou-născuții spitalizați peste 48 de ore într-o unitate de terapie intensivă. Recunoaște două mecanisme: perturbarea ecosistemului microbial și contaminarea iatrogenă.

Perturbarea ecosistemului microbial. În mod normal „colonizarea“ microbială a nou-născutului debutează de la naștere (în cursul pasajului fătului prin col și vagin) și se continuă în primele zile. Flora microbială este esențial de origine maternă; este constituită din saprofiti, care se implantează în căile aeriene superioare (regiunea anterioară a nasului, rinofaringele, faringele: este vorba mai ales de streptococul grup B și de coliformi), la nivelul pielii (stafilococii alb și auriu, streptococul viridans, anaerobii) și tubul digestiv (colibacilii și alți bacili gram-negativi, enterococi...). Flora saprofită normală protejează contra implantării germeilor patogeni.

Antibioticele cu spectru larg, distrugând flora saprofită normală, pot permite unui germen rezistent să prolifereze cvasiexclusiv și să fie la originea unei infecții.

Contaminarea iatrogenă (nosocomială). Originea contaminării este variabilă: mama, personalul infirmier (transmiterea germeilor purtați în general pe mâini, în particular sub unghii), alți nou-născuți; materialele nesterile (seringi, ace, catetere, sonde digestive sau de intubație, electrozi...), soluțiile contaminate din nebulizatoarele de oxigen, umidificatoarele de cameră și soluțiile pentru baie nou-născutului.

La originea unor infecții severe la nou-născut – îndeosebi la prematur sau la nou-născutul traumatizat la naștere – stau tehnicile invazive de susținere a funcției respiratorii (intubarea, protezarea ventilatorie, ș.a.), cateterizarea venei ombilicale și arterei ombilicale pentru monitorizarea funcțiilor vitale sau instalarea de perfuzii endovenoză; de asemenea alimentația parenterală este asociată cu un risc crescut de infecție.

Căile de pătrundere a germeilor sunt diverse, în funcție de originea contaminării: aeriană, digestivă, cutanată (în special după monitorizarea fetală, circumcizie), vasculară.

Se notează o serie de caracteristici ale contaminării iatrogene: este, în special, frecventă în mediul spitalicesc, în primul rând în unitățile de terapie intensivă; afectează frecvent prematurii, datorită unei apărări reduse față de infecție, legată de imaturitatea imunitară; este frecvent gravă, cu germeni rezistenți, selecționați prin terapia cu antibiotice, administrate în unitățile de terapie intensivă.

II. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de infecție se bazează pe: datele clinice, datele anamnestice (condițiile de survenire a infecției) și datele paraclinice (Perelman R, Delpine N, 1985).

1. Datele clinice

Datele clinice sunt cele care atrag atenția: ele nu au nici o specificitate; gruparea lor este mai mult sau mai puțin evocatoare, după natura și numărul lor.

a. **Tulburări nesistematizate.** Natura lor și/sau apariția lor recentă la un nou-născut până atunci sănătos au o valoare de orientare.

- **Tulburări ale reglării termice:** hipertermie sau hipotermie.
- **Tulburări de comportament:** refuzul de a bea; vărsături (când este forțat); somnolența sau iritabilitatea (tremurături ale membrelor, spontan sau la cea mai ușoară excitație senzitivă sau senzorială); geamăt.
- **Tulburări cutanate:** prezența unei purpuri peteșiale sau, uneori, echimotice; erupție maculoasă, pustuloasă, bule; icter precoce (înainte de 24 de ore); sclerem; abces al părților moi (rar); cianoză periferică (tradusă prin alungirea timpului de recolorare peste 3 secunde).

b. **Tulburări sistematizate.** Se notează:

- **Tulburări respiratorii.** Ele sunt frecvente, divers asociate. Poate fi vorba de o detresă respiratorie cu tahipnee, tiraj, bătăi ale aripilor nasului, geamăt expirator și cianoză.
- **Tulburări circulatorii.** Sunt, de asemenea, frecvente, adesea asociate la tulburările respiratorii.

Se poate observa un colaps periferic (paloare cutanată și marmorare a tegumentelor, alungirea timpului de recolorare, tahicardie, hipotensiune). Poate exista numai o tahicardie sau o tensiune arterială ușor scăzută.

- *Tulburări digestive și abdominale.* Pe lângă anorexie, nou-născutul poate prezenta vărsături spontane, diaree, reziduri gastrice. Icterul poate traduce, cel puțin în parte, afectarea hepatică (ca martor bilirubinemia conjugată anormală). Frecvent se notează hepatomegalie și/sau splenomegalie; balonarea abdominală se întâlnește frecvent.
- *Tulburări neurologice.* Pe lângă apatie sau iritabilitate se pot constata: crize convulsive generalizate sau localizate; bombarea fontaneli anterioră; mișcări anormale ale globilor oculari; hipotonie sau hipertonie; dispariția reflexelor arhaice, hemiplegie.
- *Tulburări osteoarticulare.* O afectare osoasă și/sau articulară al căror aspect clinic și radiologic este compatibilă cu o infecție este de mare valoare.

2. Date anamnestice: condiții de survenire a infecției

Identificarea unor „factori de risc“ poate susține diagnosticul, suspectat clinic (Perelman R, Delpine, 1985).

Infecția maternă constituie un factor de risc major, dar este inconstantă. Orice infecție maternă trebuie să constituie un avertisment.

Nașterea prematură constituie, de asemenea, un factor favorizant al infecției fetale.

Ca factori de risc importanți mai trebuie reținuți: *ruperea prematură a membranelor; ruperea pungii apelor cu mai mult de 24 de ore sau chiar numai cu 12 ore; folosirea de electrozi pe scalp in utero; introducerea unui cateter în cavitatea amniotică.* Se consideră, de asemenea, ca semne de suspiciune de infecție fetală: *lichidul amniotic modificat* (uneori meconial) și mai ales mirosul fetid al lichidului amniotic și/sau al nou-născutului; concentrația crescută a polinuclearelor și prezența de colonii bacteriene decelate prin colorația gram în lichidul amniotic; *suferința fetală acută*; stare nesatisfăcătoare la naștere („nou-născut ce nu evoluează bine“), fără o cauză obstetricală.

Legat de copil se rețin ca factori de risc după naștere: *multiplele manipulări ale nou-născutului* (prelevări, injecții, cateterizări...); *prezența unei infecții caracteristice la alți copii din secția de nou-născuți.*

3. Date paraclinice

Datele paraclinice au o deosebită importanță practică (Perelman R, Delepine, 1985).

- *Hemograma.* În favoarea unei infecții pledează: leucopenia (număr de leucocite sub 4.000/mm³); hiperleucocitoza (număr de leucocite peste 30.000-35.000/mm³); neutropenia marcată (polimorfonucleare neutrofile sub 1.500/mm³, cu limite între 2.500-1.000/mm³); mielema (prezența de mielocite, metamielocite); raportul neutrofile imature/totalul neutrofilelor în primele 24 de ore de viață peste 0,16; prezența de granulații toxice și/sau vacuole în neutrofile; trombocitopenia (număr de trombocite sub 100.000/mm³ până în ziua a 9-a de viață și sub 150.000/mm³ peste ziua a 10-a de viață); anemia (cu mecanism complex) este puțin frecventă, tardivă și nespecifică.
- *Hemostaza.* Tulburările hemostazei, interpretate în funcție de aspectul normal întâlnit la prematur și nou-născutul la termen, traduc: fie o afectare hepatică (deficit al factorilor vitamino-K dependenți), fie o coagulare intravasculară diseminată (scăderea fibrinogenului și altor proteine ale coagulării: factorii V și VIII în special, trombocitopenie, concentrația crescută a produșilor de degradare a fibrinei în plasmă).
- *Reacții de fază acută* (proteine de inflamație). Se notează: fibrinogenul crescut (peste 3,5-4 g/l), proteina C reactivă (peste 15 mg/l în primele 12 ore de viață și peste 18 mg/l după 12 ore de viață), orosomuroidul (concentrația peste 0,18 g/l în prima zi de viață, ce crește rapid la cifre de 0,52 g/l în ziua a 5-a de viață).
- *Ca anomalii biochimice* nespecifice întâlnite în infecțiile bacteriene neonatale se mai citează: hipoglicemia, hipocalcemia, acidoza metabolică. Aceste anomalii pot să aibă numeroase alte cauze; aceste anomalii au totuși meritul de a atrage atenția, permițând astfel cercetarea sistematică a infecției.
- *Date bacteriologice. Evidențierea agentului patogen.* Agentul patogen trebuie să fie cercetat înainte de instituirea tratamentului cu antibiotice. Prelevările periferice sunt cele mai ușoare; ele trebuie efectuate la orice nou-născut rezultat dintr-o sarcină cu risc crescut și la cea mai mică suspiciune de infecție. Prelevările de probe bacteriologice trebuie efectuate în primele 6 ore (maximum 12 ore) de viață, datorită „colonizării“ rapide a nou-născutului cu agenți bacterieni din mediul înconjurător. Sediile de prelevare sunt axul aero-digestiv (nasul, faringele, lichidul gastric, anusul sau meconiul) și epitelul „de acoperire“ cutaneo-mucos de la nivelul urechilor, ochilor, axilelor și ombilicului. Produsele prelevate vor fi examinate direct (etalare pe lamă și colorație gram) sau prin culturi. Se consideră că examenul este pozitiv dacă se evidențiază prezența de polinucleare numeroase, alterate sau nu, și mai ales în situația în care se constată un singur germen

în cel puțin 3-4 prelevări; *pozitivitatea examenului traduce „colonizarea“ nou-născutului cu risc mare de infecție, dar nu afirmă infecția.* Flora polimicrobiană nu este semnificativă; absența germenilor la nou-născutul unei mame tratate cu antibiotice nu elimină infecția.

Prelevările centrale sunt indicate în situația în care aspectul clinic și/sau condițiile de survenire suspectează o infecție. Hemocultura, urocultura și examenul citobacteriologic și chimic al LCR vor fi efectuate în toate situațiile în care se suspectează o infecție sistemică. Identificarea unui singur agent patogen în sânge și/sau LCR afirmă infecția; în urină concentrația germenilor trebuie să fie peste 100.000/ml.

Trebuie subliniat că și alte prelevări sunt de luat în considerare. Lichidul amniotic poate fi prelevat imediat, la ruperea membranelor sau prin amniocenteză. Placenta, cordonul ombilical, membranele pot fi de asemenea sediul unor prelevări și al unor examene histopatologice. Focare infecțioase, cum ar fi pustulele cutanate, abcese ale părților moi, revărsatele pleurale sau articulare vor fi puncționate în vederea investigațiilor bacteriologice.

- *Identificarea antigenelor bacteriene solubile.* Antigenele bacteriene capsulare polizaharidice pot fi cercetate în serul sanguin, LCR, urină prin contra-immuno-electroforeză sau alte tehnici ce dau rezultate rapide (testul de aglutinare specifică a particulelor de latex acoperite cu anticorpi specifici). Se efectuează cercetarea sistemică a antigenelor streptococului B, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli K1*, *Hemophilus influenzae*, meningococ, pneumococ, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*. Identificarea antigenelor bacteriene este frecventă (în 65-90% în infecțiile cu streptococ B confirmate bacteriologic, în 70% în meningitele cu *E.coli*); se realizează un diagnostic rapid. Identificarea antigenelor solubile nu este împiedicată de o antibioterapie prealabilă. Prezența antigenelor solubile nu constituie o probă absolută de infecție, deoarece ele pot traduce doar o „colonizare”; în același timp absența lor nu elimină infecția.
- *Teste suplimentare pentru diagnosticul sepsis-ului neonatal.* Acestea sunt prezentate în tabelul 1.
- Numărul de leucocite și indicii ANC și I/T
Numărul de leucocite (WBC = *White blood count*), numărul absolut de neutrofile (ANC = *absolute neutrophil count*) și indicele I/T (raportul: neutrofile imature/numărul total de neutrofile) sunt teste valoroase pentru diagnosticul de septicemie neonatală; informațiile oferite de aceste teste sunt utile în strategiile de diagnostic și tratament ale sepsis-ului neonatal (tabelul 2).

Tabelul 1

Teste suplimentare/auxiliare pentru diagnosticul infecțiilor bacteriene/sepsis-ului neonatal (După Gordes JS, 2004).

Numărul de leucocite și formula leucocitară
Proteina C-reactivă (PCR)
VSH
Endotoxin
Haptoglobina
Colorația cu <i>acridin orange</i>
Fibronectina
Testul NBT (<i>nitro blue tetrazolium test</i>)
Orosomuroid
<i>Soluble interleukin (SIL)-2 receptor</i>
Complexul elastaza alfa-1-inhibitor proteinaza
Interleukina 6
C ₃ d
Neutrophil CD ₁ 1b
<i>Granulocyte-colony stimulating factor (CSF)</i>
Procalcitonin
<i>Bacterial polymerase chain reaction (PCR)</i>
Inter-alpha-inhibitor proteins
Interleukina 8
<i>TNF-α (Tumor necrosis factor-α)</i>

Tabelul 2

Valori (niveluri) ale numărului leucocitelor la vârsta de 4 ore (După Gordes JS, 2004)

	Media	± DS	10%-90% nivel
Leucocite totale (x10 ⁹ /L)	24,06	6,11	16,20-31,50
ANC (x10 ⁹ /L)	15,62	4,69	9,50-21,50
I/T ratio	0,16	0,10	0,05-0,27

După: Schelonka RL et al – Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr*, 1994, 125, 603-606.
Abrevieri: ANC = *absolute neutrophil count* sau numărul absolut de neutrofile
I/T ratio = *immature/total ratio* sau numărul de leucocite imature/numărul total de leucocite

Valoarea predictivă a testelor ANC, I/T și a valorilor PCR și a numărului total de leucocite [sensibilitate (%), specificitate (%), valoarea predictivă pozitivă (%) și valoarea predictivă negativă (%)] sunt prezentate în tabelul 3.

Screening-ul sepsis-ului neonatal se poate stabili prin utilizarea numărului absolut al neutrofilelor, numărul total de leucocite, raportul I/T ($\geq 0,20$ sau $\geq 0,40$), reacția PCR (≥ 1 mg/dl sau ≥ 5 mg/dl) (tabelul 4).

III. MANAGEMENTUL NOU-NĂSCUTULUI CU SUSPICIUNE DE SEPSIS

Scopul primar al strategiei managementului nou-născutului cu suspiciune de sepsis constă pe de o parte în identificarea și tratamentul tuturor nou-născuților cu sepsis și pe de altă parte de a limita durata terapiei la nou-născuții care sunt rapid identificați că nu sunt infectați.

1. Nou-născuții cu semne și simptome posibile de sepsis

Analiza clinică a constelației semnelor și simptomelor și trecerea în revistă a istoricului perinatal al pacienților sunt utilizate pentru a determina la care nou-născuți trebuie să li se instituie imediat o terapie

Tabelul 3

Valori predictive ale testelor de diagnostic auxiliare/suplimentare (După Gerdes JS, 2004)

	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Valoare predictivă pozitivă (%)	Valoare predictivă negativă (%)
ANC 1750 / mm ³ (*)	38-96	61-92	20-77	96-99
ANC 10% (< 5580/mm ³) (**)	48	73	4	98
I/T 0,2 (***)	90-110	30-78	11-51	99-100
I/T 0,25 (**)	45	84	6	98
I/T 0,3 (**)	35	89	7	98
PCR > 1,0 mg/dl	70-93	78-94	7-43	97-99,5
WBC 5000 mm ³	100	83	27	100
I/T 0,2 și PCR > 1,0 mg/ dl (****) (screening + dacă 2/3 sunt anormale)				

*Polin, 2003, 143(1), 3-4; ** Escobar și colab, 2000, 106(2), 256-263; ***Gerdes, 1991, 18(2), 361-381; ****Gerdes și Polin, 1987, 6, 443-446.

Tabelul 4

Screening-ul în sepsis-ul neonatal (screening pozitiv ≥ 2 puncte)(După Gerdes JS, 2004)

Test	Valoarea (puncte)
Numărul absolut al neutrofilelor < 1750/mm ³	1 punct
Numărul de leucocite totale < 7500/mm ³ sau > 40.000/ mm ³	1 punct
Raportul neutrofile imature/numărul total de neutrofile 0,20	2 puncte
Raportul neutrofile imature/numărul total de neutrofile 0,40	1 punct
PCR + (1 mg/ dl)	2 puncte
PCR + (5 mg/ dl)	1 punct

cu antibiotice pentru o septicemie simptomatică și la care nou-născuți să li se efectueze o monitorizare printr-un *screening* al sepsis-ului.

Prezența de semne și simptome clinice de sepsis impune instituirea unei terapii adecvate, după ce în prealabil s-a efectuat o hemocultură, o radiografie toracică (în cazul unui tablou de detresă respiratorie), o puncție lombară (dacă sunt prezente simptome meningeale); o serie de teste *screening* (numărul de leucocite, indicele I/T, PCR) sunt recomandate, nu neapărat necesare pentru a decide inițierea unui tratament, dar

ca un „ajutor“ pentru întreruperea tratamentului dacă *screening*-ul este negativ. Deși simptomele inițiale au importanță în judecata clinică, clinicianul poate schimba desemnarea pacientului ca „asimptomatic“ dacă simptomele inițiale se rezolvă în 12-24 de ore sau dacă simptomele inițiale sunt concordante cu un diagnostic *ferm*/hotărât de o manifestare neinfecțioasă, cum ar fi de exemplu tahipneea tranzitorie a nou-născutului sau o boală congenitală de cord (figura 1).

2. Nou-născuții asimptomatici cu unul sau mai mulți factori de risc

Tratamentul recomandat nou-născuților la termen asimptomatici și al celor apropiați de termen (≥ 35 săptămâni de gestație) cu unul sau mai mulți factori de risc de sepsis este prezentat în figura 2.

Vasta majoritate a nou-născuților asimptomatici cu factori de risc sunt urmăriți după un protocol de *screening* (numărul de leucocite și PCR la 12-24 de ore de viață) în salonul de nou-născuți normali. Excepție fac nou-născuții asimptomatici dar cu multipli factori de risc, cel mai notabil nou-născuții mamelor colonizate cu streptococ grup B și cu corioamniotită; aceștia

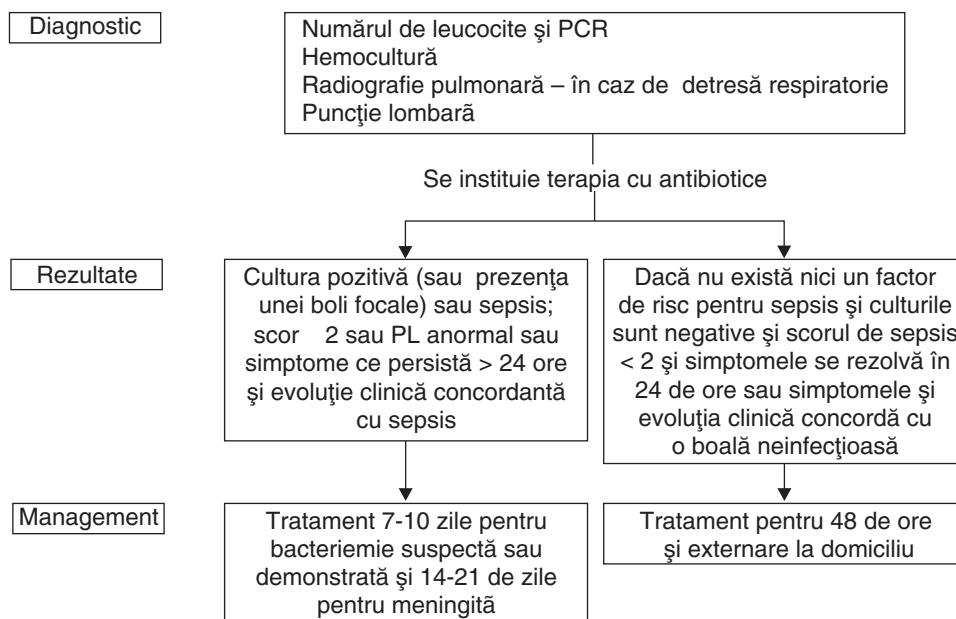


Figura 1
Nou-născuți cu simptome de septicemie și nou-născuți ai mamelor cu corioamniotită (După Gerdes JS, 2004)

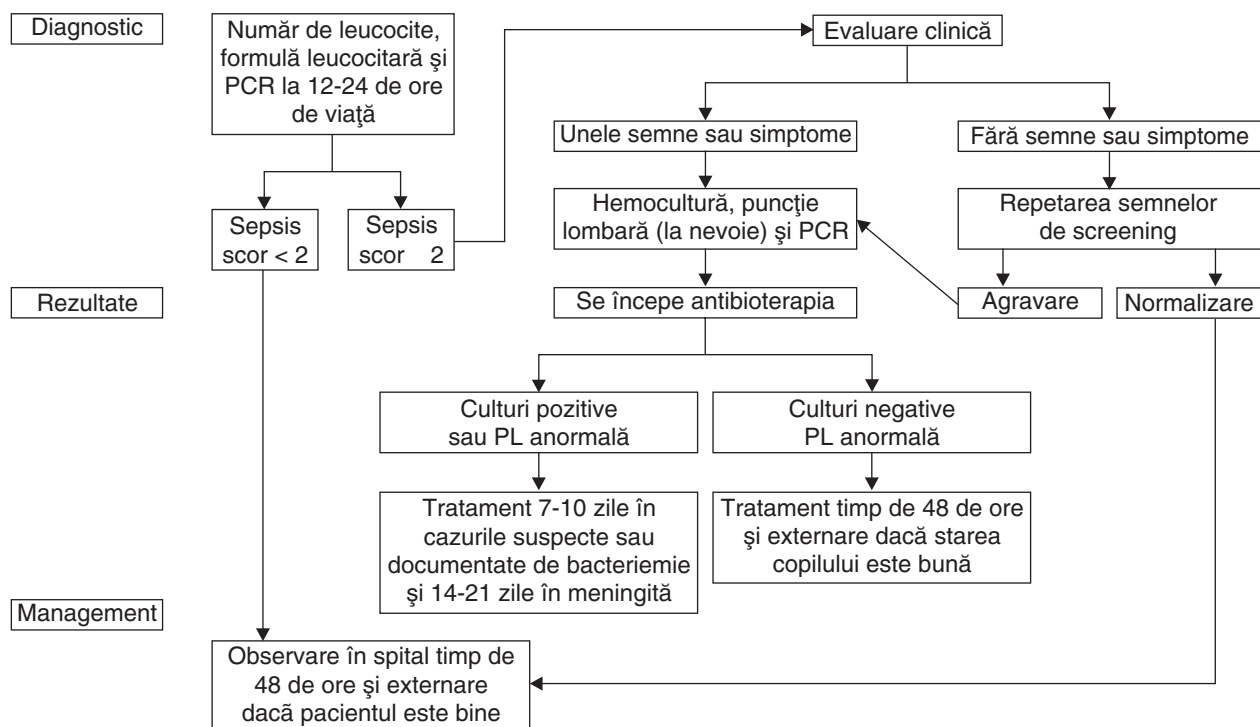


Figura 2

Nou-născuți asimptomatici cu vârstă gestațională de cel puțin 35 săptămâni cu unul sau mai mulți factori de risc (După Gerdes JS, 2004)

trebuie tratați după protocolul nou-născuților simptomatici (CDC, 1999; MMWR, 2000). *Screening*-ul de sepsis (numărul de leucocite și PCR) trebuie realizat la 12-24 ore de viață. Strategia *screening*-ului de sepsis este prezentat în tabelul 6. Nou-născuții care rămân asimptomatici și care au un *screening* normal de sepsis pot fi externați la domiciliu, în general, după 48 de ore de viață. O excepție ce permite o externare mai precoce (la 24 de ore de viață) o fac nou-născuții asimptomatici cu vârsta de gestație de ≥ 38 de săptămâni de gestație, cu un singur factor de risc – expunerea la streptococul grup B-; aceștia primesc o profilaxie adecvată realizată prin administrarea de ≥ 4 ori de penicilină, ampicilină sau cefazolin (CDC, 1999; MMWR, 2000).

Excepție pentru încadrarea unui pacient în protocolul nou-născuților asimptomatici o prezintă: nou-născuții ale căror mame au fost expuse infecției cu streptococul grup B, dar au suferit o operație cezariană fără travaliu sau ruperea membranelor; la cei la care riscul de sepsis este extrem de scăzut; cei care pot primi îngrijiri de rutină.

Așa cum s-a notat, un *screening* pozitiv de sepsis are o valoare predictivă pozitivă mică și nu poate fi utilizat ca un unic predictor de sepsis, dar un *screening* pozitiv „înaltă un steag roșu“ pentru nou-născuții care trebuie să primească în continuare o evaluare (Gerdes, 2004). De aceea, nou-născuții asimptomatici cu factori de risc care au un *screening* pozitiv de sepsis la 12-24 de ore de vârstă trebuie evaluați pentru semnele și

simptomele care pot fi fruste sau în desfășurare. Dacă nou-născutul este considerat că are o stare bună și istoricul său perinatal este relativ necomplicat, continuarea observației sale și repetarea *screening*-ului pentru sepsis la 8-12 ore este rezonabil, iar tratamentul va fi instituit dacă un al doilea *screening* pentru sepsis este deteriorat.

Dacă *screening*-ul inițial este pozitiv și există un istoric și un tablou clinic neliniștitor, nou-născutul va fi trecut pe un protocol terapeutic, adresat unui nou-născut simptomatic. Un nou-născut cu risc, chiar dacă este asimptomatic nu trebuie să fie externat la domiciliu, în situația în care *screening*-ul pozitiv pentru sepsis nu s-a normalizat. Folosind *screening*-ul pentru sepsis cu această abordare nu se pune accentul pe un *screening* pozitiv care are o valoare predictivă pozitivă mică; totuși se va ține seama de valoarea predictivă negativă înaltă a unui *screening* negativ și astfel se realizează o abordare corectă pentru nou-născuții asimptomatici.

Pentru aceleași rațiuni, protocolul sugerează întreruperea antibioticelor după 48 de ore la nou-născuții asimptomatici cu *screening* pozitiv pentru sepsis dar cu culturi negative.

IV. TRATAMENT

Odată stabilit diagnosticul infecțiilor neonatale, decizia de a institui tratamentul devine obligatorie și urgentă. Microbiologia infecțiilor neonatale constituie

un ghid pentru alegerea agenților antibacterieni, în stabilirea schemei de tratament; durata terapiei este condusă de tipul și localizarea infecției, iar îngrijirile suportive sunt dictate de condițiile fiziologice ale pacientului și de tehnicile moderne de terapie intensivă avute la dispoziție.

1. Alegerea antibioticelor

Tratamentul nou-născuților cu suspiciune de septicemie sau meningită trebuie să înceapă cât mai curând posibil, în raport cu obținerea datelor privind stabilirea etiologiei (prin culturi adecvate) și de posibilitatea de abordare intravenoasă.

Alegerea inițială a medicației pentru tratamentul empiric este dependentă de cunoașterea probabilă a agentului patogen bazată pe istoricul perinatal, incluzând orice simptome ale mamei, culturi sau metode instrumentale folosite. De exemplu, dacă mama este cunoscută că prezintă o ITU cu germeni gram-negativi gentamicino-rezistenți se va alege un antibiotic adecvat acestui agent patogen. De asemenea, dacă mama prezintă un istoric de investigație recentă cum ar fi amniocenteza, se va lua în considerație posibilitatea unei infecții cu Stafilococ coagulazo-negativ. Dacă nu există nici o dată, chiar minoră, în istoric, atunci infecția severă neonatală este probabil datorită unui agent patogen (trecut în revistă la etiologia infecțiilor bacteriene neonatale) (a se vedea etiologia).

Din fericire, ampicilina asociată cu un aminoglicozid, ca gentamicina este o asociere deja tradițională, foarte eficientă, pentru terapia oricărui agenți comuni perinatali patogeni (Gerdes și colab, 2002). Un avantaj în plus este sinergia observată cu aceste două antibiotice în cazul infecțiilor cu *streptococul grup B* și *Listeria*. Cefotaxim – cefalosporină de generația a treia – poate fi utilizat în meningita cu *H. influenzae* sau cu alți germeni gram-negativi, fiind superior ca penetrație în LCR gentamicinei. Dacă este suspectat *stafilococul*, va fi utilizată *vancomicina*, până rezultatele culturilor sunt disponibile.

Dozele recomandate la nou-născuții la termen și aproape de termen, a acestor antibiotice, utilizate în

mod obișnuit, sunt prezentate în tabelul 5 (Young și colab, 2003). Aceste scheme-ghid trebuie individualizate în eventualitatea unei insuficiențe renale sau hepatice. O dată agentul patogen și sensibilitatea sa la antibiotice identificate, tratamentul trebuie modificat cu cel mai specific, inofensiv și cel mai ieftin antibiotic sau antibiotice la care microorganismul este sensibil. Monitorizarea nivelurilor serice este necesară la sugarii ce primesc scheme complete de aminoglicozide sau vancomicină.

Factori microbiologici importanți pun probleme specifice privind tratamentul infecțiilor cu streptococi grup B și al meningitelor neonatale. Un mic procent de tulpini izolate de streptococ grup B prezintă o toleranță la peniciline și sugarii infectați cu o tulpină tolerantă au un risc de recurență după un tratament în aparență eficient (Siegel și colab, 1981; Kim și colab, 1981). În afară de acestea, în mod tipic, tulpinile de streptococ grup B au capacități inhibitorii medii ($MIC_s = \text{mean inhibitory capacities}$) de 4-10 ori mai mari decât tulpinile de streptococ grup A (Baker și colab, 1976). De aceea, doza de ampicilină la nou-născuții cu suspiciune de sepsis trebuie să fie de 200 mg/kg/zi sau de 200.000 unități/kg/zi de penicilină G. Deși alte bacterii gram-pozitive sunt sensibile la doze mai mici, streptococul grup B este cea mai comună etiologie a septicemiei neonatale și de aceea toți sugarii suspecți de sepsis trebuie inițial să aibe o „acoperire” cu doze mari (200 mg/kg/zi de ampicilină sau de 200.000 U/kg/zi de penicilină). Unii experți recomandă doze mult mai mari în terapia meningitei cu streptococ grup B, până la 300-400 mg/kg/zi de ampicilină sau 400.000 U/kg/zi de penicilină G. Acțiunea sinergică împotriva streptococului grup B între peniciline și aminoglicozide a fost demonstrată atât *in vivo* cât și *in vitro* (Baker și colab, 1981), astfel că se recomandă tratamentul cu penicilină + un aminoglicozid până ce infecția este sub control, după care se continuă cu penicilină timp de 10 zile, în cazul septicemiei și, cel puțin 14 zile în meningita cu streptococ grup B. Infecțiile recurente, osteomielita sau endocardita, necesită o durată lungă a terapiei.

Tabelul 5

Doze recomandate în tratamentul septicemiei neonatale în prima săptămână de viață (După Gerdes, 2005)

Medicamentul/ antibioticul	Vârsta postconcepțională (în săptămâni)	Doza (mg/kg/doză)	Intervalul (ore)
Ampicilină	toată perioada	100	12
Penicilină G	toată perioada	100.000 U/kg/doză	12
Gentamicină	29	5	48
	30-33	4,5	48
	34-37	4	36
	38	4	24
	toată perioada	50	12
Cefotaxime			
Vancomicina	29	10-15	18
	30-36	10-15	12
	37	10-15	12

Pacienților cu meningită bacteriană trebuie să li se efectueze puncții lombare repetate până ce LCR devine steril.

Meningita cu germeni gram-negativi necesită o terapie de 3 săptămâni. Meningitele cu germeni gram-negativi pot fi tratate cu ampicilină și gentamicină sau cu ampicilină și cefotaxim. Deși cefotaximul are o penetrație superioară în LCR și este preferat de mulți clinicieni, studii clinice au demonstrat rezultate echivalente cu fiecare din cele 2 scheme de tratament (Odo și colab, 1986). Cât privește durata terapiei într-o septicemie suspectă nedeterminată prin culturi pozitive, există câteva date care susțin orice atitudine specifică. Cei mai mulți clinicieni tratează o septicemie suspectă sau o pneumonie cu culturi negative timp de 7 zile, deși unele studii au indicat că o durată a terapiei mai scurtă poate să nu prezinte un risc de recurență sau de infecție parțial tratată.

2. Îngrijiri suportive și monitorizare

Succesul în stabilirea diagnosticului și tratamentului septicemiei neonatale este numai parțial datorită utilizării unor antibiotice adecvate. Monitorizarea clinică a sugarilor „la risc” asimptomatici, este supremă deoarece permite evidențierea semnelor și simptomelor de sepsis și luarea unor măsuri terapeutice. Nou-născuții simptomatici cu sepsis trebuie tratați într-o secție de terapie intensivă de copii în care vor fi monitorizați amplu din punct de vedere cardio-pulmonar, și având un suport ventilator disponibil. Debitul cardiac și perfuzia sunt menținute prin perfuzii adecvate și agenți presori, la nevoie. Anemia, trombocitopenia și CID (coagularea intravasculară diseminată) sunt tratate prin transfuzii de sânge. Suportul nutrițional „agresiv” este necesar pentru combaterea stării catabolice asociate cu sepsis.

Rolul imunoterapiei în susținerea sistemului imun imatur a fost extensiv studiat, dar nici o metodă standard definitivă de îngrijire nu a rezultat din aceste studii. Transfuziile de leucocite, perfuziile i.v. de imunoglobuline și terapia cu factori stimulatori cum ar fi factorii stimulatori ai coloniilor de granulocite sau coloniilor de macrofage-granulocite nu au demonstrat o evoluție favorabilă la nou-născuții cu septicemie.

Monitorizarea eficienței terapiei este o măsură clinică principală și mulți sugari cu sepsis se ameliorează simptomatic în decurs de 24-48 de ore. În multe infecții sediile culturilor pozitive trebuie să fie recercetate după 48 de ore de tratament. Numărul de leucocite și raportul I/T (celule imature/celule totale) pot crește în mod remarcabil (deoarece sugarul răspunde la tratament) și trebuie să se normalizeze în 72 de ore.

Proteina C reactivă (PCR) este utilă în monitorizarea eficienței tratamentului; nou-născuții la care concen-

trația PCR nu scade progresiv după 48-72 de ore de terapie nu au un răspuns clinic adecvat. Sugarii care nu răspund bine la terapie prezintă o infecție probabil cu un agent patogen rezistent sau o infecție focală sau metastatică, o afecțiune virală sau un proces non-infecțios. Scopul tratamentului trebuie să aibă ca obiectiv un sugar asimptomatic cu repetate culturi negative, un număr de leucocite și reacția PCR normale, toate acestea realizându-se în cel puțin 3 zile de tratament cu antibiotice.

În cazul unei colecții purulente (abcese cutanate, colecții purulente diverse), se impune terapia chirurgicală prin incizia și drenajul acestor colecții; de asemenea, în cazul unei osteomielite este necesară excizarea unor sechestre osoase, iar în cazul unei pleurezii purulente se indică pleurotomia.

În aceste situații antibioticele administrate izolat nu sunt suficiente și conform principiului „*Ubi pus ibi ferrum*”, trebuie adăugat și drenajul chirurgical al colecțiilor supurate.

În final, când sugarul este externat din terapia intensivă, trebuie luate măsuri adecvate de „urmărire”/ *follow-up* pentru asigurarea evoluției favorabile a pacientului (Gerdes și colab, 2002).

V. MĂSURI PREVENTIVE

1. Prevenirea infecțiilor materno-fetale.

Se recomandă a se reduce factorii ce favorizează infecția materno-fetală:

- tratamentul unui „col beant” în cursul sarcinii;
- limitarea examenelor (tușeu vaginal, amnioscopie);
- măsuri obstetricale asociate în cazul ruperii premature și/sau prelungite a pungii apelor.

Aceste măsuri trebuie să fie efectuate de urgență în cazul prezenței semnelor de suferință fetală.

Unele măsuri preventive se adresează copilului:

- creșterea imunității fetale față de streptococul B_{III} prin vaccinarea mamei (ca urmare se produc anticorpi IgM, apoi IgG, aceștia din urmă trecând în circulația fătului);
- administrarea sistematică la naștere a unui antibiotic la nou-născuții cu risc crescut, cu scopul de a diminua frecvența infecțiilor neonatale (în același timp se favorizează infecțiile cu germeni rezistenți la antibiotice, motiv pentru care această atitudine este abandonată în prezent) (Perelman R, Delepine N, 1985).

2. Prevenirea infecțiilor secundare

Se va respecta ecologia microbiană; în acest scop se va evita administrarea inutilă, neindispensabilă, de antibiotice atât la mamă cât și la nou-născut și se va

promova alimentația naturală, deoarece laptele matern favorizează „colonizarea“ normală a nou-născutului.

Se va evita orice contaminare iatrogenă prin măsuri ce privesc structurile, materialele de îngrijire și personalul (Perelman R, Delepine N, 1985). În ceea ce privește structurile se recomandă următoarele măsuri:

- izolarea în camere separate a nou-născuților cu risc crescut sau în cel mai rău caz utilizarea de camere pentru cel mult 4 nou-născuți, în acest ultim caz existând materiale pentru fiecare copil (bluză de examen, termometru, stetoscop, apă-sător de limbă...); izolarea se va face în momentul externării din maternitate;
- evitarea supraaglomerării, cu interzicerea inter-nărilor peste un anumit număr „de siguranță“;
- existența unui „filtru“ de decontaminare la intrarea în orice unitate de nou-născuți;
- existența de circuite separate și fără puncte de întâlnire între materialele sterile și materialele nesterile.

Măsuri ce se aplică materialelor și echipamentelor de îngrijire:

- orice echipament care vine în contact cu nou-născuții se va folosi numai pentru un singur caz și se va dezinfecta de câte ori va fi refolosit. Cel mai eficient mijloc de sterilizare pentru biberoane, tetine, mănuși, scutece este autoclavarea. Respiratoarele și echipamentul care conține piese de cauciuc și plastic se vor steriliza cu aethylen-oxid sau formaldehidă. Se vor utiliza seringi, ace, catetere cu utilizare unică;
- tuburile de cauciuc și umidificatoarele pentru oxigen vor fi sterilizate și schimbate după 24 de ore de folosire;
- incubatoarele vor fi spălate zilnic cu detergenți și apă, șterse cu soluții antiseptice (cloramină, Tego);
- apa din incubatoare va fi sterilă și se va schimba la 24 de ore.

Măsuri ce privesc personalul de îngrijire. Aceste măsuri sunt esențiale și constau din:

- spălarea mâinilor (în particular a unghiilor) înainte de manevrarea fiecărui nou-născut, ca cea mai

importantă măsură de prevenire a infecției la nou-născut. Spălarea mâinilor se va face înainte și după fiecare manipulare a nou-născutului, iar ștergerea mâinilor se va face cu șervețele de hârtie ce se aruncă imediat. Spălarea mâinilor și a tegumentelor nou-născutului cu substanțe antiseptice nu este necesară, uneori putând apărea efecte toxice prin absorbția transcutanată a substanței (hexaclorofen);

- medicii și surorile vor purta bluze [dacă este posibil cu utilizare unică (din hârtie) sau regulat sterilizate] cu mâneca scurtă, pentru a se putea spăla până la cot (se vor îndepărta ceasul, brățările și inelele) și pentru a putea manipula nou-născutul din incubator. În cazul manipulării nou-născutului infectat se va schimba halatul pentru fiecare caz. Portul calotei și al măștii de bumbac sunt inutile, dând o falsă senzație de securitate.

Pentru ca o mască să fie eficientă trebuie să fie confecționată din fibre de celuloză, să acopere nasul și să fie schimbată foarte des. În locul portului obligatoriu al măștii este mult mai eficient ca personalul cu boli acute respiratorii să nu lucreze temporar în secția de nou-născuți.

Atitudinea personalului medical superior și mediu de îngrijire în secțiile de nou-născuți trebuie să fie constant îndreptată spre prevenirea infecțiilor neonatale și – în special – spre prevenirea infecțiilor epidemice. Când o infecție (a cărei expresie clinică poate fi variabilă) datorată aceluiași germen patogen afectează mai mulți nou-născuți din aceeași secție, într-o perioadă de timp relativ scurtă (1-2 săptămâni, uneori 1 lună sau peste) este probabil o infecție nosocomială. În aceste cazuri trebuie să fie depistată originea și modul de transmitere a infecției, să se izoleze nou-născuții infectați și cei doar „colonizați“ și să fie tratați adecvat, să se instituie măsuri de dezinfecție riguroasă a localului și materialelor și echipamentelor utilizate, să se supravegheze cu strictețe aplicarea regulilor de igienă generală și individuală; de asemenea, după caz, poate fi necesară închiderea secției de nou-născuți sau a unității de terapie intensivă neonatală.

BIBLIOGRAFIE

1. Baker CN, Thomsberry C, Facklam RR – Synergism killing kinetics and antimicrobial susceptibility of group A & B streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 1981, 19, 716-725.
2. Baker CJ, Webb BJ, Barrett FF – Antimicrobial susceptibility of group B streptococci isolated from a variety of clinical sources. *Antimicrob Agents Chemother*, 1976, 10, 128-131.
3. Centers for Disease Control – Early-onset group B streptococcal disease – United States, 1998-1999, *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep*, 2000, 49, 793-796.
4. Escobar GJ, De-kun L, Armstrong MA et al, for the Neonatal Infection Study Group – Neonatal sepsis workups in infants = 2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics*, 2000, 106(2), 256-263.
5. Gerdes JS – Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 1991, 18(2), 361-381.
6. Gerdes JS – Diagnosis and management of bacterial infection in the neonate. *Pediatr Clin N Am*, 2004, 51, 939-959.
7. Gerdes JS, Polin RA – Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J*, 1987, 6, 443-446.

8. **Gerdes JS, Polin RA** – Neonatal septicemia. In: Burg FD, Inglfinger JR, Polin RA et al, editors. Gellis & Kagan's current pediatric therapy. Volume 17. Philadelphia: WB Saunders; 2002, 347-351.
9. **Kim KS, Anthony BF** – Penicillin tolerance in group B streptococci isolated from infected neonates. *J Infect Dis*, 1981, 144, 411-419.
10. **Neofax**. In: **Young TE, Mangum B, editors** – A manual of drugs used in neonatal care; 16th edition. Raleigh (NC): Acorn Publishing, 2003, 10-27.
11. **Odio CM, Faingezicht I, Salas JL et al** – Cefotaxime vs. conventional therapy for treatment of bacterial meningitis of infants and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1986, 5, 402-407.
12. **Perelman R, Delepine N** – Maladies bactériennes du nouveau-né. In: Perelman R, Amiel-Tison Claude, Desbois JC, Périnatalogie, 1278-1344, Maloine, 1985.
13. **Polin RA** – The „ins“ and „outs“ of neonatal sepsis. *J Pediatr*, 2003, 143(1), 3-4.
14. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Infecțiile bacteriene neonatale. *Curs de Pediatrie – Infecțiile nou-născutului*, Litografia IMF, București, 1971.
15. **Siegel JD, Shannon KM, De Passe BM** – Recurrent infection associated with penicillin-tolerant group B streptococci: a report of two cases. *J Pediatr*, 1981, 99, 920-924.
16. **Sinha A, Yokoe D, Platt R** – Intrapartum antibiotics and neonatal invasive infections caused by organisms other than group B streptococcus. *J Pediatr*, 2003, 142, 492-497.
17. **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A et al** – Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 2002, 347, 240-247.