

**LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS AKADEMIJA**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**  
**NEONATOLOGIJOS KLINIKA**

**Gabrielė Razutytė**

**IŠNEŠIOTŲ NAUJAGIMIŲ EMPIRINIS ANTIBAKTERINIS GYDYMAS 2011 IR 2016  
METAIS**

Baigiamasis magistro darbas

Medicina

**Darbo vadovė:** prof. dr. Rasa Tamelienė

**Darbo konsultantė:** dr. Ilona Aldakauskienė

KAUNAS

2020

# TURINYS

1. SANTRAUKA .....	3
2. SUMMARY .....	4
3. PADĖKA .....	5
4. INTERESŲ KONFLIKTAS.....	5
5. BIOETIKOS KOMITETO LEIDIMAS .....	5
6. SANTRUMPOS .....	6
7. SĄVOKOS .....	7
8. ĮVADAS .....	8
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....	9
10. LITERATŪROS APŽVALGA .....	10
10.1. Ankstyvosios naujagimių infekcijos paplitimas .....	10
10.2. Ankstyvosios naujagimių infekcijos etiologija.....	10
10.3. Ankstyvosios naujagimių infekcijos rizikos veiksniai.....	11
10.4. Ankstyvosios naujagimių infekcijos diagnostikos principai .....	12
10.5. Empirinis ankstyvosios naujagimių infekcijos gydymas antibiotikais.....	13
11. TYRIMO METODIKA .....	15
12. REZULTATAI .....	17
12.1. Tiriamųjų charakteristika .....	17
12.2. Klinikinių ankstyvosios naujagimių infekcijos požymių pasireiškimas ir palyginimas.....	18
12.3. Laboratorinių ankstyvosios naujagimių infekcijos požymių pasireiškimas ir palyginimas	20
12.4. Kraujo, likvoro pasėlių rezultatai bei ankstyvosios naujagimių infekcijos sukėlėjai .....	21
12.5. Antibiotikų terapijos ir gydymo trukmės palyginimas .....	21
12.6. Ankstyvosios naujagimių infekcijos pasiskirstymas tarp grupių ir išeitys .....	23
13. REZULTATŲ APTARIMAS .....	24
14. IŠVADOS.....	26
15. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	27

# 1. SANTRAUKA

**Darbo autorius:** Gabrielė Razutytė.

**Darbo vadovė:** prof. dr. Rasa Tamelienė, **darbo konsultantė:** dr. Ilona Aldakauskienė.

**Darbo pavadinimas:** Išnešiotų naujagimių empirinis antibakterinis gydymas 2011 ir 2016 metais.

**Tyrimo tikslas:** 2011 ir 2016 metų išnešiotų naujagimių empirinio antibakterinio gydymo palyginimas.

**Uždaviniai:** Nustatyti ir palyginti išnešiotų naujagimių ankstyvosios infekcijos rizikos veiksnius, klinikinius požymius, naujagimių amžių, kai įtariant įgimtą infekciją skirtas antibakterinis gydymas, gydymo dažnumą ir trukmę 2011 ir 2016 metais. Nustatyti ir palyginti patvirtintos įgimtos infekcijos dažnumą 2011 ir 2016 metais.

**Metodika:** Retrospektyviniame tyrime analizuota 2011 ir 2016 metais LSMUL Kauno Klinikų (KK) Neonatologijos klinikoje dėl įtariamos ankstyvosios naujagimių infekcijos per 72 val. po gimimo antibiotikais gydytų 95 išnešiotų naujagimių medicininė dokumentacija. Atlikta statistinė duomenų analizė, lyginti 2011 m. (60 naujagimių) ir 2016 m. (35 naujagimiai) empiriškai antibiotikais gydytų naujagimių duomenys.

**Rezultatai:** Tiriamųjų grupės pagal rizikos veiksnių dažnumą statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Bent vienas kritinis klinikinis požymis 2011 m. pasireiškė 35 proc. (n=21), 2016 m. 42,9 proc. (n=15) naujagimių (p=0,411). Du ir daugiau klinikinių požymių 2011 m. pasireiškė 81,7 proc. (n=49), 2016 m. 80 proc. (n=28) tirtų naujagimių (p=0,842). 2016 m. dažniau nei 2011 m. naujagimiams pasireiškė aktyvumo pokyčiai (atitinkamai 62,9 proc. ir 35 proc.) (p=0,007), bei kvėpavimo sutrikimo požymiai (atitinkamai 68,6 proc. ir 33,3 proc.) (p=0,001). Vidutinis naujagimių amžius, kai skirti antibiotikai, 2011 m. buvo 16,8 val. (SN=14,93), 2016 m. 15,5 val. (SN=17,50) po gimimo (p=0,380). Nustatytas empirinio gydymo antibiotikais dėl įtariamos ankstyvosios naujagimių infekcijos dažnumas 2011 m. buvo 2,7 proc., 2016 m. – 1,6 proc. (p=0,09). Nustatyta, jog daugiausiai naujagimių antibiotikais buvo gydyti 5-7 paras (2011 m. – 56,7 proc., 2016 m. – 45,7 proc.) (p=0,706). Patvirtinta ankstyvoji naujagimių infekcija 2011 metais nustatyta 60 proc. (n=36), 2016 metais – 62,9 proc. (n=22) pacientų (p=0,783).

**Išvados:** Ankstyvosios naujagimių infekcijos rizikos veiksnių pasiskirstymas ir klinikinių infekcijos požymių dažnumas, kuriems esant naujagimiai nedelsiant pradedami gydyti antibiotikais, tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Nustatyta, jog 2016 m. statistiškai reikšmingai dažniau nei 2011 m. pasireiškė aktyvumo sutrikimai bei kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymių. Tarp grupių lyginant išnešiotų naujagimių amžių, kai įtariant ankstyvąją infekciją, skirtas empirinis antibakterinis gydymas, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Tyrime lygintas gydymo dažnumas ir trukmė tarp grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nesudarė. Patvirtintos įgimtos infekcijos dažnumas tarp išnešiotų naujagimių, statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė.

## 2. SUMMARY

**Author:** Gabrielė Razutytė.

**Scientific supervisor:** prof. Rasa Tamelienė MD, PhD **Consultant:** Iлона Aldakauskienė MD.

**Title:** Empiric antimicrobial treatment in term infants in 2011 and 2016.

**Aim:** To compare empirical antimicrobial treatments of term infants in 2011 and 2016.

**Objectives:** Describe and compare the risk factors of early-onset neonatal infection, the clinical symptoms, and the age of infants when treatment was administered to term neonates with a suspected congenital infection in 2011 and 2016. Determine and compare the duration and frequency of treatment as well as the frequency of confirmed infections in 2011 and 2016.

**Methods:** Medical records of 95 term infants born in 2011 and 2016 were obtained from Neonatal Clinic in Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. All case-subjects had a suspected early-onset infection and received empirical antibacterial treatment at <72 hours after birth. A retrospective quantitative study was carried out using data from 60 and 35 neonates born in 2011 and 2016 respectively.

**Results:** The research groups had no significant statistical differences in relation to the risk factor frequency. In neonates, at least one critical clinical sign occurred 35 % (n=21) in 2011 and 42,9 % (n=15) in 2016, p=0,411. Two or more clinical infection symptoms in 2011 occurred in 81,7 % (n=49), in 2016 – 80 % (n=28) neonates, p=0,842. An aberration in neonates responsiveness was more frequent in 2016 than in 2011 (62.9 % and 35 % respectively), p=0,007, as well as respiratory distress symptoms (68.6 % as compared to 33.3 %), p=0,001, when comparing the clinical infection symptoms. On average the infants age at the time of treatment was 16.8h after birth (SD=14.93) in 2011 and 15.5h (SD=17.50) in 2016, p=0,380. The frequency of empirical antibiotic treatment in neonates with suspected early-onset infection was 2,7 % in 2011 and 1,6 % in 2016, p=0.09. The majority of treatments lasted 5 to 7 days (56.7 % in 2011, 45.7 % in 2016), p=0.706). Blood culture analysis was carried out for all case-subjects. Early-onset neonatal infection was confirmed in 60 % (n=36) infants in 2011 and 62,9 % (n=22) infants in 2016, p=0,783.

**Conclusion:** The distribution of early-onset neonatal infection risk factors and clinical symptoms between groups had no significant differences. The analysis of the clinical symptoms of infants with a suspected infection indicates that the aberration in responsiveness as well as the respiratory distress symptoms were significantly more frequent in 2016 than in 2011. There were no statistically significant differences noticed between the age of live-born infants in both groups that received treatment when an early-onset infection was suspected. In addition, no statistically significant variances were detected in the comparison of frequency and duration of treatment, as well as confirmed congenital infection frequency rates between the two groups of live-born infants.

### **3. PADĖKA**

Visų pirma dėkoju šio darbo vadovei prof. dr. Rasai Tamelienei už pagalbą rengiant darbą ir bendradarbiavimą. Taip pat esu labai dėkinga dr. Ilonai Aldauskienei už puikias idėjas, pastabas, kantrybę ir nuolatinę pagalbą rengiant darbą.

### **4. INTERESŲ KONFLIKTAS**

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

### **5. BIOETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Baigiamasis magistro darbas atliktas gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimą Nr. BEC–MF–219 (išdavimo data 2019-01-10).

## 6. SANTRUMPOS

AAP – Amerikos pediatrių akademija (*American Academy of Pediatrics*)

ACOG – Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija (*American College of Obstetricians and Gynecologists*)

BGS – B grupės  $\beta$  hemolizinis streptokokas (*Streptococcus agalactiae*).

BKT – bendras kraujo tyrimas

CDC – Ligų kontrolės ir prevencijos centras (*Centers for Disease Control and Prevention*)

CRB – C reaktyvusis baltymas

*E. coli* – *Escherichia coli*

*L. monocytogenes* – *Lysteria monocytogenes*

LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno Klinikos

MGAN – mažas pagal gestacinį amžių naujagimis

NICE – Jungtinės Karalystės Nacionalinis sveikatos ir slaugos kompetencijos institutas (*National Institute for Health and Care Excellence*)

NITS – naujagimių intensyviosios terapijos skyrius

PGR – polimerazės grandininė reakcija

SN – standartinis nuokrypis

## 7. SĄVOKOS

**Mediana** – tai požymio reikšmė, kuri dalija variacinę eilutę, populiaciją ar tikimybinį pasiskirstymą į dvi lygias dalis.

**Mikrobiologiškai patvirtinta ankstyvoji infekcija** – tai klinikiniai infekcijos simptomai, laboratorinių tyrimų rodmenys, rodantys infekciją, ir teigiamas kraujo pasėlis, paimtas per pirmąsias 72 val. po gimimo.

**Mikrobiologiškai nepatvirtinta ankstyvoji infekcija** – tai klinikiniai infekcijos simptomai, laboratoriniai tyrimų rodmenys ir neigiamas kraujo pasėlis, paimtas per pirmąsias 72 val. po gimimo.

**Naujagimių ankstyvoji (įgimta) infekcija** – infekcija, kuri pasireiškia per pirmąsias 72 val. po gimimo, dažniausiai per pirmą parą.

**Naujagimių vėlyvoji infekcija** – infekcija, kuri pasireiškia nuo ketvirtos paros iki naujagimystės laikotarpio pabaigos (28 parų po gimimo išnešiotam naujagimiui, o neišnešiotam iki 44 gestacijos savaičių).

**Nėščiųjų BGS nešiojimas (kolonizacija)** – nėštumo metu moteriai nustatytas BGS augimas pasėlyje iš makšties apatinio trečdaliao ir išangės.

## 8. ĮVADAS

Nors pasaulyje naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose (NITS) infekcinių ligų dažnumas bėgant metams turi tendenciją mažėti, įgimta naujagimių infekcija išlieka gana dažna problema tarp hospitalizuotų šios amžiaus grupės pacientų [1]. Infekcinės ligos yra vienos pagrindinių neonatologinio sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje [2]. Dėl ankstyvosios naujagimių infekcijos miršta apie 2–3 proc. išnešiotų naujagimių [3].

Naujagimių infekcija yra skirstoma į ankstyvąją, pasireiškiančią per 72 val. po gimimo, ir vėlyvąją, kai diagnozuojama praėjus 72 val. po gimimo. Toks skirstymas yra reikšmingas praktikoje, nes skirtingu metu pasireiškusią infekciją sukelia skirtingu keliu patekę patogenai, be to skiriasi ir ligos etiologija. Dažniausiai ankstyvoji bakterinė infekcija yra sukeliama perduodant infekciją vertikaliu keliu iš motinos gimdymo takų ir (ar) amniono skysčio ir yra susijusi su mikroorganizmais, kolonizuojančiais motinos makštį, ypač apatinį jos trečdalį [4]. Organizmai, lemiantys apie 70 proc. įgimtos naujagimių infekcijos atvejų išnešiotiems naujagimiams, yra B grupės streptokokai (BGS) ir *Escherichia coli*. Tačiau tiriant epidemiologinę padėtį pastebima, kad dėl šiuo metu taikomos visuotinės patikros BGS nustatyti bei moterims skiriamų antibiotikų gimdymo metu, infekcijų, sukeltų BGS, sumažėjo apie 80 proc. [5].

Ankstyvos naujagimių infekcinės ligos diagnostika remiasi klinikiniais ir (ar) laboratoriniais infekcijos požymiais, atsiradusiais per 72 val. po naujagimio gimimo bei rizikos veiksnių identifikavimu. Nors klinikiniai simptomai pasireiškia 80–100 proc. pacientų, kurių kraujo pasėlis yra teigiamas, šie simptomai nėra specifiški ir gali būti kitų ligų išraiška [4,6]. Todėl diagnozuojant įgimtą infekciją yra svarbi rizikos veiksnių, klinikinių simptomų ir laboratorinių tyrimų visuma. Auksinis standartas diagnozuojant infekciją yra teigiamas kraujo pasėlis [4,7]. Tačiau neigiamas rezultatas neleidžia atmesti klinikinės infekcijos galimybės [8]. Vis dėlto daugiausia yra atvejų, kai liga mikrobiologiškai nepatvirtinama, nes aptikti sukėlėją kraujyje pavyksta tik iki 3–8 proc. visų tiriamų atvejų [1].

Esant klinikiniam įgimtos infekcijos įtarimui, laiku paskirtas gydymas gali išgelbėti gyvybę ir apsaugoti pacientą nuo komplikacijų. Tačiau antibiotikų terapija gali išgelbėti tik nedaugelį pacientų, kurie yra infekuoti ir serga įgimta infekcija [9]. Šios patologijos klinikinis įtarimas dažnai yra lydimas empirinės antibiotikų terapijos pacientams, kuriems infekcija nėra patvirtinta, o per didelis plataus spektro antibiotikų vartojimas padidina atsparių bakterijų kolonizacijos riziką. Taip pat dabartiniai klinikiniai tyrimai rodo, jog antibiotikų skyrimas naujagimystės periode didina atopinių ligų, astmos bei nutukimo riziką [10–12].

Iki 2014 m. ankstyvosios naujagimių infekcijos gydymas antibiotikais Lietuvoje nebuvo standartizuotas. Įdiegus metodiką „Ankstyvos naujagimių bakterinės infekcijos (ankstyvojo naujagimių sepsio) diagnostika ir gydymas“, visoje šalyje taikomi vienodi diagnostikos kriterijai ir gydymo protokolai, turintys užtikrinti savalaikę diagnostiką ir sumažinti perteklinį antibiotikų vartojimą [13].



## 9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

**Tikslas:** 2011 ir 2016 metų išnešiotų naujagimių empirinio antibakterinio gydymo palyginimas.

**Uždaviniai:**

1. Nustatyti ir palyginti išnešiotų naujagimių infekcijos rizikos veiksnius, klinikinius požymius, įtariant įgimtą infekciją 2011 ir 2016 metais.
2. Nustatyti ir palyginti išnešiotų naujagimių amžių, kai įtariant įgimtą infekciją skirtas antibakterinis gydymas 2011 ir 2016 metais.
3. Nustatyti ir palyginti gydymo dažnumą bei trukmę, įtariant įgimtą infekciją 2011 ir 2016 metais.
4. Nustatyti ir palyginti patvirtintos įgimtos infekcijos dažnumą 2011 ir 2016 metais.

## 10. LITERATŪROS APŽVALGA

### 10.1. Ankstyvosios naujagimių infekcijos paplitimas

Ankstyvoji naujagimių infekcija, pasireiškianti per pirmąsias 72 val. po gimimo, gali būti sukeliama perduodant infekciją per motinos kraują arba kylančiuoju keliu iš motinos gimdymo takų prieš naujagimiui gimstant, taip pat aspiravus infekuoto amniono skysčio gimdymo metu [4,8]. Įgimtos infekcijos dažnumas įvairiuose geografiniuose regionuose skiriasi priklausomai nuo finansinių išteklių ir jų panaudojimo, motinos ir naujagimio rizikos veiksnių bei taikomų prevencijos priemonių [14]. Lietuvoje 2006–2007 m. Rasos Tamelienės ir kitų atliktame tyrime sergamumas patvirtinta ankstyvąja naujagimių infekcija buvo 1,5/1000 gyvų gimusių naujagimių [15]. Išsivysčiusių šalių duomenimis ši infekcija pasireiškia nuo 0,17 iki 4,1 atvejų 1000 gyvų gimusių naujagimių [16,17]. Izraelyje mokslininkai įgimtos naujagimių infekcijos dažnumą pateikia 0,26/1000 gyvų gimusiųjų, Šveicarijoje paplitimas siekia 0,28/1000 gyvų gimusiųjų, Italijoje 0,38/1000 gyvų gimusiųjų, JAV atvejų dažnumas svyruoja nuo 0,17/1000 iki 0,98/1000 gyvų gimusiųjų [14,16,18–20].

Literatūroje nurodoma, jog dažniausios įgimtos infekcijos, pasireiškiančios iki 72 val. po gimimo, išraiškos yra nepatikslinka įgimta infekcija, pneumonija ir patvirtinta ankstyvoji naujagimių infekcija [14,21,22]. Jau minėtame Lietuvoje atliktame tyrime, į kurį buvo įtraukti aštuoni stacionarai, iš viso nustatyti 1358 ankstyvosios naujagimių infekcijos atvejai, iš kurių nepatikslinka infekcija diagnozuota 1044 (76,9 proc.), įgimta pneumonija 150 (11,1 proc.), patvirtinta ankstyvoji bakterinė infekcija 122 (8,9 proc.), meningitas 20 (1,5 proc.), nekrozinis enterokolitas 17 (1,2 proc.), šlapimo takų infekcija 5 (0,4 proc.) naujagimiams [15].

### 10.2. Ankstyvosios naujagimių infekcijos etiologija

Pastarąjį dešimtmetį BGS sukeltos įgimtos naujagimių infekcijos dažnumas mažėja. Sumažėjusį BGS sukeltos naujagimių infekcijos dažnumą lėmė pasaulyje plačiai naudojama visuotinė nėščiųjų patikra bei antibiotikų profilaktika gimdymo metu [23,24]. Amerikos pediatrų akademija (AAP), JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centras (CDC) ir Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija (ACOG) parengė gaires, kuriose rekomenduojama antibiotikus gimdymo metu skirti pacientėms, kurių makštyje visuotinės nėščiųjų patikros metu randama BGS, taip pat moterims, turinčioms rizikos veiksnių, ankstyvajai naujagimių infekcijai atsirasti [25,26]. Tyrimų duomenimis, JAV taikant šias rekomendacijas, BGS infekcijos atvejų sumažėjo net iki 80 proc. [27]. Nepaisant to, BGS išlieka vienu pagrindinių išnešiotų naujagimių infekcijų sukėlėjų ir yra susijęs su reikšmingu jų mirtingumu [23].

Literatūros duomenimis, patogenai, lemiantys įgimtą infekciją, besivystančiose ir išsivysčiusiose šalyse skiriasi. Cailės ir bendraautoriai atliktame retrospektyvinės analizės tyrime nustatė, jog Jungtinėje Karalystėje 2004–2015 m. ankstyvąją naujagimių infekciją BGS lėmė 43 proc. atvejų, tuo tarpu gramneigiamas sukėlėjas *Escherichia coli* mikrobiologiškai patvirtintas 18 proc. dažnumu [28]. Panašūs duomenys atsispindi ir Prancūzijos mokslininkų atliktame prospektyviniame tyrime: BGS infekciją sukėlė 58,5 proc., o *E.coli* 22,4 proc. naujagimių [23]. Tyrime, atliktame Švedijoje, panašų kiekį infekcijų sukėlė tiek BGS – 20 proc., tiek plazmos nekoaguliuojantis stafilokokas – 30 proc. ir *E.coli* – 25 proc. Nors didžioji dalis ankstyvosios išnešiotų naujagimių infekcijos yra sukeliama gramteigiamo BGS ir gramneigiamos *E.coli*, sukėlėjų spektras yra kur kas platesnis. Įgimtos infekcijos priežastimi gali būti *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* [29]. Lietuvoje sukėlėjų dažnumas kitų šalių kontekste yra panašus. Jau minėto tyrimo, atlikto 2006–2007 m., duomenimis, BGS sukeltos patvirtintos naujagimių infekcijos dažnumas buvo 0,63/1000, *E. coli* – 0,13/1000, *L. monocytogenes* – 0,15/1000 gyvų gimusių naujagimių.

Taigi, nors ir baimintasi, jog pradėjus taikyti antibiotikų profilaktiką ekologinę BGS nišą išnešiotų naujagimių tarpe gali užimti kiti sukėlėjai, kol kas literatūroje tokių duomenų nestebima. Tačiau pastebima tendencija, jog labai mažo gimimo svorio naujagimių ankstyvosios infekcijos sukėlėjas vis dažniau yra *E.coli* bakterija [20].

### **10.3. Ankstyvosios naujagimių infekcijos rizikos veiksniai**

Ne visiems infekuotiems naujagimiams pasireiškia aiškūs klinikiniai simptomai. Todėl yra labai svarbu kuo anksčiau identifikuoti rizikos veiksnius, pasirinkti gydymo taktiką ir užkirsti kelią sunkios ligos progresavimui.

Literatūroje kaip dažniausi nurodomi akušeriniai rizikos veiksniai: BGS kolonizacija ir bakteriurija nėštumo metu, motinos karščiavimas gimdymo metu  $\geq 38$  °C, įtariamasis ar patvirtintas chorionamnionitas, priešlaikinis gimdymas ( $< 37$  nėštumo savaitės), priešlaikinis vaisiaus vandens nutekėjimas (bevandenis laikotarpis  $\geq 18$  val.), kai prieš šį gimęs naujagimis sirgo BGS sukelta infekcija, taip pat jei bet kuriuo gimdymo laikotarpiu, 24 val. prieš ar po gimdymo motinai įtariant bakterinę infekciją buvo skirti intraveniniai antibiotikai bei esant daugiavaisiam nėštumui vienam iš naujagimių yra įtariama ar patvirtinta infekcija [4,13,20,22,30]. Remiantis 2012 m. Jungtinės Karalystės Nacionalinio sveikatos ir slaugos kompetencijos instituto (*NICE*) rekomendacijomis, pastarieji du rizikos veiksniai yra indikacija neatidėliotinam gydymui antibiotikais [30]. Nustačius bet kuriuos kitus bent du rizikos veiksnius gydymas taip pat pradedamas kuo greičiau. Tikimybė išsivystyti infekcijai padidėja, jei nustatomas daugiau nei vienas šių rizikos veiksnių [4,31].

Tačiau įvairių tyrimų duomenimis, yra ir daugiau rizikos veiksnių, kurie didina ankstyvosios naujagimių infekcijos tikimybę. Dėl imuninės sistemos nebrandumo ir per placentą gaunamo imunoglobulino G trūkumo, didžiausią riziką susirgti ankstyvąja naujagimių infekcija turi neišnešioti, mažo pagal gestaciją svorio naujagimiai [3,6]. Jiems rizika padidėja 3–10 kartų lyginant su išnešiotais, normalaus svorio kūdikiais [6]. Rizikos veiksniams taip pat priskiriama afroamerikiečių rasė, žemas įvertinimas pagal Apgar skalę (< 8 balų 5-ą minutę), žemas socialinis ir ekonominis statusas, jaunas motinos amžius bei akušerinės procedūros: per dažnas makštinio tyrimo atlikimas, invazinis vaisiaus stebėjimas, vaisiaus vandenių pūslės praplėšimas, siekiant sužadinti gimdymą, ar medikamentai, skiriami gimdos kaklelio brandinimui [18,32]. Yra atlikta tyrimų, kuriuose teigiama, jog 25-hidroksivitamino D (25-(OH)D3) stoka turi įtakos naujagimių infekcijai išsivystyti [33]. Pastebima, kad gaivinimas iškart po gimimo, įskaitant endotrachėjinę intubaciją ar kitas intervencijas, irgi gali būti susijęs su padidėjusios bakterinės infekcijos rizika [6]. Anksčiau buvo diskutuojama, ar daugiavaisis nėštumas didina ankstyvosios naujagimių infekcijos tikimybę, tačiau Benitz su bendraautoriais sisteminėje literatūros apžvalgoje tokios tendencijos nepastebėjo. Vis tik, jei vienas naujagimis yra infekuotas, tikimybė, jog yra užkrėsti ir kiti daugiavaisio nėštumo naujagimiai yra apie 40 proc. [34]. Nustatant rizikos veiksnius, papildomai ištiriama apie 15 proc. besimptomų pacientų, todėl gali būti užtikrinama savalaikė diagnostika ir adekvatus empirinis gydymas [6].

#### **10.4. Ankstyvosios naujagimių infekcijos diagnostikos principai**

Ankstyvos naujagimių infekcinės ligos diagnostika remiasi klinikiniais ir (ar) laboratoriniais infekcijos požymiais, atsiradusiais per 72 val. po naujagimio gimimo, rizikos veiksnių identifikavimu. Infekcija per pirmąsias 24 val. (amžiaus mediana – 6 val.) pasireiškia apie 85 proc. naujagimių, 5 proc. požymiai ar laboratoriniai infekcijos nustatymo kriterijai išryškėja per 24–48 val., likusiems – per 48–72 val. [21]. Escobar ir kitų atliktame tyrime nustatytas klinikinių požymių jautrumas, diagnozuojant ankstyvąją naujagimių infekciją, siekė 92 proc. [22]. Pradiniai simptomai, svarbūs infekcijos diagnostikai, yra naujagimio aktyvumo pokyčiai, termoreguliacijos sutrikimas (< 36 °C arba > 38 °C), maitinimo problemos, odos pokyčiai (pvz., gelta), kraujotakos sutrikimas (bradikardija, tachikardija, hipotenzija), kvėpavimo sutrikimas (kvėpavimo sutrikimo sindromas, hipoksija, dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis išnešiotam naujagimiui), inkstų funkcijos sutrikimas (oligurija), metaboliniai pokyčiai (metabolinė acidozė, hipoglikemija, hiperglikemija), kraujodaros sistemos sutrikimas (gausus kraujavimas, atsiradęs dėl neaiškių priežasčių, trombocitopenija ar krešumo sutrikimai) bei lokalūs infekcijos požymiai [6,13]. Kadangi simptomai nėra specifiški, o siekiant išvengti komplikacijų infekcijos gydymą reikia pradėti nedelsiant, yra vertinami rizikos veiksniai bei atliekami laboratoriniai tyrimai diagnozei patvirtinti arba atmesti [4,6]. Auksinis standartas diagnozuojant įgimtą naujagimių

bakterinę infekciją yra teigiamas kraujo pasėlis [4,7]. Esant indikacijoms, atliekamas smegenų skysčio tyrimas, tepinėlis ir pasėlis. Tačiau neigiami pasėlių rezultatai neleidžia atmesti klinikinės infekcijos galimybės, todėl diagnozei patikslinti atliekami papildomi tyrimai [8]. Bendras kraujo tyrimas kartu su leukograma yra labiausiai prieinamas, greitas ir pigiausias tyrimas, atliekamas įtariant ankstyvąją naujagimių infekciją [4]. Vertinamas leukocitų, bendras neutrofilų skaičius ir nesubrendusių neutrofilų santykis su visais neutrofilais (N:V). C reaktyvinis baltymas (CRB), sintezuojamas ūmioje uždegimo fazėje, tačiau literatūroje nurodoma, jog jo jautrumas yra mažiausias infekcinio proceso pradžioje [35]. Jei tyrimas atliekamas pakartotinai, jis gali būti naudingas, sprendžiant dėl gydymo trukmės, tačiau vieno CRB tyrimo diagnostinė vertė yra maža, normalus rezultatas neturėtų atmesti infekcijos tikimybės.

Kaip alternatyva kraujo ar likvoro pasėliui, dėl greitų rezultatų vis dažniau taikomas polimerazės grandininės reakcijos metodas (PGR). Šis tyrimas yra itin specifiškas, jam atlikti dažniausiai pakanka nedidelio mėginio tūrio, tačiau dėl didelio jautrumo dažnai aptinkama kontaminacija, todėl tyrimą būtina derinti su klinikiniais požymiais [6]. Prokalcitoninas – sisteminės uždegiminės reakcijos į infekciją žymuo. Literatūroje nurodoma, jog šis baltymas yra labiau specifiškas, nei jautrus, todėl yra naudingas kaip papildoma priemonė diagnozuojant įgimtą naujagimių infekciją, tačiau kol kas mažai kur prieinamas [4,36]. Taigi, nei vienas tyrimas nėra pakankamai jautrus ir specifiškas, jog galėtų būti naudojamas diagnostikoje savarankiškai, tyrimų rezultatus būtina derinti su klinikiniais infekcijos požymiais [3].

### **10.5. Empirinis ankstyvosios naujagimių infekcijos gydymas antibiotikais**

Gydymas antibiotikais gali būti paremtas mikrobiologiniu tyrimu ir antibiotikograma arba empirinis, kai sukėlėjas yra nežinomas. Kadangi ankstyvosios naujagimių infekcijos diagnostika yra sudėtinga, sukėlėją kraujyje aptikti pavyksta tik iki 3–8 proc. visų tiriamų atvejų, dažniausiai naujagimiams yra skiriamas empirinis gydymas antibiotikais, nelaukiant kol sukėlėjas bus nustatytas [1,6]. Remiantis 2012 m. Jungtinės Karalystės Nacionalinio sveikatos ir slaugos kompetencijos instituto (*NICE*) gairėmis (kuriomis naudojantis parengta ir Lietuvos nacionalinė metodika „Ankstyvos naujagimių bakterinės infekcijos (ankstyvojo naujagimių sepsio) diagnostika ir gydymas“), rekomenduojama gydymą pradėti, jei nustatomas daugiau nei vienas rizikos veiksnys, taip pat, jei per 72 val. po gimimo pasireiškia du ir daugiau klinikiniai infekcijos požymiai arba stebimi traukuliai, šoko požymiai, praėjus 4 val. po gimimo nustatomas kvėpavimo sutrikimas bei išnešiotam naujagimiui atsiranda dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis [13,30]. Taip pat nurodoma gydymą pradėti kuo greičiau, prieš tai paėmus reikiamą kiekį kraujo pasėliui [30].

Ankstyvosios naujagimių infekcijos gydymas antibiotikais pradedamas, kai tam yra indikacijų – per 72 val. atsiradę klinikiniai infekcijos požymiai ar (ir) patologiniai laboratorinių tyrimų duomenys. Gydant empiriškai, antibiotikai parenkami pagal labiausiai tikėtinus sukėlėjus, todėl turi veikti B grupės streptokoką, *E. coli* ir *L. monocytogenes* [37]. Antibiotikų terapiją rekomenduojama pradėti kaip įmanoma siauresnio spektro vaistais, taip pat vadovautis vietos protokolais, parengtais atsižvelgiant į bakterijų atsparumo antibiotikams paplitimą [6]. Ankstyvoji naujagimių infekcija Lietuvoje empiriškai yra gydoma penicilinu ir gentamicinu, įtariant meningitą – pridedamas cefotaksimas [13]. Empiriniam gydymui literatūroje kaip pirmo pasirinkimo vaistai dažniausiai rekomenduojami ampicilinas ir gentamicinas [4,6,20,38]. Oliver ir kitų atliktame retrospektyviniame kohortos tyrime nustatyta, jog iš visų naujagimių, kuriems per pirmąsias tris gyvenimo paras buvo skirtas gydymas antibiotikais, 92,5 proc. buvo gydyti ampicilinu ir (ar) gentamicinu [39]. Šių antibiotikų kombinacija yra patraukli, nes ampicilinas veikia tiek aerobinius gramteigiamus streptokokus, tiek ir gramneigiamas lazdeles, tarp jų ir *Enterobacteriaceae* šeimos. Tuo tarpu kartu skiriami aminoglikozidų grupės antibiotikai sinergetiškai veikia anaerobinę, gramteigiamą lazdelę *L. monocytogenes*. Įtariant meningitą, turi būti skiriamas antimikrobinis vaistas, kuris penetruoja per hematoencefalinį barjerą ir sudaro pakankamą koncentraciją likvoro, todėl papildomai skiriamas trečios kartos cefalosporinas [4,6].

Gavus kraujo pasėlio rezultatus, sprendžiama dėl tolimesnės gydymo taktikos. Jei kraujo pasėlis teigiamas, antibakterinis gydymas koreguojamas pagal antibiotikogramos rezultatus, atliekama juosmeninė punkcija. Nesant meningito, gydymas tęsiamas 10 dienų, esant meningitui 14–21 dieną. Jei pasėlyje bakterijų augimo nenustatoma, tačiau pakartojus kraujo tyrimą nustatomi infekcijos požymiai ar išlieka klinikiniai infekcijos požymiai, paskirtas gydymas tęsiamas 7 dienas [6,13]. Tuo tarpu antibiotikų terapija baigiama per 48–72 val., jeigu kraujo pasėlis yra neigiamas ir nėra nei laboratorinių, nei klinikinių infekcijos požymių [6,13,30,38].

Taigi, ankstyvosios naujagimių infekcijos klinikinis įtarimas dažnai yra lydimas empirinės antibiotikoterapijos pacientams, kuriems infekcija nėra patvirtinta mikrobiologiškai, o per didelis plataus spektro antibiotikų vartojimas didina atsparių bakterijų kolonizacijos riziką. Dabartiniai klinikiniai tyrimai rodo, jog antibiotikų skyrimas naujagimystės periode didina atopinių ligų, astmos bei nutukimo riziką [10–12]. Todėl racionalus vaistų vartojimas yra būtinas siekiant užkirsti kelią bakterijų, atsparių antibiotikams, atsiradimui.

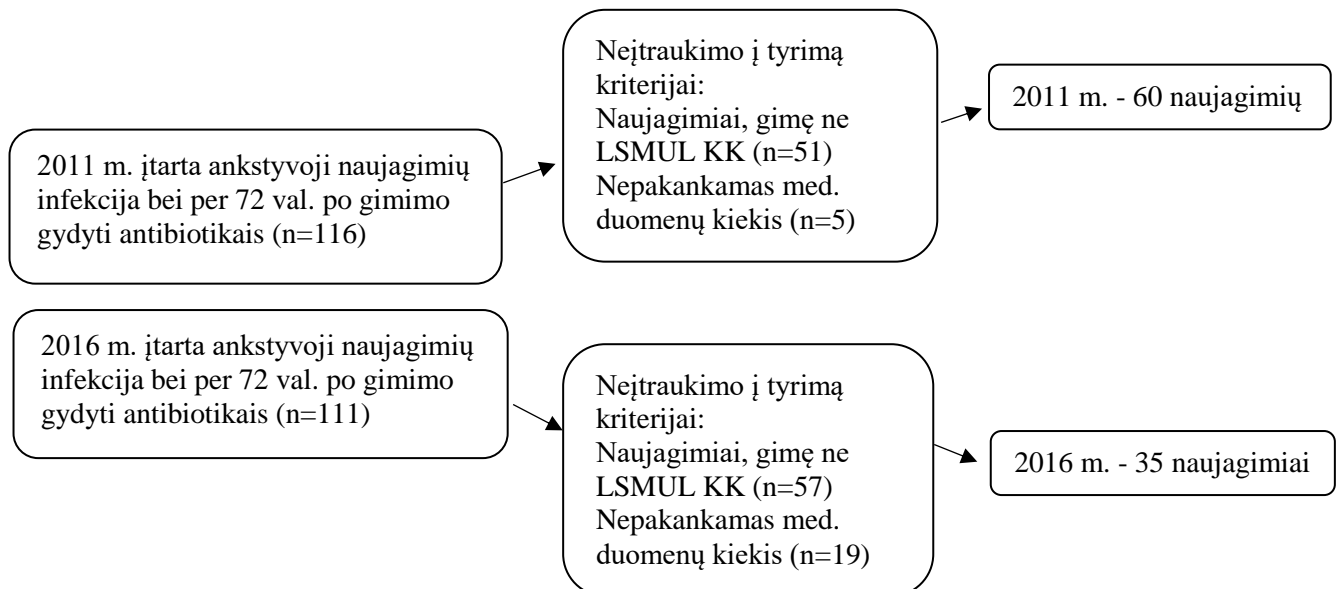
## 11. TYRIMO METODIKA

Retrospektyvinis tyrimas atliktas LSMUL KK Neonatologijos klinikoje. Tyrime buvo naudojami LSMUL KK 2011 m. ir 2016 m. gimusių išnešiotų naujagimių, kuriems įtarta ankstyvoji naujagimių infekcija bei per 72 val. po gimimo gydytų antibiotikais, ligos istorijų duomenys. Naujagimiai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal gimimo laiką: gimę 2011 m. ir gimę 2016 m.

Nuo 2011 m. sausio 1 d. iki gruodžio 31 d. LSMUL KK Neonatologijos klinikoje įtariant ankstyvąją naujagimių infekciją, per 72 val. po gimimo antibiotikais buvo gydyti 116 pacientų. Iš jų analizuoti 60 naujagimių duomenys. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: naujagimiai, gimę ne LSMUL KK (51 pacientas), ir nepakankamas duomenų kiekis (5 pacientai). Šiuo laikotarpiu LSMUL KK iš viso gimė 2188 išnešioti naujagimiai.

Nuo 2016 m. sausio 1 d. iki gruodžio 31 d. LSMUL KK Neonatologijos klinikoje įtariant ankstyvąją naujagimių infekciją, per 72 val. po gimimo antibiotikais buvo gydyti 111 pacientų. Iš jų analizuoti 35 naujagimių duomenys. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: naujagimiai, gimę ne LSMUL KK (57 pacientai), ir nepakankamas duomenų kiekis (19 pacientų). Šiuo laikotarpiu LSMUL KK iš viso gimė 2200 išnešioti naujagimiai.

Iš viso buvo analizuotos 95 naujagimių ligos istorijos (2011 m. – 60 naujagimių, 2016 m. – 35 naujagimių). Tirtų pacientų įtraukimas į tyrimą ir pasiskirstymas į grupes pagal gimimo laiką apžvelgti 1 paveiksle.



*1 pav. Tiriamųjų įtraukimas į tyrimą bei skirstymas į grupes*

Duomenys buvo renkami iš medicininės dokumentacijos (pacientų ligos istorijų). Iš naujagimių ligos istorijų į duomenų bazę buvo įtraukta: lytis, gestacinis amžius, antropometriniai duomenys,

laboratoriniai tyrimai, jų paėmimo laikas, kraujo, likvoro pasėlių atsakymai, antibakterinis gydymas, jo trukmė, klinikinė diagnozė ir išėitis.

Vertinti rizikos veiksniai: B grupės  $\beta$  hemoliziniai streptokokai makštyje (35–37 nėštumo savaitę), chorionamnionitas, bevandenis laikotarpis > 18 val., motinos karščiavimas gimdymo metu ( $\geq 38$  °C), prieš šį gimęs naujagimis, sirgęs BGS sukelta naujagimių infekcija, bakteriurija nėštumo metu.

Kritiniais klinikiniais infekcijos požymiais laikyti: traukuliai, šoko požymiai, kvėpavimo sutrikimas, atsiradęs praėjus 4 val. po gimimo, dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis. Nustačius bent vieną jų – naujagimis nedelsiant pradedamas gydyti antibiotikais. Antibiotikų terapija taip pat pradedama iš karto, nustačius bent du klinikinius požymius (pvz., aktyvumo pokyčius, termoreguliacijos sutrikimus, odos pokyčius, maitinimosi problemas, kraujotakos sutrikimus, kvėpavimo funkcijos sutrikimus, inkstų funkcijos sutrikimus, lokalius infekcijos požymius, metabolinius pokyčius, kraujodaros sistemos sutrikimus).

Pacientams atlikti tyrimai: bendras kraujo tyrimas (BKT) – vertintas leukocitų skaičius, bendras neutrofilų skaičius pagal normogramas ir leukograma – vertintas nesubrendusių neutrofilų santykis su visais neutrofilais (N:V) bei CRB. Kraujo tyrimai atlikti dukart, vertinta jų dinamika. Laikyta, jog naujagimis yra užsikrėtęs, jei nustatomi du ir daugiau laboratoriniai infekcijos kriterijai, t. y., leukocitozė (leukocitų >  $34 \times 10^9/l$ ), leukopenija (leukocitų <  $5 \times 10^9/l$ ), N:V  $\geq 0,2$ , bendras neutrofilų skaičius > 95 procentilio arba < 5 procentilio (vertinama pagal normogramas), taip pat jei CRB > 10 mg/l. Įtariant įgimtą infekciją, prieš skiriant antibakterinį gydymą, naujagimiams atliktas kraujo pasėlis. Likvoro tyrimas, pasėlis, tepinėlis atliktas, jeigu nustatytas teigiamas kraujo pasėlis, paciento būklė sunki ar stebėti dideli su uždegimu susiję kraujo pokyčiai.

Į tyrimą įtrauktos šios naujagimių infekcijos formos: patvirtinta ankstyvoji naujagimių infekcija, nepatikslinkta ankstyvoji infekcija, pneumonija bei meningitas.

Kiekybinio tyrimo duomenys buvo suvesti ir koduoti „MS Excel 2016“ programa. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „IBM SPSS“ programos 26.0 versiją. Vienmatėje analizėje įverčių centrinė reikšmė ir sklaida pateikiama nurodant vidurkius ir standartinius nuokrypius (SN). Atsakymų pasiskirstymas skirtingose metų grupėse pateiktas procentais bei nurodant tikslų gimusiųjų naujagimių skaičių. Analitinėje statistikoje atliekant dvimatę duomenų analizę reiškinių pasiskirstymui tarp grupių palyginti taikytas Chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijus, kai jo prielaidos netenkinamos – Fišerio tikslusis kriterijus. Kadangi duomenys nebuvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, dviejų nepriklausomų grupių vidurkiams palyginti taikytas nparametrinis Mano – Vitnio testas.

Nustatyti skirtumai ir priklausomybės tarp grupių požymių buvo laikyti statistiškai patikimais, kai  $p < 0,05$ .



## 12. REZULTATAI

### 12.1. Tiriamųjų charakteristika

Į tyrimą įtraukti 95 išnešioti naujagimiai, gimę LSMUL KK 2011 ir 2016 metais, kuriems įtariant ankstyvąją naujagimių infekciją, per 72 val. po gimimo skirtas gydymas antibiotikais.

1 lentelėje nurodyti tirtų naujagimių grupių įvairių kriterijų dažnumai, reikšmių vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai. Naujagimių grupės pagal lytį, gestacinį amžių ir gimimo svorį statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p>0,05$ ).

*1 lentelė. Tiriamųjų grupių charakteristika ir palyginimas*

Kriterijus	2011 metai (n=60)	2016 metai (n=35)	p reikšmė
	n (proc.)	n (proc.)	
Lytis:			
moteriška	27 (45)	17 (48,6)	0,801
vyriška	33 (55)	18 (51,4)	
Mažas gestaciniam amžiui naujagimis	5 (8,3)	4 (11,4)	0,720
	Vidurkis (SN)	Vidurkis (SN)	p reikšmė
Gestacinis amžius, savaitėmis	40 (1,06)	39 (1,14)	0,367
Gimimo svoris, gramais	3611,7 (483,63)	3518,4 (598,03)	0,634

Bent vieną rizikos veiksnių 2011 metų grupėje turėjo 40 proc. (n=24) naujagimių, 2016 metų grupėje 42,9 proc. (n=15) naujagimių ( $p=0,736$ ). Rizikos veiksnių įtaka naujagimių sergamumui ankstyvąja naujagimių infekcija tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tačiau verta paminėti, kad nei vienoje grupėje nenustatyta motinos bakteriurijos neštumo metu (2 lentelė).

*2 lentelė. Rizikos veiksnių pasiskirstymas tiriamose naujagimių grupėse*

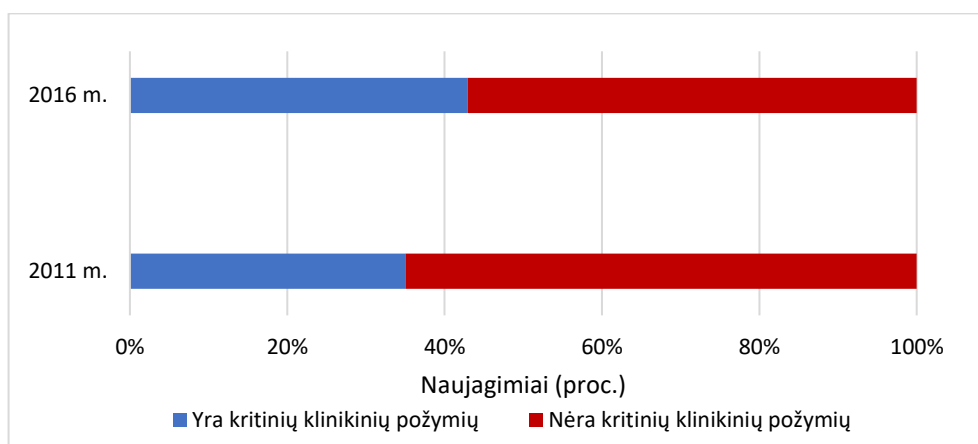
Rizikos veiksniai	2011 metai (n=60) n (proc.)	2016 metai (n=35) n (proc.)	p reikšmė
B grupės β hemoliziniai streptokokai makštyje (35–37 neštumo savaitę)	6 (10)	4 (11,4)	1,000
Chorionamnionitas	3 (5)	5 (14,3)	0,136
Bevandenys laikotarpis >18 val.	7 (11,6)	6 (17,6)	0,535

**2 lentelė (tęsinys). Rizikos veiksnių pasiskirstymas tiriamose naujagimių grupėse**

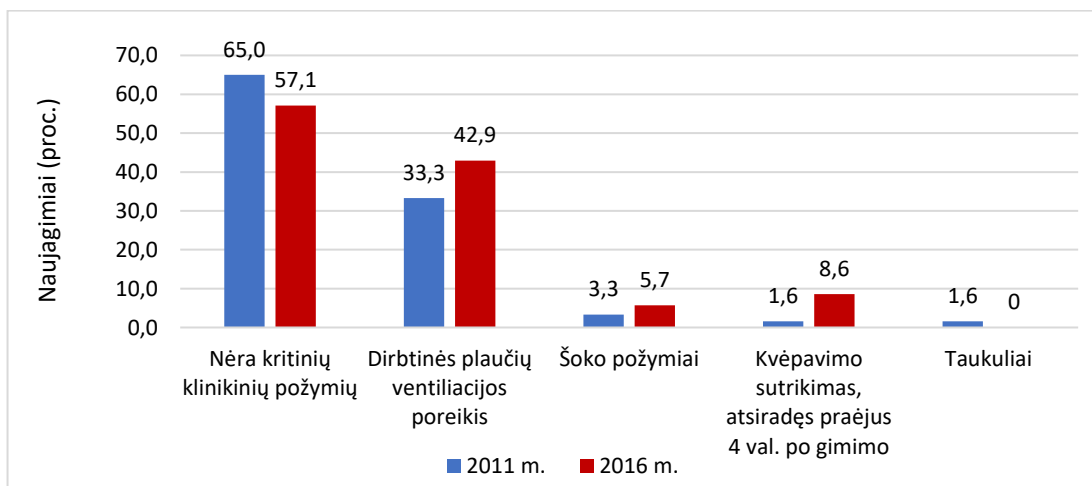
Rizikos veiksniai	2011 metai (n=60) n (proc.)	2016 metai (n=35) n (proc.)	p reikšmė
Motinos karščiavimas gimdymo metu ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	10 (16,6)	5 (14,3)	0,784
Prieš šį gimęs naujagimis, sirgęs BGS sukelta naujagimių infekcija	1 (1,6)	1 (2,9)	1,000
Bakteriurija nėštumo metu	0 (0)	0 (0)	-

## 12.2. Klinikinių ankstyvosios naujagimių infekcijos požymių pasireiškimas ir palyginimas

2011 m. tiriamųjų grupėje naujagimių, kuriems pasireiškė bent vienas kritinis kliniškas požymis, buvo 35 proc. (n=21), tuo tarpu 2016 m. grupėje – 42,9 proc. (n=15) (p=0,411). Požymių pasiskirstymas tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (p>0,05) (2 pav., 3 pav.).

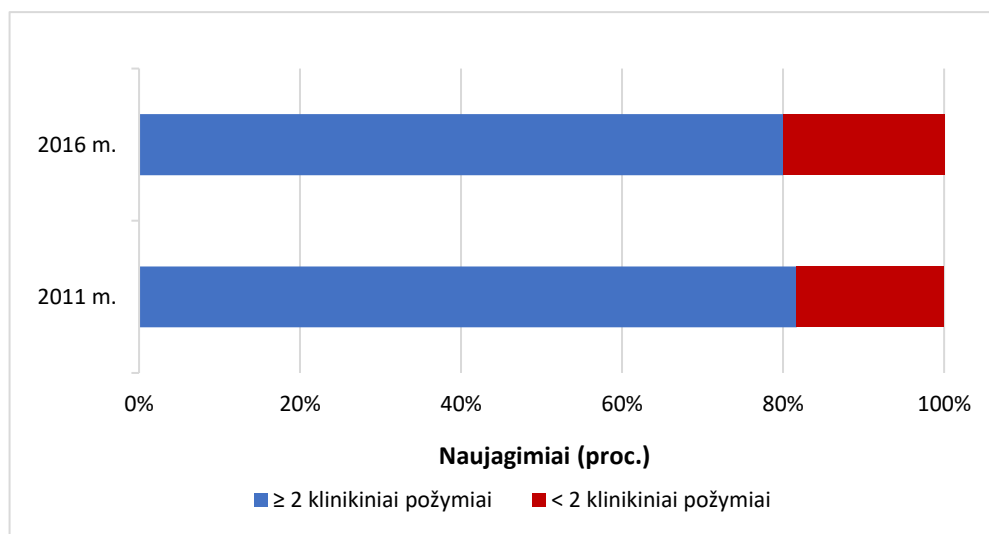


**2 pav. Kritinių klininių požymių pasireiškimas (proc.)**



**3 pav. Kritinių klininių požymių pasiskirstymas tarp grupių (proc.)**

Du ir daugiau klinikių požymių 2011 metais pasireiškė 81,7 proc. (n=49), o 2016 metais – 80 proc. (n=28) tirtų naujagimių (p=0,842) (4 pav.).



4 pav. Klinikių požymių pasireiškimas (proc.)

Vertinant ankstyvosios naujagimių infekcijos klinikius požymius tarp grupių nustatyta, jog 2016 metais naujagimiams statistiškai reikšmingai dažniau nei 2011 metais pasireiškė aktyvumo pokyčiai (pvz.: traukuliai, encefalopatijos požymiai, pakitęs elgesys ar reagavimas, pakitęs raumenų tonusas) – atitinkamai 62,9 proc. ir 35 proc. (p=0,007). Kvėpavimo sutrikimo požymiai (dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis, kvėpavimo sutrikimas, atsiradęs praėjus 4 val. po gimimo, kvėpavimo sutrikimo sindromo požymiai, hipoksija, apnėja) 2011 m. grupėje pasireiškė 33,3 proc., o 2016 m. grupėje – 68,6 proc. naujagimių (p=0,001), kadangi p<0,05, galima teigti, jog duomenys yra reikšminiai. Maitinimosi problemos tarp 2011 ir 2016 metų grupių pasireiškė atitinkamai 8,3 proc. (n=5) ir 22,9 proc. (n=8) naujagimių, nustatyti rezultatai buvo ties statistinio reikšmingumo riba (p=0,062). Visų klinikių simptomų pasireiškimas ir palyginimas pateiktas 3 lentelėje.

3 lentelė. Klinikių simptomų pasiskirstymas tiriamų naujagimių grupėse

Simptomai	2011 m. (n=60)	2016 m. (n=35)	p reikšmė
	n (proc.)	n (proc.)	
Aktyvumo pokyčiai	21 (35)	22 (62,9)	<b>0,007</b>
Termoreguliacijos sutrikimai	16 (26,6)	6 (17,1)	0,236
Odos pokyčiai	6 (10)	4 (11,4)	1,000
Maitinimosi problemos	5 (8,3)	8 (22,9)	0,062
Kraujotakos sutrikimai	12 (20)	8 (22,9)	0,860

**3 lentelė (tęsinys). Klinikinių simptomų pasiskirstymas tiriamų naujagimių grupėse**

Simptomai	2011 m. (n=60)	2016 m. (n=35)	p reikšmė
	n (proc.)	n (proc.)	
Kvėpavimo funkcijos sutrikimai	20 (33,3)	24 (68,6)	<b>0,001</b>
Inkstų funkcijos sutrikimai	2 (3,3)	0 (0)	0,532
Lokalūs infekcijos požymiai	0 (0)	0 (0)	-
Metaboliniai pokyčiai	17 (28,3)	8 (22,9)	0,480
Kraujodaros sistemos sutrikimas	1 (1,6)	0 (0)	1,000

### 12.3. Laboratorinių ankstyvosios naujagimių infekcijos požymių pasireiškimas ir palyginimas

Vertinant leukogramą, abu kartus nustatytas statistiškai reikšmingas N:V santykio skirtumas tarp grupių. Šis infekcijos nustatymo kriterijus 2011 metų grupėje stebėtas 71,7 proc. (n=43), pakartojus tyrimą – 55 proc. (n=33) naujagimių, tuo tarpu 2016 metų grupėje atitinkamai 31,4 proc. (n=11) ir 14,3 proc. (n=5) naujagimių ( $p_1 < 0,001$  ir  $p_2 < 0,001$ ). Atlikus kitus tyrimus reikšmingų skirtumų nenustatyta. Rezultatai pateikti 4 lentelėje.

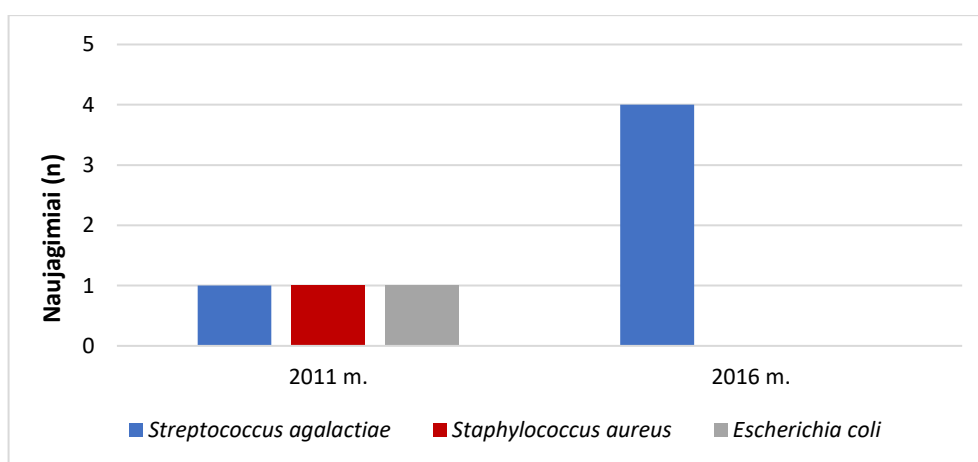
**4 lentelė. Laboratorinių infekcijos nustatymo kriterijų palyginimas tarp grupių**

Laboratoriniai duomenys	2011 m.	2016 m.	p reikšmė
	n (proc.)	n (proc.)	
<b>Pirmas laboratorinis tyrimas</b>			
Leukocitų kiekis: leukocitozė ( $> 34 \times 10^9/l$ )	3 (5)	3 (8,6)	0,666
leukopenija ( $< 5 \times 10^9/l$ )	0 (0)	0 (0)	-
N:V: $\geq 0,2$	43 (71,7)	11 (31,4)	<b>&lt;0,001</b>
Neutrofilų kiekis: > 95 arba < 5 procentilio	13 (21,7)	11 (31,4)	0,291
CRB: > 10	30 (50)	18 (51,4)	0,893
<b>Antras laboratorinis tyrimas</b>			
Leukocitų kiekis: leukocitozė ( $> 34 \times 10^9/l$ )	1 (1,7)	1 (2,9)	1,000
leukopenija ( $< 5 \times 10^9/l$ )	0 (0)	0 (0)	-
N:V: $\geq 0,2$	33 (55)	5 (14,3)	<b>&lt;0,001</b>
Neutrofilų kiekis: > 95 arba < 5 procentilio	6 (10,3)	8 (22,9)	0,102
CRB: > 10	52 (86,7)	28 (80)	0,390

#### 12.4. Kraujo, likvoro pasėlių rezultatai bei ankstyvosios naujagimių infekcijos sukėlėjai

Visiems į tyrimą įtrauktiems naujagimiams buvo atliktas kraujo pasėlis. Tačiau bakterijų augimas nustatytas tik nedidelei daliai pacientų – 2011 metų grupėje 5 proc. (n=3), o 2016 metų grupėje 11,4 proc. (n=4) naujagimių (p=0,119). Šie rezultatai koreliavo su likvoro pasėlio atlikimu. Likvoro tyrimas 2011 metais atliktas 5 proc. (n=3), 2016 metais 11,4 proc. (n=4) naujagimių (p=0,417).

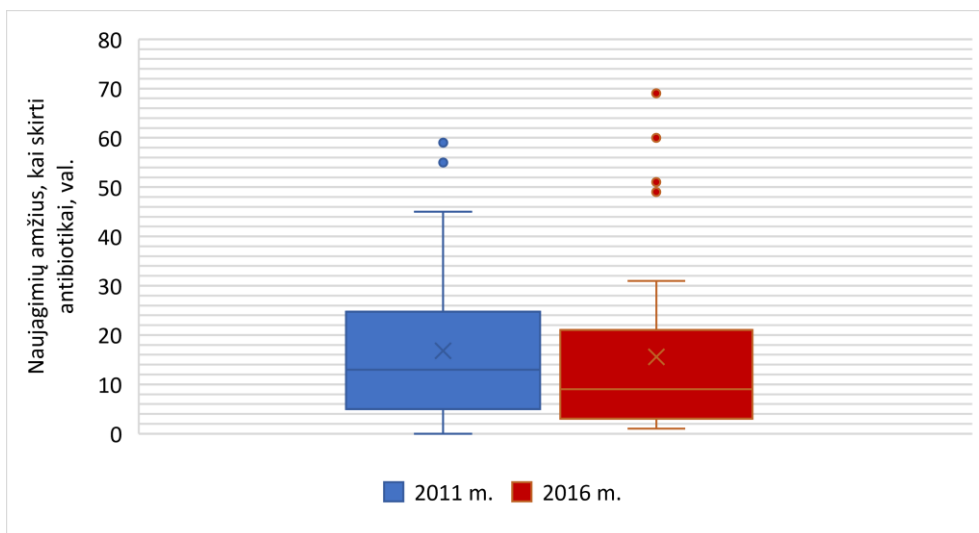
Kraujo pasėlyje nustatyti sukėlėjai: 2011 m. grupėje *Streptococcus agalactiae* (1 atvejis), *Staphylococcus aureus* (1 atv.) ir *Escherichia coli* (1 atv.), 2016 m. grupėje - *Streptococcus agalactiae* (4 atv.) (5 pav.). Likvoro pasėlyje bakterijų augimas nustatytas tik 2011 metais. Iš trijų toje grupėje atliktų smegenų skysčio pasėlių, tik viename nustatytas plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų augimas.



5 pav. Kraujyje nustatytų sukėlėjų pasiskirstymas tarp grupių (atvejų skaičius)

#### 12.5. Antibiotikų terapijos ir gydymo trukmės palyginimas

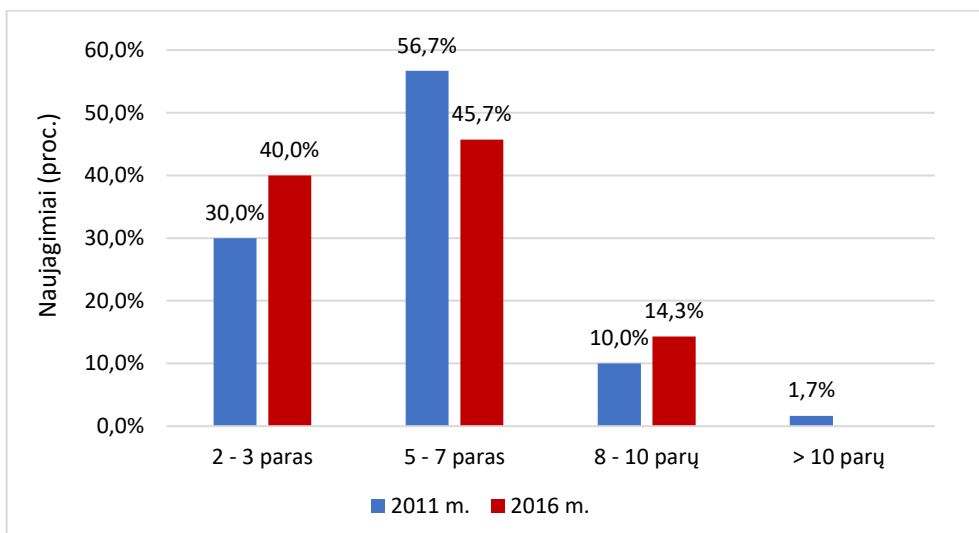
Gydymo dažnumas, dėl įtariamos įgimtos infekcijos 2011 m. siekė 2,7 proc., o 2016 m. – 1,6 proc. išnešiotų naujagimių (p=0,09). Reikšmingo skirtumo tarp grupių, vertinant amžiaus vidurkį, kuomet naujagimiams skirtas gydymas antibiotikais, nenustatyta. 2011 metais antibiotikai vidutiniškai skirti 16,8 val. (SN=14,93), 2016 metais – 15,5 val. (SN=17,50) amžiuje (p=0,380). Pusei naujagimių gydymas antibiotikais 2011 metų grupėje pradėtas 5–25 val. amžiuje, tuo tarpu 2016 metų grupėje 3–21 val. amžiuje (6 pav.).



**6 pav. Naujagimių amžiaus, kai skirti antibiotikai, palyginimas tarp grupių (val.)**

Visiems 2011 m. grupės naujagimiams buvo skirtas gydymas penicilinu, 2016 m. grupėje šis antibiotikas skirtas 97,1 proc. naujagimių (n=34) ( $p>0,05$ ). Gentamicinu gydyti visi tyrime analizuoti naujagimiai. Ampicilinas skirtas dviem naujagimiam – po vieną kiekvienoje grupėje, cefatoksimas – vienam pacientui 2011 m. grupėje (1,7 proc. šios grupės pacientų). Empirinė antibiotikų terapija statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė ( $p>0,05$ ).

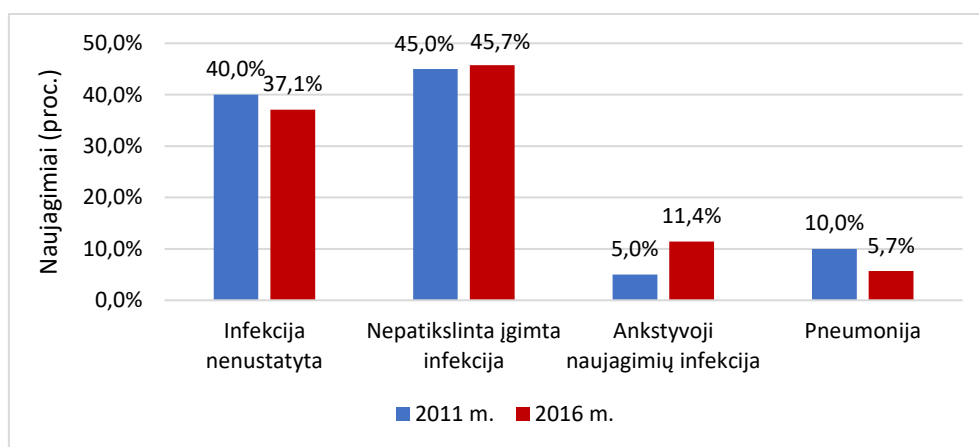
Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių lyginant gydymo trukmes taip pat nenustatyta. Duomenys pateikiami 7 paveiksle.



**7 pav. Naujagimių gydymo antibiotikais trukmės palyginimas (proc.)**

## 12.6. Ankstyvosios naujagimių infekcijos pasiskirstymas tarp grupių ir išeitys

Patvirtintos ankstyvosios naujagimių infekcijos dažnumas 2011 metais buvo 60 proc. (n=36), 2016 metais 62,9 proc. (n=22) (p=0,783). Nepatikslinta įgimta infekcija 2011 ir 2016 metais nustatyta atitinkamai 45 proc. (n=27) ir 45,7 proc. (n=16) pacientų, pneumonija 10 proc. (n=6) ir 5,7 proc. (n=2), meningitas tiriamosiose grupėse nenustatytas nei vienam naujagimiui. Tuo tarpu infekcija nebuvo diagnozuota 40 proc. (n=24) naujagimių 2011 m. grupėje ir 37,1 proc. (n=13) pacientų 2016 m. grupėje. Lyginant naujagimių išeitis tarp grupių, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (p=0,563). Visi į tyrimą įtraukti naujagimiai išgyveno. Tirtų naujagimių išeitys pateiktos 8 paveiksle.



8 pav. Naujagimių išeitys 2011 ir 2016 metais (proc.)

### 13. REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikta duomenų analizė turi metodologinių trūkumų. Tyrimo imtis yra maža, todėl stebimi tik tam tikri dėsningumai. Ateityje atliekant panašaus tipo tyrimus, būtų tikslinga padidinti imtį, galbūt tuomet pavyktų užfiksuoti ne tik tendencijas, bet ir reikšmingus skirtumus.

Italijoje 2016 metais Berardi su bendraautorais atliktame tyrime nustatyta, jog praktikoje dažniausiai sutinkami ankstyvosios naujagimių infekcijos rizikos veiksniai yra akušeriniai [19]. Mūsų atliktame tyrime analizuojant rizikos veiksnius tarp grupių statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta, tačiau galima teigti, jog svarbiausi rizikos veiksniai išlieka tie patys (motinos BGS kolonizacija, chorionamnionitas, bevandenis laikotarpis  $\geq 18$  val., karščiavimas  $\geq 38$  °C, atvejai, kai moteris jau yra gimdžiusi naujagimį, sirgusį BGS sukelta naujagimių infekcija). Kritinių klinikinių ir klinikinių infekcijos požymių, kuriems esant naujagimiai nedelsiant pradedami gydyti antibiotikais, dažnumas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Tačiau lyginant klinikinių požymių tarp grupių pasiskirstymą nustatyta, kad 2016 metais naujagimiams statistiškai reikšmingai dažniau nei 2011 metais pasireiškė aktyvumo pokyčiai bei kvėpavimo sutrikimo požymiai. Galbūt galima daryti prielaidą, jog tokiems rezultatams įtakos turėjo 2014 m. parengta metodika „Ankstyvos naujagimių bakterinės infekcijos (ankstyvojo naujagimių sepsio) diagnostika ir gydymas“ [19], kurią įdiegus į klinikinę praktiką, diagnostika ir kriterijai tapo standartizuoti.

2016 metais Norvegijoje Fjalstad ir kitų tyrėjų atliktame tyrime kiek mažiau nei pusei naujagimių (46,7 proc.) gydymas antibiotikais, įtariant įgimtą infekciją, buvo pradėtas per 24 val. po gimimo [2]. Išanalizavus mūsų tyrime dalyvavusių naujagimių duomenis, didžiąjai daliai pacientų tiek vienoje, tiek kitoje grupėje gydymas skirtas taip pat per 24 val. po gimimo.

Vertinant išnešiotų naujagimių empirinio gydymo antibiotikais dėl įtariamos ankstyvosios naujagimių infekcijos dažnumą, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta. Norvegijos tyrėjų tyrime empirinio gydymo antibiotikais trukmė svyravo vidutiniškai 7–10 dienų mikrobiologiškai patvirtintos infekcijos atveju ir vidutiniškai 5–7 dienas, kai infekcija nebuvo patvirtinta kraujo pasėlio tyrimu [2]. Oliver ir kitų JAV atliktame retrospektyviniame kohortos tyrime nustatyta vidutinė gydymo trukmė antibiotikais buvo 5 dienos [39]. Tuo tarpu Šveicarijos mokslininkai, atlikę tyrimą, pranešė apie žymiai ilgesnę naujagimių, kuriems patvirtinta infekcija, antibiotikų terapijos trukmę – vidutiniškai 13 dienų [40]. Cantey ir bendra autorių atliktame tyrime, kuriame analizuoti 1607 naujagimių duomenys, nustatyta, jog 63 proc. pacientų, kuriems buvo įtarta ankstyvoji infekcija, antibiotikais gydyti 48 val., vėliau, gavus neigiamus kraujo pasėlių rezultatus ir nesant infekcijos požymių, gydymas nutrauktas [41]. Šiame LSMUL KK atliktame tyrime tarp grupių lyginant gydymo trukmes statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Kadangi tiek vienoje, tiek kitoje grupėje kiek daugiau nei trečdaliui pacientų infekcija nebuvo diagnozuota, panašus skaičius naujagimių buvo gydyti 48–72 val., vėliau antibiotikų



terapija buvo nutraukta. Mūsų tyrimo rezultatai sutampa su Norvegijos ir JAV atliktų tyrimų duomenimis ir atitinka *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* rekomendacijas [30].

Pasaulyje ankstyvosios naujagimių infekcijos dažnumas kinta ir priklauso nuo šalies ekonominės padėties, taikomų prevencijos priemonių. Rezultatai tarp šalių taip pat skiriasi todėl, kad taikomi skirtingi diagnostikos kriterijai ir metodai. Pavyzdžiui, Afrikoje mikrobiologiškai patvirtintos naujagimių infekcijos dažnumas svyruoja nuo 3,5 iki 23 atvejų 1000 gyvų gimusiųjų, tuo tarpu JAV nuo 0,17 iki 0,98/1000 gyvų gimusiųjų [16,20,42,43]. Norvegijoje atliktame tyrime, kuriame pateikiami nacionalinio lygmens duomenys, įtariant ankstyvąją naujagimių infekciją, buvo įtraukti 10175 pacientai [2]. Iš jų – bakterijų augimas kraujo pasėlyje nustatytas 0,9 proc. (n=91) naujagimių, jiems diagnozuota mikrobiologiškai patvirtinta infekcija. Tuo tarpu nepatvirtinta įgimta infekcija diagnozuota 14,2 proc. (n=1447) pacientų. Šiame LSMUL KK atliktame tyrime nustatytas bendras patvirtintos ankstyvosios naujagimių infekcijos dažnumas yra didesnis. Tai galima paaiškinti skirtingais diagnostikos ir vertinimo kriterijais. Juo labiau, minėtame Norvegijoje atliktame tyrime 53,7 proc. naujagimių infekcija nebuvo diagnozuota, tačiau gydymas jiems vis tiek tęstas vidutiniškai 4 (3–5) dienas. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat koreliuoja su didesnės imties Lietuvoje 2006–2007 m. atliktu tyrimu, kuriame nepatikslinka naujagimių infekcija diagnozuota 76,9 proc., ankstyvoji bakterinė infekcija 8,9 proc., įgimta pneumonija 11,1 proc. naujagimių [15]. Taigi, lyginant su Lietuvos ir užsienio statistika, ankstyvosios naujagimių infekcijos pasireiškimo struktūra nėra reikšmingai pasikeitusi.

## 14. IŠVADOS

1. Ankstyvosios naujagimių infekcijos rizikos veiksnių pasiskirstymas ir klinikinių infekcijos požymių dažnumas, kuriems esant naujagimiai nedelsiant pradedami gydyti antibiotikais, tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Nustatyta, jog 2016 m. statistiškai reikšmingai dažniau nei 2011 m. pasireiškė aktyvumo sutrikimai bei kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymių.
2. Tarp grupių lyginant išnešiotų naujagimių amžių, kai įtariant ankstyvąją infekciją skirtas empirinis antibakterinis gydymas, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta.
3. Tyrime lygintas gydymo dažnumas ir trukmė tarp grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nesudarė. Daugiausiai pacientų abejuose grupėse antibiotikais buvo gydyti 5–7 dienas.
4. Patvirtintos įgimtos infekcijos dažnumas tarp išnešiotų naujagimių grupių, statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

## 15. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28:135–40.
2. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Rønnestad AE, et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016;35:1–6.
3. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk Assessment in Neonatal Early-Onset Sepsis. *Semin Perinatol*. 2012;36:408–15.
4. Jefferies AL. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. *Paediatrics and Child Health (Canada)*. 2017;22:223–8.
5. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc.; 2015. p. 1070–4.
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2017;390:1770–80.
7. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142.
8. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 523–8.
9. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27:21–47.
10. Johnson CC, Ownby DR, Alford H, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115:1218–24.
11. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Asthma : A Systematic Review. *Pediatrics*. 2011;127:1125–38.
12. Lamont RF, Luef BM, Jørgensen JS. Childhood inflammatory and metabolic disease following exposure to antibiotics in pregnancy , antenatally , intrapartum and neonatally [ version 1 ; peer review : 2 approved ]. 2020;9:1–10.
13. Aldauskienė I, Brinkis R, Drazdienė N, Drejerienė V, Jasinauskas R, Kregždienė R, et al. Ankstyvos naujagimių bakterinės infekcijos (ankstyvojo naujagimių sepsio) diagnostika ir gydymas. *Metodika* [Internet]. 2014; Available from: [http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Programos\\_ir\\_projektai/Sveicarijos\\_para\\_ma/Neonatologines\\_metodikos/Ankstyvos\\_naujagimiu\\_bakterines\\_infekcijos\\_%28ankstyvojo\\_naujagimio\\_sepsio%29\\_diagnostika\\_ir\\_gydymas.pdf](http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Sveicarijos_para_ma/Neonatologines_metodikos/Ankstyvos_naujagimiu_bakterines_infekcijos_%28ankstyvojo_naujagimio_sepsio%29_diagnostika_ir_gydymas.pdf)
14. Ournal THEJ, Ediatrics OFP, Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-barbe KM, et al.

- Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;201:106–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048>
15. Tamelienė R, Markūnienė E, Stonienė D ir kt. Ankstyvoji naujagimių infekcija Lietuvoje. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2009;12:8–16.
16. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015 Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatrics*. 2019;173:224–33.
17. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Bedford A, Watts T, et al. Neonatal infections in England : the NeonIN surveillance network. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2011;96:9–14.
18. Shlomi Bulkowstein, Shalom Ben-Shimol, Noga Givon-Lavi, Rimma Melamed ES and DG. Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. *BMC Pediatrics* [Internet]. *BMC Pediatrics*; 2016;16:9–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0618-6>
19. Berardi A, Baroni L, Letizia M, Reggiani B, Biasucci G, Bolognesi S, et al. The burden of early-onset sepsis in Emilia- Romagna ( Italy ): a 4-year , population-based study population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29:3126–31.
20. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817–26.
21. Nathan S Gollehon, MD, Ann L Anderson-Berry, MD P. Neonatal Sepsis. 2019; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>
22. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal Sepsis Workups in Infants > 2000 Grams at Birth : A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2000;106:256–63.
23. Kuhn P, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, Donato L, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2010;24:479–87.
24. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E DD. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns > 34 Weeks ' Gestation. *Pediatric Research*. 2014;133:30–6.
25. Matorras R, García-Perea A, Omeñaca F, Diez-Enciso M, Madero R UJ. Intrapartum chemoprophylaxis of early-onset group B streptococcal disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1991;40:57–62.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal

Disease. *MMWR*. 2010;59.

27. Phares C, Lynfield R, Farley M et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999--2005. *JAMA*. 2008;299:2056–65.
28. Cailles B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections : the neonIN infection surveillance network. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2018;103:547–53.
29. Jadwiga W, Chmielarczyk A, Strus M. Neonate Bloodstream Infections in Organization for Economic Cooperation and Development Countries : An Update on Epidemiology and Prevention. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;
30. Neonatal infection ( early onset ): antibiotics for prevention and treatment. Clinical guideline [CG149] Published date: August 2012. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149/chapter/1-Guidance>. 2019;
31. Puopolo K, Draper D, Wi S, Newman T, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. *Pediatrics*. 2011;128.
32. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011;30:937–41.
33. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *Journal of Perinatology*. 2015;35:39–45.
34. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis : Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review. *Pediatrics*. 1999;103.
35. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis : *Neonatology*. 2012;102:25–36.
36. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X, et al. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis : A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2010;42:723–33.
37. Yurdakök M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1998;40:17–33.
38. Wagstaff J, Durrant, RJ Newman M, Eason R, Ward R, Sherwin C, Enioutina E. Antibiotic Treatment of Suspected and Confirmed Neonatal Sepsis Within 28 Days of Birth : A Retrospective Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1–10.
39. Oliver E, Reagan P, Slaughter J, Buhimschi C, Buhimsch I. Patterns of Empiric Antibiotic Administration for Presumed Early-Onset Neonatal Sepsis in Neonatal Intensive Care Units in the United States. *American journal of perinatology*. 2017;34:640–7.
40. Zingg W, Pfister R, Touveneau S, Pittet D. Secular Trends in Antibiotic Use Among Neonates. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30:365–70.

41. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: Results from the SCOUT study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34:267–72.
42. Airede A. Neonatal septicaemia in an African city of high altitude. *Journal of tropical pediatrics*. 1992;38:189–91.
43. Clinical prediction of serious bacterial infections in young infants in developing countries. The WHO Young Infants Study Group. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999;18:23–31.