

Врз основа на член 114-а од Законот за здравствената заштита ("Службен весник на Република Македонија", бр. 38/91, 46/93, 55/95, 10/04, 84/05, 111/05, 65/06, 5/07, 77/08, 67/09 и 88/10), министерот за здравство донесе

Упатство за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на неонаталните бактериски инфекции

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на неонаталните бактериски инфекции.

Член 2

Начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на Третманот на неонаталните бактериски инфекции е даден во Прилог 1, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

За секој поединечен случај, по сопствена оценка, докторот може да отстапи од одредбите на ова упатство во секоја фаза од третманот на пациентот, со соодветно образложение за потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот.

Потребата за отстапување и оценката од став 1 на овој член од страна на докторот соодветно се документира во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“, а ќе се применува две години од денот на неговото влегување во сила.

МИНИСТЕР
д-р Бујар ОСМАНИ

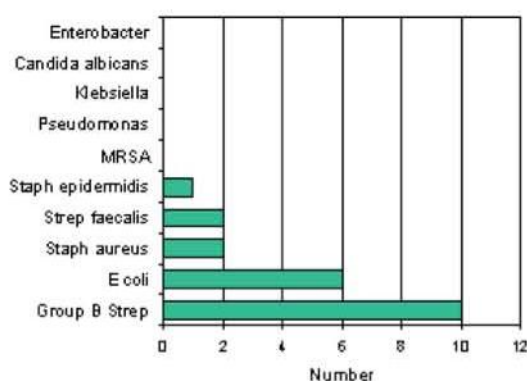
Третман на неонаталните бактериски инфекции

ВОВЕД

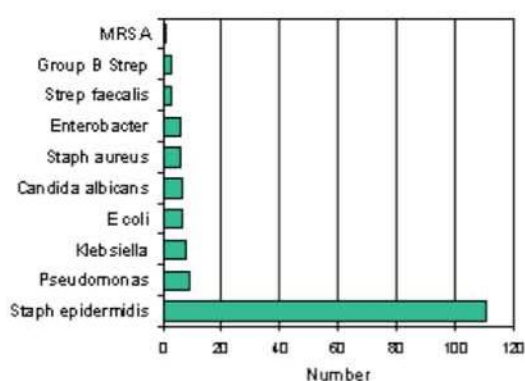
Драматичното подобрување на преживувањето на новородените деца во последните две децении, особено групата со екстремна недоносеност (<28 гестациски недели и/или <1000 грами), се должи на големите напредоци како употребата на антенатални стероиди и сурфактант, како и на многу други помалку драстични подобрувања во негата. Со намалување на смртноста од респираторна слабост и со преживување на малите деца, инфекцијата станува растечки важна причина за смртност и болест.

Инфекцијата припаѓа во една од двете категории: **рано појавена** (главно стекната од мајката) и **доцна појавена** (главно стекната од амбиентот во одделијата). Вродените инфекции ќе бидат обработени во посебен протокол. Границата меѓу раните и доцните инфекции вообичаено е 48 часа. Зачестеноста на инфекциите и микроорганизмите кои ги предизвикуваат се прикажани во следните графикони. Податоците се од вистински позитивните резултати од хемокултури добиени во одделот за интензивна нега John Spence Nursery (JSN) од 1992-2000 година. За време на овој период, кога имало околу 40.000 живородени деца, протоколот за скрининг на група Б стрептококи (ГБС) бил во оптек.

Слика 1. Предизвикувачи на рани инфекции



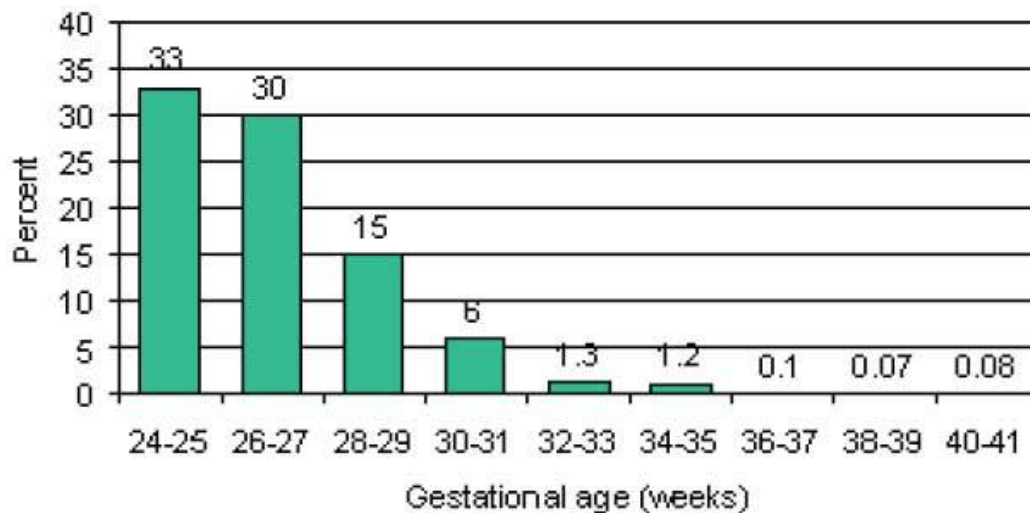
Слика 2. Предизвикувачи на доцни инфекции



ИНЦИДЕНЦИЈА

Isaacs et al^{1,2} прикажуваат извонредни известувања за неонаталната инфекција. Дополнително, годишните известувања од Австралиската и Новозеландската неонатална мрежа (АНЗНМ)³ покажуваат дека од сите новородени деца со гестациска возраст <32 недели на раѓање средната зачестеност на дефинирана септикемија изнесувала 18, 20, и 20% за годините 1995, 1996 и 1997 соодветно (интерквартални граници: 15-22, 16-36 и 14-27 соодветно). Прикажани се резултатите и на поединечните одделенија и за нив вредностите изнесувале 16, 18 и 14% соодветно. Силната зависност помеѓу гестациската возраст и можноста за инфекција е прикажана на Слика 3.

Слика 3. Процент на новородени деца со вистински позитивни култури од крв пред испис или легален исход, како пропорција од сите деца родени во Royal Prins Alfred Hospital од 1992 до 2000 по гестациска возраст



Новородени со помалку од 32 гестациски недели (г.н) , особено тие со 24 и 25 г.н би имале највисок процент на инфекции доколку бидат исклучени оние кои во првите неколку денови умрат од неинфективни причини како од интравентрикуларна хеморагија (ИВХ).

РИЗИК ФАКТОРИ

1. Било кој период

- Прематурност пропорционално на степеност на незрелоста
- Неутропенија во склоп на неинфективни причини, како прекампија⁴

2. Рани

- Мајка носител на ГБС (претходна бременост, вагинален брис);
- Необјаснето предвременно раѓање;
- Предвременно прематурно прскање на плодови обвивки;
- Пролонгирано прскање на обвивки;
- Треска кај мајката;
- Заматена плодова вода;
- Клинички хорноамнионитис;

3. Доцни

- Општетена кожа, незрел имунитет кај новородени со екстремно мала родилна тежина (ЕМРТ) (помалку од 1000 грами);
- Центални линии, особено умбиликален венски катетер (УВК) > 10 дена;
- Преполнето одделение (тесна физичка блискост, висок однос пациент/персонал);
- Несоодветно мислење на рацете од страна на персоналот и посетителите.

ПОСЛЕДИЦИ

Последиците од инфекциите кај новородените деца варираат во зависност од гестациската возраст, местото на инфекцијата, и инволвираните микроорганизми. Генерално, заради иматурноста на имуниот систем кај новородени деца со ЕМРТ, има највисока инциденција на морталитет и значаен морбидитет. Местото на инфекцијата е важна одредница:

- **Крв:** изолирана септикемија е најчестата форма на инфекција појавена во Единица за неонатална интензивна нега (ЕНИН). Мнозинството од доцна појавените позитивни изолати во овие оддели (и другите во Австралија и Нов Зеланд)^{1,3} се од *Stafilococcus epidermidis*. За среќа, ова е ниско ризична бактерија и закрепнувањето без секвели е вообичаен исход. Тоа е во спротивност со многуте грам-негативни бактерии, каде септичниот шок и смртноста не се невообичаени.
- **Цереброепинална течност:** Менингитис кај прематурно дете е разурнувачка појава. Смрт се јавува кај околу 50% од случаите,² а преживеаните се со висок ризик од мозочно оштетување, со глувост и/или ментална ретардинарост.
- **Пневмонија:** Новородените со вродена пневмонија имаат висок морталитет. Инфекциите се најчесто од *E.coli* и ГБС. Тие имаат голема потреба од респиратор и текот е најчесто компликуван со перзистирачка фетална циркулација. Крвните култури се позитивни во околу 50% од случаите. Мајките често имаат добивано интрапартално антибиотици заради хориоамнионитис и/или пренати обвивки. Стекнатите пневмонии можат да бидат бактериски, на пр. од *Pseudomonas* или вирусни, на пр. Респираторен синцицијален вирус (RSV).
- **Коска:** Остеомиелитисот може да има сериозни долгорочни последици, но за среќа тој е многу редок откако инфекцијата со *Stafilococcus aureus* станала многу невообичаена за JSN.

ДИЈАГНОЗА

Клиничка: Одговорот на недоносеното на инфекцијата може да биде умерен или драматичен. Умерениот одговор вклучува појава на апнеи, влошување на кожната перфузија со намалување на розевата пребоеност на кожата, интолеранција на интрагастричната исхрана и зголемена летаргичност. Ова често се гледа при инфекции со ниско ризични бактерии како со *Stafilococcus epidermidis*. Терминските или близу до термин новородени може да реагираат со температура, додека прематурните покажуваат тенденција кон температурна нестабилност. Спротивно, започнувањето на инфекцијата може да биде со појава на септичен шок асоциран со кардиоваскуларен колапс, како што има при грам-негативните бактерии како *E.coli* или *Pseudomonas aeruginosa*.

Лабораторија: Типичен одговор на недоносеното дете на инфекцијата е трошење на бројот на белите крвни зрнца и тромбоцитите, што води кон неутропенија и тромбоцитопенија. Црвените крвни зрнца исто така се

намалуваат при тешки инфекции. Како неутрофилите се намалуваат, пропорцијата на иматурните клетки (миелоцити, промиелоцити, метамиелоцити) станува поголема. Односот на иматурните форми и на вкупниот збир на неутрофили и иматурни, т.н И/Т однос⁵, е ран предиктор за инфекција во првите една или две недели од животот. Ц-реактивниот протеин (ЦРП) е друг показател за инфекцијата, но се покажува како многу покорисен во мониторирањето на одговорот на терапијата на инфекцијата, одошто за нејзиното дијагностицирање.

СПЕЦИФИЧНИ ТЕСТОВИ

- **Рани**
 - Брис од уво
 - Хемокултура
 - Лумбална пункција (позитивна хемокултура или клиничка индикација)
 - Рентгенграфија (РТГ) на бели дробови
- **Доцни**
 - Хемокултура
 - Лумбална пункција (позитивна хемокултура или клиничка индикација)
 - Уринокултура
 - РТГ на бели дробови

ИНТЕРВЕНЦИИ

1. Превенција

- **Интрапартална профилакса**

- **ГБС носителство**

Мајките идентифицирани со универзалниот скрининг програм, или тие со историја за уринарна инфекција со ГБС, или тие претходно забележани како колонизирани со ГБС, или тие со новородено дете со рана ГБС инфекција, добиваат Ampicillin 1 гр итравенозно на почетокот од породувањето (или индукција на анестетикот за елективен царски рез), а потоа секој 6 часа додека трае породувањето. Cefazolin се дава кога постои историја за алергија на Penicillin.

- **Мајки со пренати обвивки**

Вагиналните патогени би требало да бидат одредени со вагинален брис земен при прием и на едно неделни интервали пред појавата на породувањето или одлуката за породување. Знаците за развивање на хориоамнионитис би требало внимателно да се следат, како температура, абдоминална болка, промена на бојата на исцедокот, фетална тахикардија,

или други знаци за фетален дистрес на кардиотокограмот. Соодветен или најпогоден антибиотик треба да биде аплициран во согласност со ставовите на акушерскиот оддел за пренати обвивки

▪ **Мајки со други признати ризик-фактори за инфекција**

Останатите мајки со ризик-фактори за инфекција во исчекување на започнување на породувањето (температура, необјаснето прематурно породување, фетална тахикардија, пурулентен исцедок) би требало да примат интрапартална антибиотска профилакса.

○ **Миеење на рацете и други општи мерки**

Значаен број на опсервациони податоци укажуваат на ширењето на патогените бактерии и на несоодветното миеење на рацете, а појавите на мултирезистентни Стафилококи и Клебсиела биле ставени под контрола после повторното имплементирање на постапката за соодветното миеење на рацете. Дизајнот на одделите е важен, како на пр. поставување на мијалници што ќе го олеснат миеењето на рацете. Носењето на заштитни мантили нема да придонесе во превенција на инфекциите^{22,23}. Преполнетост на одделите со пациенти и/или редуцираниот персонал го влошува проблемот со појава на крос-инфекции².

○ **Мајчино млеко**

Неонаталните инфекции се значително намалени кај децата хранети со мајчино млеко во споредба со тие хранети со млечна формула^{6,7}. Инциденцијата на некротизирачки ентероколит (НЕК) е исто така значително намалена кај тие хранети со мајчино млеко^{9,10}. Потребно е внимание, бидејќи контаминираното млеко може да предизвика инфекции⁸ ако тоа се собира или чува во несоодветни услови.

○ **Профилакса со интравенозни Имуноглобулини (ИВИГ)**

Профилактичката употреба на ИВИГ во превенција на инфекции кај недоносени е опширно истражувана и постојат метанализи на рандомизирани контролирани студии¹¹. Како заклучок, апликацијата на ИВИГ резултира во значително намалување (3-4%) на сепсата и/или било која сериозна инфекција, но не е асоцирано со редукција на останатиот морбидитет: НЕК, ИВХ, должина на хоспитализацијата или морталитетот. Моментално во Австралија достапноста на ИВИГ е редуцирана и е дозволена за третман на сериозни инфекции, но не за профилакса.

○ **Профилакса со гранулоцитно-макрофаген колоно стимулирачки фактор (ГМКСФ)**

ГМКСФ, даден профилактички во тек на 5 дена кај недоносени деца (<32 г.н), потполна ја отстранува постнаталната неутропенија и од сепса предизвиканата неутропенија¹². Меѓутоа, оваа студија не е доволно моќна да покаже значајна редукција на докажаната

инфекција или на смртноста, а препаратот бара понатамошни иследувања

○ **Профилактика со антибиотици**

▪ **Сепса воопшто**

Мета анализата на рандомизирани контролирани студии на профилактика со интравенско давање на Ванкомицин за сепса кај недоносени деца покажала статистички значајна редукција на бројот на нозокомијални инфекции, но не и во редукцијата на смртноста или должината на престојот¹³. Слухот, проценуван со звучно евоциран одговор на мозочната клетка не бил нарушен. Ако се земе во предвид непознатиот ризик од потенцирање на појава на резистенција на Ванкомицинот, авторите на студијата заклучуваат дека засега не треба да се практикува рутинска профилактика со ванкомицин.

▪ **НЕК**

Превенција на НЕК со ентерално давање на антибиотици било исто така предмет на направените мета-анализи.¹⁴ Повторно, забележано е значајно намалување на НЕК и гранично значајно намалување на смртноста поврзана со НЕК, но не и на општата смртност. Сепак, имало значајно зголемување на колонизација со резистентни бактерии. Како заклучок, нема доволно докази за рутинска употреба на ентерални антибиотици во профилактика на НЕК.

▪ **Деца со неутропенија:**

Деца од мајки со хипертензивна болест во бременоста имаат висока зачестеност на неутропенија ($<1,0 \times 10^9/L$) и тоа пропорционално со тежината на болеста како и степенот на рестрикцијата на растот. Таквите бебиња е докажано дека имаат зголемена зачестеност на нозокомијални инфекции, оправдувајќи го ставот за профилактика со Ванкомицин и Гентамицин додека се неутропенични.

▪ **Постнатална профилактика со омекнувачки креми**

Во две мали рандомизирани студии, профилактичката употреба на омекнувачки креми го намалува ризикот од суспектни или докажани сепси.¹⁵ Меѓутоа, во неодамнешните мултицентрични, рандомизирани, контролирани студии,²⁵ апликацијата на омекнувач на кожата била асоцирана со наголемување на инфекцијата (вообичаени *S. epidermidis*) кај недоносени деца од 501-750 грами. (RR 1.54, CI 1.04-2.30). Сепак, интегритетот на кожата бил значително подобар кај третираните деца. На нашиот оддел (JSN), студијата изведена по воведувањето на нашиот „Протокол за мали деца“, покажува помал процент на инфекции. Заради овие конфликтни резултати

понатамошната употреба на омекнувач на кожата ќе биде внимателно мониторирана.

2. Третман

- **Антибиотици-општи одредби.** Со заложбите за третман на инфицирано новородено дете со најефикасниот антибиотик кој е на располагање во согласност со задачата за соодветна грижа, треба да се размислува и за оневможување на појава на резистентни бактерии што резултира со влошување на морбидитетот и морталитетот на одделот заради овозможено колонизирање со мултипно резистентни бактерии. Широкоспектарните цефалоспорински антибиотици се особено погодни да овозможат постоење на резистенција доколку се употребуваат несоодветно. Ова е докажано во една cross-over студија¹⁶ каде две единици за Интензивна нега употребувале tobramicin/fluklosacilin или ampicilin/cefotaksim за третман на суспектна доцна сепса. Во двете одделенија последната комбинација на антибиотици била причина за 18 појави на резистентни бактерии (воглавно Klebsiela). Заради тоа, цефалоспоринските антибиотици и имипенемот се резервирани за случаи на тешки инфекции каде доказите сугерираат дека нивната примена е соодветна.
- **Антибиотски третман-рана појава**

Новородените со одреден ризик за инфекција би требало да добијат Пеницилин и Гентамицин, што побрзо по приемот на одделот. Доколку вагиналниот брис од мајката бил позитивен на грам негативна бактерија, како E.coli, би можело да се прејде на Цефотаксим и Генатмицин. Треба да се земе крв за хемокултура како и гастричен аспират, и брис од уво пред да се даде првата доза на антибиотик. Доколку има проблем да се обезбеди соодветна крв за хемокултура, од било која причина, подобро е да се даде антибиотик без хемокултура отколку да се одложува третманот.
- **Антибиотски третман-доцна појава**

Моменталниот став за избор на антибиотици за третман на доцна појавена инфекција е Ванкомицин и Гентамицин, покривајќи го S. epidermidis (најчесто резистентен на Флуклосацилин) и повеќето колиформни бактерии. Главната слабост на оваа комбинација е слабата покриеност на грам-негативните бактерии, бидејќи Гентамициноот навлегува само низ воспалените менинги. Како Pseudomonas aeruginosa е чест предизвикувач на септичен шок, или смрт во тек на инфекцијата, во тој случај Цефтазидим или Имипенем треба итно да се додадат, доколку новороденото дете со септичен шок не покажува ран позитивен одговор на вообичаената антибиотска терапија.
- **Интравенски имуноглобулини (ИВИГ)**

Две мета анализи ја анализирале улогата на ИВИГ во третман на сепсата.

- Во првата метаанализа¹⁷ (n=7 студии), имало значителна редукција на морталитетот кај новородените деца со суспектна или докажана инфекција (RR 0,52; 0,28-0,98), но со исклучувањето на квази-рандомизираните студии, или со земање во предвид само на докажаните сепси, однос бил сличен но со изгубена сигнификантност на резултатот. Сознанието на авторите е дека доказите се инсуфициентни за да се подржи рутинска употреба на ИВИГ за превенирање на смртност кај новородени деца со суспектна или подоцна докажана инфекција.
 - Втората метаанализа¹⁸ (n=23 студии) го анализира третманот на тешка сепса или септичен шок кај пациенти од сите возрасти. Вкупниот морталитет бил значително намален (RR 0,60; 0,47-0,76), но по подоцнежната анализа кај новородените деца, значајноста на добиениот резултатот е изгубена (RR 0,60; 0,31-1,14). Авторите препорачуваат дека поликлоналните ИВИГ може да се употребуваат како адјувантна терапија за тешка сепса и септичен шок
 - Една нова мултицентрична рандомизирана контролирана студија (т.н INIS студија) се работи со надеж дека ќе ја отстрани неизвесноста.
- **Гранулоцитно-макрофаген колоно-стимулирачки фактор (ГМ-КСФ)**

Две неодамнешни студии го опишуваат третманот со ГМ-КСФ. Првата¹⁹, вклучила 30 пациенти (од сите гестации) во секоја група, покажува намалување на морталитетот и скратување на болничкиот престој. Втората²⁰, ги вклучила само рано појавените инфекции и содржи по 20 пациенти (<2000 грами) во секоја група. Немало разлика во морталитетот, но имало помалку инфекции во тек на 2 недели од третманот во лекуваната група. Ниедна студија не е моќна да одреди дали овој нов препарат има улога во третманот на сепсата кај новороденото. Препаратот треба да биде тестиран во популација на екстремно недоносени деца (<28 недели и/или тежина <1000 грами) со висок ризик од инфекција, за да има соодветна моќ да даде одговор на терапиското прашање.

КЛУЧНИ ТОЧКИ

Клучни точки	Ниво на докази
Интрапарталната антибиотска профилакса го намалува ризикот од инфекции кај ризични новородени деца	★★★ ²⁴
Ризикот од инфекции е значително намален со ексклузивна исхрана на измолзено мајчино млеко	★★★★★ ^{6,9}
Ризикот од инфекции е значително намален со соодветно практикување на миењето на рацете и со избегнување на преполнетост на одделите	★★★ ²¹
Новородените со ризик за рана инфекција се третираат со Пеницилин и Гентамицин	★★★ ¹
Новородените суспектни за доцна појавена инфекција се третираат со Ванкомицин и Гентамицин	★★★ ¹
Пациентите (сите возрасти) со тешка сепса, особено септичен шок, би требало да се третираат со ИВИГ. Иако, недостасуваат докази кај новородени деца: ефектот е непроменет но се губи значајноста на добиениот резултат	★★★★★ ¹⁸