

Irena Wojsyk-Banaszak, Jerzy Szczapa

POSTĘPOWANIE W POSOCZNICY I WSTRZĄSIE SEPTYCZNYM U NOWORODKÓW

Klinika Zakażeń Noworodków, Katedra Neonatologii
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: Jerzy Szczapa

W pracy przedstawiono aktualne definicje oraz zalecenia dotyczące postępowania w ciężkiej posocznicy oraz wstrząsie septycznym noworodków. Omówiono zasady resuscytacji hemodynamicznej oraz leczenia przyczynowego i wspomagającego. Opisano odrębności patofizjologiczne wstrząsu w tej grupie pacjentów.

Słowa kluczowe: posocznica, wstrząs septyczny, terapia, noworodek
Key words: sepsis, septic shock, treatment, neonate

Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w opiece perinatalnej oraz wykorzystania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych, posocznica i wstrząs septyczny pozostają jedną z głównych przyczyn zachorowań i zgonów noworodków. Zakażenia wczesne, do których dochodzi w okresie życia wewnątrzmacicznego lub podczas porodu występują z częstością odwrotnie proporcjonalną do wieku płodowego – od 2,5% u noworodków donoszonych do 19 na 1000 żywo urodzonych dzieci z masą ciała 1500 gramów i częstość ta pozostaje niezmienną od kilkunastu lat (1,2). Zakażenia późne występują u 15-20% pacjentów leczonych w noworodkowych oddziałach intensywnej opieki (3). Śmiertelność noworodków z powodu posocznicy wynosi 10-15%, a 20-30% z tych, które przeżyły, cierpi na zaburzenia neurologiczne w późniejszym okresie życia (2).

W rozważaniach dotyczących posocznicy i wstrząsu septycznego niezwykle ważne jest precyzyjne zdefiniowanie poszczególnych stanów klinicznych. Poniżej przedstawiono definicje rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej i Polskie Towarzystwo Neonatologiczne oraz określenia obowiązujące w praktyce pediatrycznej wypracowane przez grupę ekspertów z Kanady, Francji, Holandii, Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych (4,5).

SIRS (uogólniona reakcja zapalna) – obecność co najmniej dwóch z następujących czterech kryteriów, przy czym jednym z nich musi być nieprawidłowa ciepłota ciała lub liczba leukocytów

1. Ciepłota ciała głęboka $< 36^{\circ}\text{C}$ lub $> 38,5^{\circ}\text{C}$
2. Zaburzenia czynności serca

– Tachykardia: > 180/minutę przy braku działania czynników stymulujących oraz leków lub niewyjaśnione przyspieszenie akcji serca utrzymujące się od 30 minut do 4 godzin

– Bradykardia: średnia czynność serca < 100/minutę przy braku pobudzenia nerwu błędnego, stosowania leków β adrenolitycznych, wrodzonej wady serca lub niewyjaśnione zwolnienie akcji serca utrzymujące się od 30 minut do 1 godziny

3. Częstość oddechów: > 50/minutę w pierwszym tygodniu życia i > 40/minutę od 8. do 28. doby życia lub konieczność wentylacji mechanicznej, przy braku znieczulenia lub choroby układu nerwowo-mięśniowego

4. Liczba leukocytów >34 G/l w pierwszym tygodniu życia i > 19,5 G/l lub < 5 G/l od 8. do 28. doby życia (nie zależna od chemioterapii) lub > 10% niedojrzałych neutrofilii

P o s o c z n i c a – SIRS + zakażenie. Warunkiem koniecznym do rozpoznania posocznicy jest dodatni wynik badania bakteriologicznego krwi. Jeśli pomimo charakterystycznego obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych brak jest potwierdzenia bakteriologicznego, rozpoznaje się **zespół septyczny**. W zależności od stanu klinicznego posocznicy dzielimy na **posocznice z zaburzeniami i lub bez objawów zaburzeń perfuzji** (4).

C i ęż k a p o s o c z n i c a – posocznica + objawy dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego lub ostry zespół zaburzeń oddychania (ARDS) lub

dysfunkcja dwóch lub więcej narządów lub układów (moczowego, nerwowego, zaburzenia hematologiczne, funkcji wątroby). Kryteria dysfunkcji narządowej, zmodyfikowane w odniesieniu do noworodków podano w tabeli 1.

W s t r z ą s e p t y c z n y – posocznica + dysfunkcja krążeniowo – naczyniowa.

Rozpoznanie posocznicy u noworodków we wczesnym stadium jest trudne. Objawy kliniczne są słabo wyrażone i mało specyficzne podobnie jak wyniki badań dodatkowych. Najczęściej za kryterium decydujące o rozpoznaniu posocznicy przyjmuje się kompleks kilku współistniejących nieprawidłowości w wynikach badań klinicznych i laboratoryjnych. Ważny jest wywiad ciąży i okołoporodowy, szczególnie jeżeli u ciężarnej stwierdzano przedwczesne pęknięcie błon płodowych lub wykładniki zakażenia wewnątrzrodniczego. W rozpoznaniu różnicowym posocznicy i wstrząsu septycznego należy brać pod uwagę przewodozależne wady serca, wrodzone wady metabolizmu, zespół zaburzeń oddychania, zespół aspiracji smółki, odmę oplucnową, krwawienia śródczaszkowe, martwicze zapalenie jelit, wysięk w jamie osierdziejowej, czynne krwawienie, niewydolność tarczycy i niewydolność nadnerczy. Większość wymienionych stanów klinicznych może współistnieć u noworodka z posocznica, co dodatkowo utrudnia rozpoznanie.

Postępowanie w ciężkiej posocznicy i wstrząsie septycznym jest wielokierunkowe. Do najważniejszych celów terapeutycznych należy optymalizacja utlenowania i perfuzji, eliminacja czynnika zakaźnego oraz leczenie stanu zapalnego, zaburzeń metabolicznych i koagulologicznych. Natychmiast po rozpoznaniu należy dążyć do stabilizacji stanu ogólnego pacjenta. Najistotniejsza jest szybkość działania. Wykazano, że im wcześniej podejmuje się działania lecznicze we wstrząsie, tym lepsze uzyskuje się efekty (6). Ze względu na małą czynnościową pojemność zalegającą płuc noworodki z ciężką posocznica wczesnie wymagają wspomagania wentylacji. Bardzo ważne jest, aby unikać zbyt wysokich ciśnień wdechowych i wysokich stężeń tlenu w mieszaninie oddechowej. Jeśli stan kliniczny dziecka pozwala, należy stosować nieinwazyjne metody wentylacji (n-CPAP, SIPAP).

Resuscytację hemodynamiczną należy przeprowadzać etapowo. W pierwszym należy

Tabela 1. Kryteria oceny dysfunkcji narządowej wg (5)
 Table 1. Criteria of multisystem dysfunction (5)

Układ	Zaburzenia
sercowo - naczyniowy	Po resuscytacji płynowej: - obniżone średnie ciśnienie tętnicze < 5 percentyla dla wieku lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi < 2SD normy dla wieku (hipotensja) lub - konieczność stosowania leków dla utrzymania prawidłowego ciśnienia (> 5 µg/kg/min dopaminy lub dobutaminy, adrenaliny lub noradrenaliny w każdej dawce) lub - dwa z następujących objawów klinicznych - niewyjaśniona kwasica metaboliczna (deficyt zasad > 5 mEq/l) - wzrost poziomu mleczanów 2 razy powyżej górnej wartości normy - oliguria < 0,5 ml/kg/godz. - przedłużenie czasu rekapilaryzacji > 5 sec - różnica między temperaturą głęboką a powierzchnią > 30C
oddechowy	PaO ₂ /FiO ₂ < 300 u noworodka bez wcześniejszej choroby płuc lub wady serca - PaCO ₂ > 65 mmHg lub 20 mmHg > wartości występującej poprzednio lub - konieczność zastosowania > 50% FiO ₂ dla utrzymania saturacji ≥ 92% lub - konieczność zastosowania wspomagania wentylacji
ośrodkowy układ nerwowy	- śpiączka - ≤ 1 wg Zmodyfikowanej Skali Glasgow lub ostro występujące zmiany świadomości z obniżeniem wskaźnika śpiączki wg Glasgow ≥ 3 punktów od wartości wyjściowej
krwiotwórczy	liczba płytek < 80 tys/mm ³ , lub obniżenie < 50% od najwyższej stwierdzonej wartości w ciągu ostatnich 3 dób lub INR > 2
nerki	poziom kreatyniny w osoczu dwukrotnie wyższy od wartości prawidłowej dla wieku lub 2-krotny wzrost od wartości wyjściowej
wątroba	dwukrotny wzrost poziomu transaminazy alaninowej powyżej normy dla wieku

przywrócić ciśnienie perfuzyjne poprzez szybkie wypełnienie łożyska naczyniowego. Brak jest publikacji dotyczących badań, które wykazałyby przewagę koloidów, bądź krystaloidów w wypełnianiu łożyska naczyniowego we wstrząsie septycznym u noworodków. W wieloośrodkowym badaniu australijskim z udziałem prawie 7000 dorosłych pacjentów we wstrząsie, porównującym działanie soli fizjologicznej i 4% roztworu albumin nie stwierdzono różnic w wynikach leczenia obu grup (7). Randomizowane badania noworodków z hipotensją, porównujące działanie soli fizjologicznej i 4% roztworu albumin, wykazały jedynie, że albuminy wywoływały większą retencję płynów, natomiast ich skuteczność lecznicza była porównywalna (8). Amerykańska Akademia Pediatrów zaleca stosowanie krystaloidów (sól fizjologiczna lub roztwór Ringera z mleczanem) w resuscytacji noworodków, co wynika z ograniczonej dostępności albumin, ryzyka zakażeń oraz postulowanej

zwiększonej śmiertelności związanej z ich stosowaniem (9). Jednak metaanaliza, której wyniki sugerowały niekorzystny wpływ koloidów stosowanych u pacjentów w stanie krytycznym nie obejmowała badań dotyczących resuscytacji płynowej u dzieci, czy noworodków we wstrząsie septycznym (10). W przypadku zaburzeń krzepnięcia należy przetoczyć świeżo mrożone osocze, a w niedokrwistości masę erytrocytarną. Osocze może niestety nasilać hipotensję, ze względu na zawartość kinin wazoaktywnych (11).

Nie ma jednoznacznych zaleceń co do objętości przetaczanych płynów u noworodków. U dzieci zaleca się początkowe dawki 20 ml/kg powtarzane pod kontrolą klinicznych wykładników rzutu serca takich jak: akcja serca, diureza, czas rekapilaryzacji. Zazwyczaj konieczne są dawki 40-60 ml/kg, ale niekiedy mogą one nawet dochodzić do 200 ml/kg (11). U noworodków, szczególnie urodzonych przedwcześnie z małą i bardzo małą masą ciała, konieczna jest ostrożniejsza terapia płynowa, co związane jest z możliwością wystąpienia zaburzeń w krążeniu mózgowym oraz nasileniem lewo-prawego przecieku krwi przez przewód tętniczy Botalla, co prowadzi do obciążenia objętościowego i niewydolności lewej komory serca.

W przypadku wstrząsu opornego na leczenie płynami konieczna jest diagnostyka stanu hemodynamicznego pacjenta. Przyczyną niepowodzenia terapii może być towarzyszące hipowolemii upośledzenie czynności skurczowej mięśnia sercowego oraz nieprawidłowy opór naczyniowy. Przepływ jest wprost proporcjonalnie zależny od ciśnienia, a odwrotnie od oporu. Tak więc rzut serca (CO) zależny jest od ciśnienia perfuzyjnego i odwrotnie proporcjonalnie zależny od systemowego oporu naczyniowego (SVR). Ciśnienie perfuzyjne równe jest różnicy pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) a ośrodkowym ciśnieniem żylnym (OCŻ).

$$CO = MAP - OC\dot{Z}/SVR$$

Rzut serca wzrasta ze wzrostem ciśnienia perfuzyjnego i spadkiem oporu obwodowego. W okresie noworodkowym występuje najczęściej wstrząs z małym rzutem serca i dużym obwodowym oporem naczyniowym, u dorosłych natomiast dominuje wstrząs z dużym rzutem serca i małym oporem naczyniowym.

Dla prawidłowej oceny stanu pacjenta konieczne jest założenie cewnika do żyły głównej górnej i ciągle monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi metodą krwawą. Zaburzenia wolemii można oceniać na podstawie objawów klinicznych (słabo wyczuwalne tętno, zaburzenia ukrwienia obwodowego, niedostateczna diureza), biochemicznych (kwasica metaboliczna) oraz hemodynamicznych (OCŻ). Saturacja krwi w żyłę główną górną >70% związana jest z poprawą przeżywalności w ciągu pierwszych 6 godzin wstrząsu u pacjentów dorosłych (12).

W przypadku wstrząsu z niskim oporem naczyniowym konieczne jest zastosowanie katecholamin. Lekiem pierwszego rzutu jest dopamina. Niestety wrażliwość na jej działanie u noworodków może być zmniejszona (13). Ponadto dopamina w dawkach 7-8 µg/kg/min zmniejsza rzut serca i nasila opór w naczyniach płucnych, dlatego jest przeciwwskazana przy współistniejącym nadciśnieniu płucnym (14). W przypadku nieskuteczności dopaminy zaleca się adrenalinę lub noradrenalinę. Niektórzy eksperci zalecają tę ostatnią jako lek z wyboru (11,15). We wstrząsie opornym na katecholaminy skuteczne mogą być angiotensyna lub wazopresyna, ponieważ nie działają na receptory α-adrenergiczne, pozostają zatem aktywne pomimo zjawiska tachyfilaksji (14).

Lekiem poprawiającym kurczliwość mięśnia sercowego jest dobutamina lub adrenalina.

We wstrząsie z niskim rzutem serca i wysokim oporem naczyniowym, który nie reaguje na leczenie płynami i katecholaminami zaleca się stosowanie leków rozszerzających naczynia. Lekami pierwszego rzutu są leki azotanowe o krótkim okresie półtrwania (nitroprusydek sodu i nitrogliceryna). W przypadku ich nieskuteczności lub toksyczności można stosować inhibitory fosfodiesterazy III typu – amrinon lub minrinon (16).

Lekiem rozszerzającym naczynia, jedynym o udowodnionym działaniu u noworodków przedwcześnie urodzonych z posocznicą, jest pentoksyfilina, która oprócz działania wazodylatacyjnego ma również właściwości immunomodulujące (17).

Noworodki charakteryzuje zwiększona tendencja do rozwoju nadciśnienia płucnego w przebiegu posocznicy. Wynika ona ze zwiększonej ekspresji receptorów α_1 i nadmiernej skłonności do skurczu naczyń płucnych. Do czynników nasilających skurcz naczyń płucnych należą hipoksja i kwasica. Nadciśnienie płucne może prowadzić do niewydolności prawokomorowej serca. W leczeniu stosuje się mechaniczną wentylację, inhalację tlenkiem azotu oraz prostacyklinę (Flolan). U pacjentów wentylowanych mechanicznie należy stosować leki przeciwbólowe (Fentanyl) i zwiotczające (Pankuronium). W przypadku nieskuteczności leczenia tlenkiem azotu konieczne może być zastosowanie utlenowania pozaustrojowego (ECMO).

U pacjenta z zabezpieczoną czynnością krążenia i oddychania konieczne jest rozpoczęcie leczenia przyczynowego. Po pobraniu krwi w celu wykonania badań bakteriologicznych, należy rozpocząć leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Lekami z wyboru w przypadku posocznicy o wczesnym początku jest połączenie penicyliny półsyntetycznej z aminoglikozydem (4). Wybór antybiotyku w zakażeniach późnych uzależniony jest od przypuszczalnego źródła zakażenia oraz flory bakteriologicznej charakterystycznej dla danego oddziału szpitalnego. W opublikowanej w tym roku metaanalizie nie udało się stwierdzić, aby którykolwiek z antybiotyków stosowanych łącznie bądź w monoterapii w leczeniu empirycznym posocznicy późnej był bardziej lub mniej skuteczny (18). Po identyfikacji czynnika etiologicznego zakażenia należy zmodyfikować wybór antybiotyku.

W leczeniu wspomagającym można stosować dożylnie preparaty immunoglobulin. W metaanalizie dotyczącej wyłącznie noworodków (19) stwierdzono, że ich zastosowanie w posocznicy obniża śmiertelność. W trakcie badań klinicznych jest ocena zastosowania przeciwciał monoklonalnych (BSYX-A110) w zapobieganiu posocznicy wywołanej przez gronkowce koagulazoujemne, u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała (20). U noworodków z neutropenią w przebiegu posocznicy korzystne jest podawanie hematopoetycznych czynników wzrostu. Wykazano, że zarówno rekombinowany czynnik wzrostu granulocytów (rG-CSF) (21) jak i czynnik wzrostu granulocytów – makrofagów (rhGM-CSF) (22) powodują obniżenie śmiertelności noworodków z posocznicą i neutropenią.

Niezwykle istotne w leczeniu ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego u noworodków jest wczesne rozpoznanie i leczenie zaburzeń metabolicznych. Konieczna jest kontrola glikemii i zapewnienie odpowiedniej podaży węglowodanów. W przypadku hiperglikemii korzystniejsza jest próba normalizacji poziomu glukozy w surowicy krwi za pomocą wlewu insuliny niż ograniczanie jej dostarczania.

U noworodków, zwłaszcza przedwcześnie urodzonych, stosunkowo często występują też zaburzenia endokrynologiczne pod postacią niedoczynności tarczycy, nieprawidłowej

gospodarki wapniowej, czy niewydolności kory nadnerczy (11). Dodatkowo mogą one się nasilać w przebiegu ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego. Steroidoterapię należy prowadzić wyłącznie w przypadku niewydolności kory nadnerczy. Należy ją podejrzewać w każdym przypadku wstrząsu septycznego opornego na leczenie płynami i katecholaminami. Hydrokortyzon zwiększa ekspresję receptorów adrenergicznych w ścianach naczyń, co nasila działanie innych leków wazoaktywnych, jak noradrenalina. Niewydolność kory nadnerczy potwierdza poziom kortyzolu całkowitego w przygodnej próbce krwi $< 18 \mu\text{g/dl}$ (496 nmol/l) lub zwiększenie stężenia kortyzolu 30 lub 60 minut po stymulacji ACTH $0 \leq 9 \mu\text{g/dl}$ (248 nmol/l) (20). Dawki hydrokortyzonu zalecane u noworodków wahają się od $6\text{-}8 \text{ mg/m}^2$ na dobę dla pokrycia fizjologicznego zapotrzebowania w przypadku niewydolności nadnerczy do $20\text{-}40 \text{ mg/m}^2$ na dobę w leczeniu empirycznym wstrząsu opornego na płyny i katecholaminy (23).

Częstym powikłaniem ciężkiej posocznicy jest zespół wewnątrznaczyniowego wykrzepiania prowadzący do zużycia czynników krzepnięcia. W leczeniu stosuje się świeżo mrożone osocze oraz koncentrat antytrombiny III (AT III). Dawkowanie AT III powinno być oparte na określeniu jej aktywności przed leczeniem. Na początku leczenia należy zwiększyć aktywność AT III do $100\text{-}120\%$, a następnie utrzymywać jej poziom $> 80\%$. U noworodków, nawet w warunkach fizjologicznych obniżony jest poziom białka C. W badaniu u dorosłych pacjentów wykazano korzystny wpływ koncentratu białka C na wyrównanie zaburzeń krzepnięcia wywołanych przez posocznice.

Leczenie zakażeń w okresie noworodkowym pozostaje jednym z najważniejszych i nadal nierozwiązanych problemów. Większość zaleceń dotyczących leczenia przenoszonych jest bezpośrednio z praktyki internistycznej lub pediatrycznej. Nasza wiedza dotycząca szczególnie zmian hemodynamicznych w przebiegu wstrząsu septycznego i wpływu zastosowanego leczenia w tej grupie wiekowej jest niewystarczająca. Równocześnie trwają poszukiwania nowych metod terapeutycznych, szczególnie ukierunkowanych na przerwanie kaskady uszkodzenia wielonarządowego. Należy też pamiętać, że leczenie posocznicy i wstrząsu septycznego jest procesem dynamicznym, a zalecenia stale ewoluują w miarę publikacji nowych badań i oceny skuteczności interwencji uznawanych dotychczas za eksperymentalne

I Wojsyk-Banaszak, J Szczapa

MANAGEMENT OF NEONATAL SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

SUMMARY

The paper presents contemporary definitions and guidelines for management of severe sepsis and septic shock in neonates. We discuss main directions of hemodynamic resuscitation, antibacterial and supportive treatment. Pathophysiological differences of septic shock in this group of patients were described.

PIŚMIENNICTWO

1. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, i in. Very Low Birth Weight preterm infants with early onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-9.
2. Wiswell TE. Neonatal Septicemia W: *Workbook in Practical Neonatology*. Red.R Polin, M Yoder, F Burg. Wyd. 1 Nowy Jork Saunders 2001:231-251.
3. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998;22:25-32.
4. Lauterbach R. Postępowanie w posocznicy bakteryjnej noworodka. W: *Rekomendacje postępowania w medycynie perinatalnej*. Red. J Gadzinowski, GH Bręborowicz. Wyd 3. Poznań: Ośr Wydaw Nauk 2002:33-38.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
6. Han Y, Carcillo JA, Dragotta M, i in. Early reversal of shock is associated with improved outcome during interfacility transport of pediatric septic shock. *Pediatr Res* 2000;47:108A.
7. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
8. So KW, Fok TF, Ng PC, i in. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;76:F43-F46.
9. Niermeyer S, Kattwinkel J, van Reempts P, i in. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: an excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus. *Pediatrics* 2000;106:e29.
10. Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers*. *BMJ* 1998;317:235-240.
11. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-78.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, i in. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;346:1368-77.
13. Hentschel R, Hensel F, Brune T, i in. Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants *Biol Neonate* 1995;68:318-24.
14. Girbes AR, Smith AJ. Use od dopamine in the ICU: hope, hype belief and facts. *Clin Exp Hypertens* 1997;19:191-199.
15. Kawczyński P. Norepinefryna w leczeniu wstrząsu septycznego u noworodków z ekstremalnie małą masą ciała. *Post Neonatol* 2003;Supl 3: 132-136.
16. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, i in. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
17. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, i in. The effect of immunomodulatory agent, pentoxifylline in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care Med* 1999;27:807-814.
18. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;3:CD004501.
19. Jensen HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998;22:6-13.
20. Devlin LA, Lassiter HA. Immunoenhancement to prevent nosocomial coagulase – negative staphylococcal sepsis in very low birth weight infants. *Clin Perinatol* 2004;31:69-75.
21. Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony stimulating factor to neonates with septicemia: a metaanalysis. *J Pediatr* 2001;138:917-920.

22. La Gamma EF, De Castro MH. What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte – macrophage colony stimulating factors in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 2002;Supl438:109-116.
23. Young TE, Mangum D. *Neofax: A manual of Drugs used in neonatal care.* Wyd 15. Raleigh; Acorn Publishing, Inc. 2002:186-7.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autora:

Irena Wojsyk-Banaszak
Klinika Zakażeń Noworodków
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (0-61) 841 94 09
e-mail: jszczapa@gpsk.am.poznan.pl