

Lek. med. Joanny Tousty

Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Kordek

Analiza efektów realizowania programu zapobiegania zakażeniom *Streptococcus agalactiae* u noworodków w materiale Kliniki Patologii Noworodka PUM

STRESZCZENIE

Wstęp: W latach 70. XX wieku zauważono, że kobiety są często nosicielami paciorkowców z grupy B, które mogą powodować poważne infekcje u noworodków. W 1996 roku CDC wprowadziło rekomendacje dotyczące zapobiegania tym zakażeniom, które zostały zaktualizowane w 2002 roku i przyczyniły się do znacznego zmniejszenia liczby zakażeń u noworodków w USA. W Polsce obowiązują rekomendacje PTG z 2008 roku, a także rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2011 roku, które wprowadza nowy standard opieki nad kobietami w ciąży i noworodkami. W celu uniknięcia infekcji u noworodków, zaleca się stosowanie antybiotyków u kobiet w ciąży z potwierdzonym nosicielstwem GBS. Infekcja GBS u noworodków może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak sepsa o wczesnym początku, ale dzięki jednolitym rekomendacjom postępowania w opiece nad kobietami w ciąży i noworodkami ryzyko wystąpienia tych zakażeń zostało znacznie zmniejszone na całym świecie.

Paciorkowce grupy B (GBS) są drugą najczęstszą przyczyną występowania zakażeń bakteryjnych u niemowląt poniżej 3 miesięcy, zaraz po *Escherichia coli*. GBS jest najczęściej obecny w układzie moczowo-płciowym i pokarmowym człowieka, ale może także kolonizować górne drogi oddechowe. Bakteria ta stanowi podstawowy czynnik epidemiologiczny wywołujący infekcję u noworodków, młodych niemowląt, ciężarnych oraz predysponowanych do zakażeń dorosłych. Kolonizacja GBS występuje u 20-40% dorosłych i u 10-30% kobiet w ciąży.

Badania przesiewowe w kierunku GBS standardowo powinny być przeprowadzane między 35+0 a 37+6 tygodniem ciąży. W przypadku dodatniego wyniku testu, ciężarne powinny otrzymać profilaktykę antybiotykową podczas porodu.

Badania prenatalne przesiewowe, a następnie śródporodowa profilaktyka antybiotykowa dla kobiet skolonizowanych przez GBS, zmniejszają transmisję pionową paciorkowca i wykazują skuteczność przeciwko infekcjom GBS o wczesnym początku na poziomie 86-89%. IAP nie wpływa na wystąpienie infekcji o późnym początku. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, wskazania do śródporodowej profilaktyki GBS obejmują wcześniejsze urodzenie dziecka z inwazyjną chorobą GBS, bakteriomocz GBS, pozytywny wynik badania przesiewowego pochwy i odbytnicy w kierunku GBS, nieznan status GBS na początku porodu z wystąpieniem porodu przedwczesnego, pęknięciem błon owodniowych lub gorączką śródporodową matki $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$. Znaczącą rolę odgrywa czas podania IAP w celu osiągnięcia działania profilaktycznego antybiotyku. Udowodniono, że maksymalne korzyści z

IAP osiąga się wtedy, gdy leki są podane na co najmniej dwie, a najlepiej ≥ 4 godziny przed porodem

Rekomendowane strategie profilaktyki GBS nie zapobiegają wszystkim przypadkom choroby GBS o wczesnym początku, dlatego konieczne jest jak najwcześniejsze wykrycie stanu zakażenia u noworodka. Algorytmy postępowania z noworodkiem obejmują ocenę stanu klinicznego dziecka oraz ocenę czynników ryzyka i prawidłowość śródporodowej profilaktyki antybiotykowej. Każdy noworodek z objawami septycznymi powinien mieć przeprowadzoną pełną diagnostykę i rozpoczęte leczenie antybiotykami.

Objawy kliniczne u noworodka wskazujące na możliwość wystąpienia sepsy obejmują objawy alarmowe (np. bezdechy, drgawki, objawy wstrząsu) oraz inne objawy (np. zaburzenia zachowania, napięcia mięśniowego, problemy z karmieniem, objawy niewydolności oddechowej).

W przypadku noworodków, u których występują czynniki ryzyka, lekarz prowadzący podejmuje decyzję o rozpoczęciu antybiotykoterapii i obserwacji przez okres ≥ 48 godzin. Noworodki, które otrzymały prawidłową profilaktykę GBS, ale nie prezentują patologicznych objawów, również wymagają obserwacji przez ≥ 48 godzin.

Praca miała na celu: analizy zastosowanego dużego odsetka przypadków antybiotykoterapii prenatalnej, ocenę zgodności profilaktyki GBS z programem zapobiegania zakażeniom noworodków w Klinice Patologii Noworodka, ocenę częstości występowania i charakterystyki klinicznej zakażeń GBS, charakterystykę kliniczną wczesnych zakażeń GBS oraz wstępną ocenę kliniczną i analizę efektów programu zapobiegania zakażeniom GBS u noworodków.

Materiał i metodyka: objęto badaniem 967 noworodków i ich matek. Wiek średni kobiet rodzących wyniósł 29,76 lat, a grupa matek rodzących naturalnie stanowiła 50,05% kobiet, porównywalnie z liczbą matek rodzących cięciem cesarskim. 13,02% matek było skolonizowanych GBS. Antybiotykoterapię prenatalną zastosowano u 75,91% matek, z czego 30,82% matek miało IAP. PROM wykazano u 429 matek, z czego u 12,35% noworodków rozpoznano infekcję wczesną. PROM > 18 godzin dotyczył 12 noworodków, wśród których 4 (33,4%) urodziły się chore.

Wśród noworodków 11,79% (n=114) było wcześniakami, a pozostałe 88,21% (n=853) urodziły się w terminie porodu. Średni wiek ciążowy wynosił $38,5 \pm SD$ Hbd, a średnia masa urodzeniowa $3295 \pm 542,5g$. Zakażenia wczesne wystąpiły u 10,55% (n=102) badanej populacji, w tym dwoje dzieci (0,21%) miało zakażenie uogólnione o etiologii paciorkowcowej (EOS GBS). Wśród noworodków z EOS, 18,5% (n=21) było wcześniakami, a 9,5% (n=81) urodziło się w terminie porodu. U 20,59% (n=21) noworodków z EOS zastosowano u matki antybiotykoterapię ≤ 4 godzin, a u 21,57% (n=22) podano antybiotykoterapię przedporodową > 4 godzin. Prawidłowej IAP nie zastosowano w przypadku 57,84% (n=59) noworodków z zakażeniem o wczesnym początku. Wśród matek skolonizowanych GBS 18,25% (n=23) dzieci rozwinęło infekcję wczesną, od matek GBS ujemnych 7,63% (n=486), a gdy wynik GBS był nieznany 11,83% (n=42) noworodków było leczonych z powodu zakażenia.

Wyniki: Zakażenia wczesne u noworodków wystąpiły istotnie częściej w grupie matek GBS dodatnich oraz częściej o 33,4% w grupie noworodków, w której wody płodowe odpływały ponad 18 godzin przed porodem. Wśród noworodków z rozpoznaniem zakażeniem wczesnym większy odsetek stanowiły te, u których nie zastosowano IAP. Nie wykazano związku wystąpienia EOS z zastosowaniem profilaktyki antybiotykowej pełnej lub niepełnej niezależnie od statusu GBS. Istotną zależność potwierdzono między wystąpieniem EOS, a niską masą ciała (<2500g), z występowaniem wcześniactwa (<37 Hbd) oraz gorszą punktacją w skali Apgar w 1 i 10 minucie ($p < 0,001$). Liczba rozpoznanych zakażeń wczesnych wynosiła 102 noworodków (10,55%). Wśród nich u 75 noworodków (73,53%) zdiagnozowano sepsy kliniczne, bez potwierdzenia dodatnim posiewem. Wśród całej analizowanej grupy 967 noworodków rozpoznano 2 sepsy o etiologii GBS (0,21%). Pozostałych 5 przypadków zakażeń septycznych potwierdzonych dodatnim posiewem krwi spowodowanych było głównie bakteriami Gram-dodatnimi, tylko jeden przypadek zakażenia wrodzonego *Escherichia coli*. U 20 dzieci (19,61%) rozpoznano EOS o ustalonej lokalizacji narządowej, bez rozpoznania zakażenia ogólnego.

Wnioski:

1. Realizacja zaleceń dotyczących profilaktyki zakażeń GBS u kobiet ciężarnych i noworodków w badanym materiale była na średnim poziomie. Prenatalne badania przesiewowe w kierunku GBS zostały wykonane jedynie u 63,29% kobiet w odpowiednim i zaleconym wieku ciążowym. A pełna antybiotykoterapia została przeprowadzona jedynie u 42,86% rodzających nosicielek GBS.
2. Potwierdzono silną zależność między kolonizacją paciorkowcem, a rozwojem wczesnej sepsy u noworodka.
3. Zakażenia wczesne występowały częściej u noworodków, u których nie zastosowano antybiotykoterapii śródporodowej.
4. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia wczesnego, jeśli w trakcie porodu stosowano preindukcję cewnikiem Foley'a lub przy użyciu prepidyłu. Na rozkład zakażeń noworodków kobiet z preindukcją nie miał wpływu także status nosicielstwa GBS.
5. U noworodków z zakażeniem o wczesnym początku stwierdza się istotnie niższą punktację w skali Apgar w 1 i 10 minucie życia.
6. Zwiększone ryzyko zakażeń wczesnych istotnie częściej występuje w przypadku niskiej masy ciała (<2500g) oraz porodów przedwczesnych (<37 Hbd). Noworodki z EOS mają istotnie wydłużony czas hospitalizacji w stosunku do noworodka zdrowego i donoszonego i nie wymagającego interwencji.
7. U noworodków z rozpoznaniem zakażeniem o wczesnym początku, obserwowano wyższe poziomy wszystkich wykładników stanu zapalnego, takich jak CRP, PCT i IL-6, a także niskie poziomy płytek krwi, w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Parametry te stanowią przydatny marker w diagnostyce zakażeń u noworodków.