

ZAKAŻENIA SZPITALNE W NEONATOLOGII

HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS IN NEONATOLOGY

Maria Wilińska¹, Agnieszka Sulikowska²

STRESZCZENIE

Zakażenia szpitalne (ang. hospital acquired infection – HAI) u hospitalizowanych noworodków zazwyczaj są utożsamiane z posocznicą o późnym początku (ang. late onset sepsis – LOS). Częstość występowania tych infekcji jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia dojrzałości dziecka przy urodzeniu. Różni się geograficznie, obejmując od 0,61% do 14,2% hospitalizowanych noworodków. Dominującymi patogenami HAI są gronkowce koagulazo-ujemne, pałeczki Gram(–) zgodnie z nową systematyką należące do kilku rodzin rzędu *Enterobacterales* oraz gronkowce złociste, paciorkowce, enterokoki i grzyby. Ze względu na trudności w szybkim rozpoznaniu HAI i związanego z HAI wysokiego ryzyka zgonu oraz długotrwałych następstw neurorozwojowych, leczenie empiryczne antybiotykami rozpoczyna się już na etapie podejrzenia zakażenia. Rosnąca liczba wielolekoopornych mikroorganizmów Gram(+) i Gram(–) na oddziałach intensywnej terapii noworodków (NICU) stanowi poważny problem. Wymaga to skutecznych strategii nadzoru oraz właściwej diagnostyki i odpowiednich schematów leczenia. Podstawę zmniejszenia występowania HAI u noworodków w oddziałach neonatologicznych stanowi podejście wystandaryzowanej jakości, obejmujące protokoły ograniczania antybiotykoterapii, właściwą higienę rąk, sprzętu i środowiska oraz minimalizację inwazyjnych procedur na oddziałach intensywnej terapii, optymalne postępowanie żywieniowe a także aktywne włączanie rodziców w proces terapeutyczny dziecka.

SŁOWA KLUCZOWE: noworodek, zakażenie szpitalne, posocznica o późnym początku, oddział intensywnej terapii noworodka

ABSTRACT

Hospital acquired infection (HAI) in hospitalized neonates is usually equated with late onset sepsis (LOS). The incidence of these infections is inversely related to the maturity of the baby at birth. The dominant pathogens of HAI are coagulase-negative staphylococci, Gram(–) bacilli, according to the new taxonomy, belonging to several families of the order *Enterobacterales* and Staphylococci, Streptococci, Enterococci and Fungi. Due to the difficulties in rapid diagnosis of HAI and the high risk of death and long-term neurodevelopmental consequences associated with HAI, empiric antibiotic treatment begins at the stage of suspected infection. The increasing number of multidrug-resistant Gram(+) and Gram(–) microorganisms in neonatal intensive care units (NICUs) is a serious concern. This requires effective surveillance strategies, appropriate diagnosis and treatment regimens. The basis for reducing the incidence of HAI in neonates is a standardized quality approach, including protocols for limiting antibiotic therapy, proper hygiene of hands, equipment and the environment, minimizing invasive procedures in intensive care units, optimal nutritional management and active involvement of parents in the therapeutic process of the child.

KEY WORDS: neonate, hospital acquired infection, late onset sepsis, neonatal intensive care unit

SKALA PROBLEMU

W krajach rozwiniętych odsetek zgonów noworodków znacząco obniżył się na przestrzeni ostatnich lat, lecz zakażenia noworodków są ciągłym poważnym globalnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego. Mogą stanowić nawet 25% przyczyn zgonów noworodków. W zależności od doby życia po urodzeniu, w której występują pierwsze objawy, wyróżniamy posocznicę o wczesnym (ang. early onset sepsis, EOS) i o późnym początku (ang. late onset sepsis LOS). Początek LOS następuje zazwyczaj po 72 godzinach od urodzenia. O ile EOS odzwierciedla przełożyskowe lub, częściej, wstępujące infekcje z matczynej dróg rodnych, to LOS jest związana z zazwyczaj poporodowym środowiskiem szpitalnym (ang. hospital acquired infection, HAI).

DEFINICJA

Zakażenie szpitalne jest związane z opieką zdrowotną. W rozpoznaniu bierze się pod uwagę czas jego wystąpienia względem dnia przyjęcia do szpitala. W większości zakażeń bakteryjnych jest to okres > 48 godz. U noworodków może to być każde zakażenie niezależnie od czasu, który upłynął od urodzenia się [1].

Rozpoznanie zakażenia szpitalnego u noworodków z reguły wymaga pogłębionej analizy przypadku i różnicowania z zakażeniem wewnątrzmacicznym niezwiązanym z opieką szpitalną. Zakażenie szpitalne może być spowodowane patogenami nabytymi podczas hospitalizacji lub nabytymi od matki skolonizowanej / zakażonej florą pozaszpitalną lub szpitalną podczas hospitalizacji przed porodem.

¹ Klinika Neonatologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

² Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych, SPSK im. prof. W. Orłowskiego CMKP

Adres do korespondencji: Maria Wilińska, Klinika Neonatologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel. 22 584 11 70, fax: 22 625 07 12, e-mail: wilianska.maria@gmail.com

Definicje zakażeń związanych z opieką zdrowotną (HAI - ang. Healthcare Associated Infection/Healthcare Acquired Infection) zostały opracowane przez zespół ekspertów powołanych przez Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC - ang. European Centre for Disease Prevention and Control) w 2009 roku w celu ujednolicenia stosowanych we wszystkich krajach Unii Europejskiej i krajach współpracujących kryteriów rozpoznawania zakażeń na potrzeby ich monitorowania. W przypadku zakażeń łożyska naczyniowego wyróżniamy definicje:

- klinicznej sepsy (nie wykonano posiewu krwi lub w próbce krwi nie wykryto drobnoustrojów),
- laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia łożyska naczyniowego
- laboratoryjnie potwierdzonego zakażenia łożyska naczyniowego wywołanego przez gronkowce koagulazo-ujemne.

W przypadku noworodków jednokrotna izolacja gronkowców koagulazo-ujemnych w próbkach krwi nie powinna wykluczać rozpoznania sepsy.

Inne kryteria rozpoznania to: niestabilność ciepłoty ciała (hipotermia, hipertermia $> 38^{\circ}\text{C}$), tachykardia ($> 200/\text{min}$), bradykardia ($< 80/\text{min}$), opóźniony powrót włósniczkowy CRT > 2 s, zwiększona częstość bezdechów ($> 20/\text{d}$); kwasica metaboliczna, nowopowstała hiperglikemia ($> 140 \text{ mg/dl}$) oraz inne objawy jak nieprawidłowy kolor skóry, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (CRP, prokalcytonina), zwiększone zapotrzebowanie na tlen, konieczność intubacji, niestabilny stan ogólny, apatia.

EPIDEMIOLOGIA I ZNACZENIE KLINICZNE

Częstość występowania HAI narasta wraz z poprawą przeżywalności wcześniaków, zwłaszcza tych z bardzo małą masą urodzeniową (ang. very low birth weight, VLBW). Ocenia się, że 36,3% noworodków w wieku ciążowym (GA) < 28 tygodni doświadcza co najmniej jednego epizodu LOS, w porównaniu z 29,6%, 17,5% i 16,5% kolejno wcześniaków GA 29-32 tygodni, GA 33-36 tygodni i noworodków urodzonych w terminie. Dwie trzecie wcześniaków o ekstremalnie małej urodzeniowej masie ciała (ang. extremely low birth weight, ELBW) doświadcza więcej niż jednego epizodu poważnego podejrzenia lub potwierdzonego mikrobiologicznie zakażenia podczas hospitalizacji. Zakażenia te występują najczęściej między 14 a 25 dniem hospitalizacji [2-4]. Wskazuje to na znaczenie procedur stosowanych podczas hospitalizacji noworodków i urządzeń medycznych podtrzymujących ich życie w patogenezie HAI.

Stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania przyczynia się do zwiększenia częstości występowania w oddziałach neonatologicznych wielolekoopornych pałeczek Gram(-) (ang. multi-drug-resistant Gram(-) bacteria, MDR-GNB). Stanowią one około 20% przypadków bakteriemii i są związane

z 2,8-krotnym wzrostem śmiertelności noworodków z powodu zakażeń w porównaniu do infekcji wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na antybiotyki [5].

Zakażenia szpitalne w oddziale neonatologii obserwujemy już po kilku dniach od złamania/nieprawidłowego wykonania procedur. Falszywie pojmowany „stan wyższej konieczności” (nagły przypadek, brak personelu, brak czasu, nadmiar obowiązków) przyzwalający na odstępianie od standardu jest jednym z ważniejszych czynników wystąpienia HAI. W etiopatogenezie zakażeń szpitalnych, zwłaszcza w oddziałach, w których hospitalizowani są pacjenci z niską odpornością, wciąż aktualna jest zasada „wszystko albo nic”. W dochodzeniu epidemiologicznym analizowanych ognisk zakażeń szpitalnych podkreśla się, że przyczyną HAI jest łamanie standardów postępowania na różnych etapach. Niejednokrotnie jest to niechęć personelu do uczestnictwa i przykładania należytej uwagi szkoleniom (mycie rąk: „ciągle to samo”), brak nadzoru i używanie nieodpowiednich markerów ryzyka (fałszywy zamiennik: zużycie środka dezynfekcyjnego) oraz pokutujące podejście, że zakażenia szpitalne zdarzają się wszędzie i nie da się ich wyeliminować. Bardzo ważna jest postawa osoby kierującej zespołem/oddziałem, nadzorująca przestrzeganie procedur zapobiegających powstawaniu i szerzeniu się HAI. Brak dyscypliny i przestrzegania procedur przez osoby zarządzające najczęściej sprzyja bagatelizowaniu zagrożeń przez podległy personel.

Zidentyfikowane przyczyny występowania zakażeń szpitalnych to:

- nieprawidłowa higiena rąk,
- zbyt duże obciążenie pracą, mała liczebność personelu i zagęszczenie stanowisk pacjentów,
- nieprzestrzeganie zasad lub nieprawidłowe zasady mycia sprzętu medycznego (inkubatory, promienniki, respiratory),
- nieprawidłowo przechowywany drobny sprzęt medyczny i łamanie zasady jednorazowości sprzętu
- kolonizacja miejsc wilgotnych (zlewy, umywalki, nawilzacze) głównie florą Gram(-),
- wielorazowe pobieranie płynu, leku z opakowania oraz dodawanie leku do mieszaniny żywieniowej (ingerencja w worek),
- nieprzestrzeganie procedury mycia i dezynfekcji rąk oraz niewłaściwe stosowanie środków ochrony indywidualnej (ŚOI),
- nieprawidłowe procedury lub brak nadzoru nad żywieniem, w szczególności w zakresie stosowania mleka z banku mleka kobiecego i mieszanek mlekozastępczych.

Częstość występowania LOS jest miarą jakości opieki medycznej nad pacjentem w szpitalu.

ETIOLOGIA

Głównymi patogenami HAI są gronkowce koagulazo-ujemne (CONS), które stanowią 53,2–77,9% HAI w krajach uprzemysłowionych i 35,5–47,4% w krajach rozwijających się. Inne bakterie Gram(+) to

Staphylococcus aureus, paciorkowce i *Enterococcus* spp. Do bakterii Gram(-) odpowiedzialnych za HAI u noworodków należą głównie *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. i *Enterobacter* spp. Kolejną grupę czynników etiologicznych stanowią grzyby, zwłaszcza *Candida* spp, występujące z różną częstością w poszczególnych szpitalach i regionach [6].

PATOGENEZA

Zarówno bakterie Gram(-), grzyby jak i CONS wywierają długoterminowy szkodliwy wpływ na organizm dziecka, szczególnie na najbardziej niedojrzałe noworodki o najmniejszej urodzeniowej masie ciała < 1000 g. W zakresie zjadliwości (wirulencji) CONS nie mają tak negatywnego potencjału jak *Staphylococcus aureus*, bakterie Gram(-) i grzyby, co częściowo wyjaśnia niższy wskaźnik powikłań infekcyjnych, a także niższą śmiertelność w zakażeniach tej etiologii. Cechą charakterystyczną CONS, głównie *Staphylococcus epidermidis*, jest zmienność genetyczna i zdolność do nabywania nowych patogennych właściwości, jak tworzenie biofilmu i oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe w celu lepszego przystosowania się do środowiska szpitalnego. CONS izolowane z oddziałów intensywnej terapii noworodków (NICU) coraz częściej są odporne na wankomycynę [7].

Struktura biofilmu odgrywa kluczową rolę także w adhezji grzybów i ich oporności na leki. Aby zainicjować etap adherencji, *C. albicans* wytwarza cząsteczkę adhezyjną znaną jako sekwencja aglutyninopodobna 3 (Als3) na powierzchni komórki. Biofilm *C. albicans* tworzony jest w kilku etapach obejmujących początkowo przyleganie do powierzchni, następnie tworzenie strzępek i kolejno wytwarzanie zewnątrzkomórkowej warstwy macierzy polisacharydowej. Biofilm umożliwia *C. albicans* przyleganie do stałych niebiologicznych powierzchni, takich jak urządzenia medyczne. *C. parapsilosis* często występuje na rękach pracowników służby zdrowia [8, 9].

CZYNNIKI RYZYKA ZAKAŻEŃ I MIEJSCE PROFILAKTYKI ANTYBIOTYKOWEJ

Oprócz niedojrzałości, inne dobrze udokumentowane czynniki ryzyka HAI to stosowanie inwazyjnych interwencji, jak wentylacja mechaniczna i cewnikowanie wewnątrznaczyniowe, zabiegi chirurgiczne, wydłużony czas żywienia pozajelitowego, opóźnione wprowadzanie karmienia enteralnego lub niepowodzenie wczesnego żywienia dojelitowego mlekiem matki oraz towarzyszące choroby układu oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz leki, głównie antybiotyki i steroidy. Istotne jest kumulowanie się czynników przy długotrwałej hospitalizacji. Należy zauważyć, że czynniki genetyczne gospodarza, takie jak polimorfizm w genach związanych z odpornością, mogą być również zaangażowane w podatność noworodków na HAI.

Zastosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii nie zmniejsza ryzyka rozwoju martwiczego zapalenia jelit (ang. necrotizing enterocolitis, NEC) u noworodków o ekstremalnie małej urodzeniowej masie ciała (ang. extremely low birth weight, ELBW). Co więcej, profilaktyczna antybiotykoterapia ≥ 5 dni wiąże się ze zwiększonym ryzykiem NEC [10].

Zastosowana i następnie przedłużana antybiotykoterapia empiryczna (AE), w szczególności u ELBW bez EOS potwierdzonej dodatnim posiewem krwi jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu, zakażeń grzybiczych, zakażeń bakteryjnych florą lekooporną, a także rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej (ang. bronchopulmonary dysplasia, BPD), leukomalacji okołokomorowej (ang. periventricular leukomalacia, PVL) oraz retinopatii wcześniaków (ang. retinopathy of prematurity, ROP).

Jak wykazano w badaniu obejmującym 300 NICU w USA i Kanadzie, wskaźnik AE jest o rząd wielkości wyższy niż faktyczna częstość zakażeń u noworodków. Na przestrzeni lat nastąpiła zaledwie niewielka zmiana w stosowaniu AE i to tylko w grupie noworodków o większej masie ciała przy urodzeniu (u VLBW vs ELBW). Istnieje bardzo duże zróżnicowanie między ośrodkami w zakresie włączania i długości stosowania AE. W wielu szpitalach w Kanadzie i USA obserwuje się spadek wskaźników stosowania antybiotyków u wcześniaków.

Wyniki tych obserwacji wskazują na konieczność wdrażania protokołu zarządzania antybiotykami w oddziałach intensywnej terapii noworodka [11-13].

OBJAWY KLINICZNE

Objawy kliniczne HAI u noworodków są niespecyficzne. Wnikliwa obserwacja pielęgniarek i matki zauważająca zmianę zachowania dziecka (obniżenie aktywności lub nadmierne pobudzenie), pogorszenie jakości karmienia (aktywności przy ssaniu, tolerancji pokarmu), zaburzenia toru oddechowego (brady/tachypnoe, bezdechy, wzrost zapotrzebowania na wsparcie oddechowe, potrzeba zwiększenia stężenia tlenu w mieszaniu oddechowej) dostarcza pierwszych sygnałów o możliwym zakażeniu.

Monitorowanie danych fizjologicznych stale wyświetlanych na ekranie monitora jest dobrą metodą przewidywania HAI. Najwyższą wartością predykcyjną wykazuje hipotensja i towarzyszący jej skąpomocz. Postępem w tej dziedzinie jest monitorowanie charakterystyki tętna (HRC). Mediowana przez cytokiny zapalne zmienność czynności serca, czyli okresowe zwolnienie i następowa tachykardia wskazują na wysokie ryzyko rozwijania się stanu zapalnego. Kolejnych danych do wczesnego diagnozowania sepsy dostarczają obserwacje dotyczące nieprawidłowości w zakresie SpO₂, liczby oddechów i wyniki przezskórnego pomiaru CO₂.

W badaniach obrazowych istotne są zmiany w badaniach radiologicznych płuc i jamy brzusznej oraz coraz bardziej powszechne nieinwazyjne metody obrazowania, jak ultrasonografia i rezonans magnetyczny [14].

W zakresie badań laboratoryjnych, z nasileniem sepsy i ryzykiem zgonu powiązane są interleukina 6 (IL-6) i prokalcytonina (PCT) w surowicy (współczynnik ryzyka 2,28 i 2,91, odpowiednio). Tak wysokiej wartości predykcyjnej nie wykazano w stosunku do białka C-reaktywnego (współczynnik ryzyka 1,16) [15]. Połączenie IL 6 i PCT z innymi biomarkerami, jak całkowita liczba neutrofilów oraz stosunek niedojrzałych do całkowitej liczby neutrofilów zwiększa szanse na szybkie rozpoznanie LOS. Układ odpornościowy noworodków, zwłaszcza tych najbardziej niedojrzałych, charakteryzuje się niską pulą magazynującą neutrofilów i szybkim wyczerpaniem rezerwy szpiku kostnego podczas sepsy, co w konsekwencji może doprowadzić do neutropenii. Sekwencyjne wykonywanie badań może pomóc w monitorowaniu zakażenia, ułatwiając decyzje co do długości leczenia antybiotykami [16].

Złotym standardem w rozpoznawaniu posocznicy u noworodków jest badanie mikrobiologiczne krwi i ewentualnie innych płynów normalnie jałowych, jak płyn mózgowo rdzeniowy i właściwie pobrany mocz (cewnikowanie, nakłucie nadłonowe). Obecność patogenów w próbce materiału biologicznego pobranego we właściwej objętości, w korelacji z objawami klinicznymi potwierdza istnienie sepsy. Należy pamiętać, że posiew krwi może być nieadekwatny w przypadku przejściowej/ przerywanej bakteriemii, zbyt małej objętości krwi pobranej na badanie oraz nieprawidłowym procesie badania. Badanie jest czasochłonne i może dawać wyniki zarówno fałszywie dodatnie, jak też fałszywie ujemne, co utrudnia odróżnienie prawdziwej infekcji od zanieczyszczenia próbki.

Metody molekularne stały się obecnie obiecującymi narzędziami diagnostycznymi sepsy noworodków. PCR, technologia oparta na ekstrakcji mikrobiologicznego DNA z próbek krwi i późniejszym sekwencjonowaniu lub hybrydyzacji specyficznych dla gatunku regionów genowych, jest szeroko badana pod kątem wykrywania mikroorganizmów. Metoda PCR wykrywa patogeny w czasie rzeczywistym, koncentrując się na bieżącym pomiarze sygnałów fluorescencyjnych generowanych w każdym cyklu amplifikacji. W porównaniu z konwencjonalną hodowlą, technologia PCR cechuje się wyższą czułością, wymaga znacznie mniejszej objętości próbki i daje odpowiedź w krótszym czasie. Nie daje jednak zwykle odpowiedzi na temat lekowrażliwości drobnoustroju lub zawęża ją do wybranych mechanizmów oporności.

Innym inspirującym osiągnięciem w dziedzinie testów molekularnych jest mikromacierz. Technologia ta pozwala na wykrywanie patogenów z jednoczesnym określaniem zjadliwości drobnoustrojów, a nawet profilu odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Chociaż mikromacierze są bardzo czułe i specyficzne, nie mogą zastąpić, podobnie jak PCR, konwencjonalnej metody izolacji patogenów w hodowli i późniejszym wykrywaniu profilu oporności na antybiotyki. Ograniczeniem są także koszty badania, konieczność wysokospecjalistycznej aparatury i obsługującego ją personelu [17].

W przypadku podejrzenia zakażenia szpitalnego należy zastosować u pacjenta empiryczną antybiotykoterapię. Spektrum antybiotyków stosowanych w terapiach empirycznych powinno być tak wąskie, jak to możliwe. W krajach rozwiniętych stosowana jest ampicylina i gentamycyna. W krajach rozwijających się poważnym problemem jest rosnąca liczba szczepów wieloopornych, co jest skutkiem nadmiernej szerokowachlarzowej empirycznej antybiotykoterapii z pominięciem zalecanych schematów. Stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania jest alarmujące ze względu na jego ścisły związek z generowaniem oporności na wiele leków. Kolejnym, niestety już powszechnym problemem są coraz bardziej odporne CONS, co spowodowało konieczność zwiększenia wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) wankomycyny z 5 µg/ml – 10 µg/ml do 10 µg/ml – 15 µg/ml w celu utrzymania skutecznego zakresu terapeutycznego wankomycyny w tym zakażeniu. Niewłaściwie dobrany antybiotyk zwiększa ponad czterokrotnie ryzyko zgonu w HAI.

Optymalna terapia empiryczna musi uwzględniać następujące parametry:

- Optymalny czas rozpoczęcia terapii – ważna każda godzina!
- Właściwie dobrana antybiotykoterapia.
Parametry doboru:
 - spodziewany patogen
 - sytuacja epidemiologiczna oddziału
 - dotychczas stosowane antybiotyki u dziecka
 - terapia dobrana do stanu pacjenta – im cięższy, tym terapia bardziej szerokowachlarzowa (meronem+wankomycyna w zakażeniach z zaburzeniami krążenia obwodowego),
 - ryzyko oporności na antybiotyki (wysoki odsetek *E. coli* opornych na ampicylinę, zwykle > 50% izolatów, u ELBW 40-85%)

Po uzyskaniu antybiogramu wyhodowanego patogenu leczenie należy skorygować i zazwyczaj zredukować do monoterapii.

OPTYMALNY CZAS STOSOWANIA LECZENIA

Odstawienie antybiotyków jest uzasadnione, jeśli posiew krwi daje negatywny wynik po 36-48 godzinach, a noworodek nie wykazuje klinicznych objawów zakażenia. W praktyce, ponieważ posiewy krwi są pozytywne tylko w 5-10% podejrzanych przypadków, antybiotykoterapia jest często przedłużana. Alarmujące jest to, że antybiotyki są nadużywane u pacjentów, u których w rzeczywistości nie rozwinęło się HAI, co prowadzi do większego ryzyka NEC lub zgonu (OR: 2,66, 95% CI 1,12 do 6,3) [18].

Zakończenie terapii empirycznej u noworodków, u których w rzeczywistości nie rozwinęła się sepsa lub inne zakażenia, przyczynia się w znacznym stopniu do dobrostanu pacjentów i może pomóc w ograniczeniu

zjawiska narastania antybiotykooporności patogenów szpitalnych.

Długość antybiotykoterapii zakażenia potwierdzonego hodowlą oraz klinicznie jawnej posocznicy uzależniona jest od formy klinicznej HAI oraz wyhodowanego patogenu.

PROGRAM ZARZĄDZANIA ANTYBIOTYKAMI (ASP)

Biorąc pod uwagę rosnący wskaźnik oporności patogenów i stosunkowo powolny rozwój nowych środków przeciwdrobnoustrojowych, w celu optymalizacji antybiotykoterapii korzystne jest wdrożenie w szpitalu programu zarządzania antybiotykami (ASP). Główne strategie tego programu obejmują, we współpracy lekarzy z zespołem zakażeń szpitalnych, bieżącą analizę sytuacji epidemiologicznej w oddziale i lekooporności patogenów, analizę stosowanej antybiotykoterapii w każdym przypadku zakażenia lub jego podejrzenia, racjonalizację stosowania antybiotyków u noworodków po urodzeniu, unikanie stosowania antybiotyków o nadmiernie szerokim spektrum działania w zidentyfikowanych zakażeniach, określanie celowości empirycznego leczenia antybiotykami w przypadku uzyskania ujemnych wyników posiewu krwi oraz edukowanie zespołów medycznych zlecających leki przeciwdrobnoustrojowe oraz dokumentowanie ich zgodności z wytycznymi [19].

STRATEGIE DZIAŁANIA W ZAPOBIEGANIU ZAKAŻENIOM SZPITALNYM W NEONATOLOGII

Koncepcja ogniw łańcucha w zapobieganiu HAI oznacza, że ważne jest każde ogniwo, czyli każdy element złożonej procedury zapobiegania zakażeniom szpitalnym.

Kluczową strategią działania jest ograniczanie kolonizacji noworodka patogenną florą szpitalną. Kolonizacja noworodka drobnoustrojami patogennymi jest pierwszym krokiem do zakażenia. Praktycznie, strategia działania obejmuje ochronę naturalnych barier dziecka, redukcję, a najlepiej eliminację procedur inwazyjnych wybitnie sprzyjających transferowi bakterii, oraz tzw. minimalną pielęgnację z aktywnym włączeniem rodziców.

Punktem wyjścia postępowania w zakresie optymalnej kolonizacji noworodka w szpitalu jest uświadomienie w zespołach medycznych, że noworodek:

- z porodu drogami natury kolonizuje się florą dróg rodnych matki,
- urodzony cięciem cesarskim kolonizuje się florą skórną matki,
- noworodek oddzielony od matki po urodzeniu kolonizuje się florą szpitalną,
- przystawiony do piersi kolonizuje się florą skórną matki,
- noworodek nie przystawiony do piersi, z wykonywanymi procedurami w obrębie jamy ustnej

(odsysanie, intubacja, zakładanie zgłębników dożołądkowych) kolonizuje się florą szpitalną.

Źródłem tzw. „dobrych” bakterii są dla noworodka zdrowi rodzice, czyli w przełożeniu na praktyki szpitalne jest to:

- poród drogami natury,
- wczesny, długotrwały i powtarzany kontakt „skóra-do-skóry”,
- karmienie piersią lub mlekiem matki od pierwszych godzin życia, w przypadku oddzielenia dziecka od matki,
- system opieki zakładający ciągły pobyt dziecka z matką, tzw. rooming-in,
- kangurowanie noworodka w oddziale intensywnej terapii, jak tylko osiągnie on stabilność kliniczną
- kontakt dziecka z innymi członkami rodziny: ojciec, rodzeństwo.

Źródłem „złych” bakterii jest chory człowiek lub skażone środowisko, czyli

- inni pacjenci
- personel
- kolejni odwiedzający
- (rzadko) flora własna dziecka w przewodzie pokarmowym i układzie oddechowym [20].

W przypadku karmienia naturalnego przewód pokarmowy noworodka kolonizuje się bakteriami *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Diphtheroides* i *Bifidobacterium*. Przy karmieniu sztucznym oraz podczas antybiotykoterapii flora jelitowa jest zdominowana przez bakterie Gram(-) (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*), ziarniaki G-dodatnie: *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* oraz grzyby, głównie *Candida* spp.

Mikrobiom jelitowy to złożona i dynamiczna populacja kilkuset gatunków bakterii kolonizujących jelita. Jest coraz częściej uznawany za niezbędny "narząd" noworodków w dostarczaniu składników odżywczych, regulacji dojrzewania nabłonka jelitowego i rozwijaniu obrony immunologicznej. Noworodki VLBW cechują się opóźnioną kolonizacją, a także mniejszą różnorodnością mikrobiologiczną w przewodzie pokarmowym. Patologiczna mikroflora jelitowa może zagrozić integralności bariery jelitowej, czego skutkiem jest translokacja bakterii do krwioobiegu. CONS zidentyfikowano jako dominujący gatunek w kale noworodków VLBW, potwierdzając rolę jelit jako ważnego źródła potencjalnych patogenów powodujących HAI. Probiotyki stosowane w celu normalizacji mikrobiomu jelitowego (*Bifidobacterium* i *Lactobacillus* spp.), chociaż teoretycznie obiecujące, nie poprawiły wyników w zakresie redukcji zakażeń szpitalnych.

W aspekcie zakażeń szpitalnych i stosowanych procedur każdy oddział neonatologiczny jest podzielony 4 strefy:

- I. STREFA: wejście/wyjście z sali – mycie i dezynfekcja rąk
- II. STREFA: indywidualna pacjenta – dezynfekcja przed i po kontakcie ze strefą

III. STREFA: kontakt z pacjentem - dezynfekcja (czasami mycie) rąk przed i po kontakcie z pacjentem, ANTT

IV. STREFA: penetracja barier ochronnych noworodka, procedury inwazyjne - ANTT

Zasadą jest ograniczenie do minimum kontaktu personelu z każdą ze stref i ścisłe przestrzeganie procedur realizowanych w każdej z nich.

TRANSMISJA PATOGENÓW. PRZESŁANKI DO DECYZJI ORGANIZACYJNYCH

Do transmisji patogenu dochodzi, jeśli nastąpił kontakt z rezerwuarem poprzez drogę przenoszenia. Do inwazji dochodzi, jeśli nastąpiło przerwanie ciągłości naturalnych barier ochronnych. Wybitna zjadliwość niektórych patogenów oraz szczególna podatność noworodka powoduje, że penetrują one przez nawet nieprzerwane bariery ochronne dziecka.

Konieczna jest izolacja pacjentów zakażonych. Ręce – najważniejsze!

- Mycie rąk przez personel i odwiedzających przy każdym wejściu na oddział,
- Dezynfekcja przed każdym kontaktem w każdej strefie pacjenta,
- Dezynfekcja i ew. mycie po każdym kontakcie w strefie pacjenta, zarówno z noworodkiem jak też oprzyrządowaniem, jak monitory, pompy infuzyjne, dreny, cewniki, kaniule, linie dożylnie oraz bielizna noworodka.

Mycie i dezynfekcja rąk nie powinny uszkadzać skóry, bo może ona stać się siedliskiem patogenów trudnych do usunięcia. Personel pracuje bez ozdób na rękach, z krótkimi paznokciami. Dozowniki na płyn dezynfekcyjny powinny być uruchamiane łokciem lub działać na fotokomórkę.

ANTT (ang. Aseptic Non-Touch Technique), aseptyczna technika bezdotykowa) jest to międzynarodowy standard aseptycznej bezdotykowej obsługi części i miejsc, które są jałowe. Obejmuje tzw. kluczowe miejsca, a więc pola aseptyczne, których kontaminacja może spowodować zakażenie (miejsce przerwania powłok skórnych - przekłucie, nacięcie, ujście cewki moczowej przed cewnikowaniem) oraz kluczowe części, czyli sprzęt medyczny, którego zanieczyszczenie może spowodować transfer patogenów do kluczowego miejsca: końcówki strzykawek, igły, kaniule. Kluczowe części mogą wchodzić w kontakt wyłącznie z innymi kluczowymi częściami lub kluczowymi miejscami [21].

ŚRODKI OCHRONY INDYWIDUALNEJ (ŚOI)

1. Maski ochronne, czapki ochronne oraz fartuchy jałowe stosuje się tylko przy procedurach inwazyjnych o podwyższonym ryzyku kontaminacji (kaniulacja naczyń centralnych, pępowinowych, punkcja lędźwiowa)

2. Jednorazowe nieprzepuszczalne fartuchy foliowe należy stosować zawsze w przypadku kontaktu własnego ubrania z pacjentem, ze strefą pacjenta – materacykiem, bielizną oraz przy ryzyku kontaminacji krwią, płynami ustrojowymi (mocz, wydzieliny z drenów, kał, wymioty).
3. Rękawice ochronne niejałowe służą ochronie personelu medycznego przed kontaminacją materiałem biologicznym pacjenta. Nie odgrywają roli w ograniczaniu transmisji patogenów na pacjenta.
4. Rękawice jałowe są konieczne w ANTT wersji chirurgicznej, zawsze należy je stosować jeśli ręce personelu dotykają miejsc jałowych pacjenta, na przykład przy zakładaniu cewników centralnych, przy cewnikowaniu pęcherza moczowego, przy punkcji lędźwiowej, punkcji komory bocznej mózgu i nakłuwaniu zbiornika Rickhama.
5. Wyposażenie stanowiska noworodka i stanowiska pracy:
 - słuchawki: oliwki dezynfekowane po każdym użyciu; słuchawki wymieniane co 24 h
 - worki samorozprężalne: rutynowa wymiana co 7 dni; maseczki wymieniane po każdym użyciu, worki do 24 h po użyciu,
 - termometr, nożyczki, taśmy pomiarowe wielorazowe - dezynfekcja po każdym użyciu, pudełka różnych rozmiarów rękawic - wyrzucane po ich opróżnieniu.
 - utrzymanie w czystości higienicznej klawiatur komputerów i monitorów, słuchawek telefonicznych, klamek; dokumentacja, długopisy, podkładki, karty na notatki powinny być na stanowisku pracy.
 - głowice i przewody aparatów usg (wytarcie żelu!), materacyki do fototerapii, końcówki diafanoskopu muszą być dezynfekowane po każdym zastosowaniu.

W organizacji oddziału ważne jest niekolidowanie i niekrzyżowanie się dróg komunikacyjnych, wystarczające pomieszczenia socjalne, sprzętowe i magazynowe. Należy zapewnić łatwość w dostępie do koszy na zróżnicowane odpadki.

W oddziale powinny funkcjonować pisemne instrukcje utylizacji materiałów biologicznych (mocz, kał, nieużyte mleko). Sprzęt do dezynfekcji powinien cechować się łatwością mycia. W organizacji pracy istotne są łatwo dostępne zlewy, zachęcające do korzystania.

Obowiązek bezwzględnego przestrzegania wszystkich reguł dedykowanych do miejscowego personelu medycznego dotyczy w tym samym stopniu konsultantów oddziału i osób sprzątających [22].

WCZESNE DOJELITOWE KARMIEŃIE TROFICZNE MLEKIEM MATKI

Podaż siary (ang. colostrum) do jamy ustnej noworodka stymuluje układ immunologiczny systemu OROFALT, wykazuje efekt prebiotyczny oraz działa troficzo,

przeciwwapalnie i stymulująco na przewod pokarmowy dziecka. Przy wczesnym podaniu siary, w porównaniu do placebo udokumentowano u wcześniaków z GA \leq 32 tygodnia przy urodzeniu zmniejszenie częstości NEC, zmniejszenie częstości późnej sepsy oraz zmniejszenie częstości ciężkiego krwawienia do OUN a także skrócenie czasu do uzyskania pełnego żywienia dojelitowego.

Rozpoczęcie żywienia dojelitowego bywa opóźniane u noworodków VLBW ze względu na pokutujące niekiedy obawy o złą tolerancję pokarmu i przyczynianie się do wystąpienia martwiczego zapalenia jelit (NEC). Tymczasem to brak pokarmu w jelitach może utrudniać funkcjonalne dojrzewanie przewodu pokarmowego, a długotrwałe stosowane żywienie pozajelitowe wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji ogólnoustrojowej z powodu upośledzenia funkcji komórek odpornościowych. Karmienie troficzne jest definiowane jako dojelitowa podaż mleka matki i/lub preparatu modyfikowanego, o małej objętości, tj. do 24 ml/kg mc./dobę. Jego rolą jest stymulacja jelit przy minimalnym obciążeniu niedojrzałego przewodu pokarmowego. Wczesne karmienie troficzne, a więc rozpoczęte w ciągu pierwszych kilku godzin po urodzeniu, wykazało korzyści w zapobieganiu zakażeniom szpitalnym bez zwiększonego ryzyka powikłań jelitowych. Mleko matki, oprócz obfitych składników odżywczych, zawiera również przeciwciała wydzielnicze, komórki odpornościowe, liczne czynniki troficzne, cytokiny, hormony, laktoferynę (LF) i oligosacharydy, które poprzez bardzo silne działanie prebiotyczne stymulują formowanie korzystnego mikrobiomu jelitowego. Priorytet mleka matki we wprowadzaniu dojelitowego żywienia troficznego wynika z jego udokumentowanej wyższości w stosunku do mieszanki sztucznej w promowaniu funkcji odpornościowych noworodków. Wykazano, że karmienie mlekiem kobiecym rozpoczęte w ciągu pierwszych 72 godzin po urodzeniu trzykrotnie zmniejsza ryzyko HAI [23, 24].

WYZWALANIE MOTYWACJI W ZESPOLE

Ważnym elementem strategii zmniejszających występowanie HAI jest zmotywowanie zespołu do tworzenia i przestrzegania procedur redukujących ryzyko zakażeń szpitalnych. Na początek należy zidentyfikować rodzaj patogenów kolonizujących pacjentów i środowisko oddziału. Konieczne jest określenie stanu wyjściowego z analizą występowania HAI, w tym w szczególności zakażeń odcewnikowych i określenie rodzaju patogenów kolonizujących pacjentów i środowisko. Kolejnym krokiem jest zmotywowanie zespołu do poprawy sytuacji. Wypracowanie przez zespół procedur własnych i traktowanych jak własne zwiększa szanse na utożsamianie się z nimi. Wdrażanie wypracowanych procedur powinno odbywać się stopniowo, pojedynczo, w krótkich seriach (szybkie szkolenia).

Nadzór oddziału powinien na bieżąco oceniać szybkość wdrażania procedur w poszczególnych strefach pacjenta, w sposób zapowiadany i niezapowiadany. Zespół powinien zostać przekonany, że wdrażanie procedur jest tożsame z profesjonalizmem i poprawą jakości pracy. W efekcie zespół uzyska zmniejszenie nakładu pracy przy lepszych wynikach klinicznych pacjentów.

Rodzice także powinni zostać objęci szkoleniem w zakresie odpowiednich procedur szpitalnych. Szkolenia instruktażowe dla rodziców powinny być krótkie, powtarzane, wyczerpujące treściowo. Rodzice powinni znać zasady pracy personelu, rozumieć je i zaakceptować. Mogą uczestniczyć w ich tworzeniu, co zwiększy walor praktyczności procedury i utożsamienie z jego zapisami. Regulamin pracy oddziału powinien zostać przekazany rodzicom w formie pisanej, np. jako informator o oddziale.

PODSUMOWANIE

Postęp w intensywnej terapii noworodków doprowadził do poprawy przeżywalności noworodków i jednocześnie zwiększenia częstości występowania zakażeń szpitalnych. Maksymalizacja ryzyka HAI następuje w przypadku wcześniactwa, cięcia cesarskiego, oddzielenia od matki, żywienia pozajelitowego oraz nieracjonalnej antybiotykoterapii.

W obecnym empirycznym schemacie stosowania antybiotyków należy wdrożyć ASP, aby uniknąć niepotrzebnego stosowania zbędnej terapii, o szerokim spektrum działania i dłuższego niż to konieczne czasu leczenia.

Biorąc pod uwagę, że leczenie posocznicy nie zawsze chroni noworodki przed ryzykiem długotrwałych zaburzeń neurorozwojowych, najlepszą strategią jest zapobieganie wystąpieniu zakażenia. Optymalizacja korzyści następuje w przypadku wczesnego preferencyjnego karmienia mlekiem z piersi, minimalizacji ekspozycji na antybiotyki, wdrożenia strategii zapobiegania sepsie, wdrożenia standaryzowanego protokołu żywienia w celu zapobiegania NEC i ułatwiania żywienia dojelitowego oraz wykorzystaniu symbiotycznych relacji z oligosacharydami z mleka kobiecego, także mleka pasteryzowanego w bankach mleka kobiecego.

Przestrzeganie protokołów kontroli zakażeń pozostaje kamieniem węgielnym profilaktyki HAI. Dzięki wdrożeniu pakietów strategii opartych na dowodach, a mianowicie higieny rąk, stosowania środków barierowych, właściwych antyseptyków oraz redukcji tzw. ryzykownych procedur, w połączeniu z ciągłym szkoleniem personelu oraz systemem nadzoru, zakażenia szpitalne u noworodków mogą zostać wyeliminowane. Oprócz ścisłego przestrzegania ustalonych protokołów kontroli zakażeń i mniej inwazyjnych interwencji w intensywnej terapii noworodków, obecne dowody wskazują, że wczesne karmienie mlekiem matki jest obiecującym kierunkiem skutecznego zapobiegania HAI u noworodków.

1. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals Protocol version 6.1, ECDC PPS 2022-2023
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S i wsp. Child health epidemiology reference group of WHO and UNICEF . Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379(9832):2151–2161.
3. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F257–F263. doi:10.1136/archdischild-2014-306213
4. Sullivan BA, Nagraj VP, Berry KL i wsp. Clinical and vital sign changes associated with late-onset sepsis in very low birth weight infants at 3 NICUs. *J Neonatal Perinatal Med* 2021;14(4):553–561. doi: 10.3233/NPM-200578.
5. Boghossian NS, Page GP, Bell EF i wsp. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013;162(6):1120–1124.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.089
6. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA i wsp. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res* 2006;59(3):457–461. doi: 10.1203/01.pdr.0000200808.35368.57.
7. Zhang Z, Cao Y, Li Y i wsp. Risk factors and biofilm formation analyses of hospital-acquired infection of *Candida pelliculosa* in a neonatal intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):620. doi:10.1186/s12879-021-06295-1
8. Ding C, Vidanes GM, Maguire SL i wsp. Conserved and divergent roles of Bcr1 and CFEM proteins in *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. *PLoS One* 2011;6(12):e28151. doi:10.1371/journal.pone.0028151
9. Dierikx TH, Deianova N, Groen J i wsp. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. *Eur J Pediatr* 2022;181(10):3715–3724. doi:10.1007/s00431-022-04579-5
10. Schulman J, Profit J, Lee HC i wsp. Variations in neonatal antibiotic use. *Pediatrics* 2018;142(3):e20180115. doi:10.1542/peds.2018-0115
11. Ting JY, Roberts A, Sherlock R i wsp. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2019;143(3):e20182286. doi: 10.1542/peds.2018-2286.
12. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S i wsp. Temporal trends and center variation in early antibiotic use among premature infants. *JAMA Netw Open* 2018;1(1):e180164. doi:10.1001
13. Sullivan BA, Nagraj VP, Berry KL i wsp. Clinical and vital sign changes associated with late-onset sepsis in very low birth weight infants at 3 NICUs. *J Neonatal Perinatal Med* 2021;14(4):553–561. doi: 10.3233/NPM-200578.
14. Kurul Ş, Simons SHP, Ramakers CRB i wsp. Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates. *Crit Care* 2021;6;25(1):12. doi: 10.1186/s13054-020-03423-2.
15. Dillenseger L, Langlet C, Iacobelli S i wsp. Early inflammatory markers for the diagnosis of late-onset sepsis in neonates: the nosodiag study. *Front Pediatr* 2018;6:346. doi: 10.3389/fped.2018.00346
16. Eichberger J, Resch E and Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front Pediatr* 2022;10:840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288
17. Ting JY, Synnes A, Roberts A i wsp.; Canadian Neonatal Network Investigators. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2016;170(12):1181–1187. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2132.
18. Korang SK, Safi S, Nava C i wsp. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5(5):CD013836. Published 2021.8. doi:10.1002/14651858.CD013836.pub2
19. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M i wsp. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;29;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
20. www.antt.org
21. OuYang X, Yang CY, Xiu WL i wsp. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age ≤32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. *Int Breastfeed J* 2021;16(1):59. Published 2021;21. doi:10.1186/s13006-021-00408-x
22. Alslaim, H.S.; Chan, J.; Saleem-Rasheed, F.; Ibrahim, Y.; Karabon, P.; Novotny, N. Discordance among Belief, Practice, and the Literature in Infection Prevention in the NICU. *Children* 2022, 9, 492. <https://doi.org/10.3390/children9040492>

data przyjęcia pracy - 3.01.2023
data akceptacji - 2.02.2023