

Lek. Jacek Lipa

**Ocena skuteczności działań prewencyjnych celem redukcji
częstotliwości sepsy o późnym początku oraz kolonizacji
alarmowymi szczepami bakterii na Oddziale Intensywnej
Terapii Noworodka**

**Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n.med. Mirosław Wielgoś

Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Lipa', written in a cursive style.

SŁOWA KLUCZOWE:

- **sepsa o późnym początku**
- **Oddział Intensywnej Terapii Noworodka (OITN)**
- **prewencja infekcji**
- **bakterie antybiotykooporne**
- **Aseptyczna Technika Bezdotykowa**

Keywords:

- **late-onset sepsis (LOS)**
- **Neonatal Intensive Care Unit (NICU)**
- **infection prevention**
- **antibiotic resistant bacteria**
- **Aseptic Non Touch Technique (ANTT)**

Dedykacje i podziękowania

prof. dr hab. n.med. Mirosław Wielgoś

dziękuję za nieustępliwość i nieocenioną pomoc
podczas opracowywania niniejszej rozprawy

dr hab. n.med. Paweł Krajewski

dziękuję za okazaną życzliwość, wsparcie
i nieustanną mobilizację do pracy naukowej

dr Zbigniew Lewandowski

dziękuję za pomoc podczas projektowania badania

dr n.med. Krzysztof Truskowski

dziękuję za opiekę podczas zdobywania specjalizacji w dziedzinie neonatologii

Pracę dedykuję

Rodzinie

dziękując za wsparcie i możliwość realizacji swoich ambicji naukowych

Spis treści

• Słowa kluczowe:	2
• Spis rycin, załączników, tabel	5
• Wykaz zastosowanych skrótów	7
• Streszczenie w języku polskim	9
• Streszczenie w języku angielskim	11
• Wstęp	13
• Założenia i cel pracy	19
• Materiał i metody	20
• Wyniki	23
• Dyskusja	74
• Wnioski	83
• Piśmiennictwo	84
• Załączniki:	92
• Opinia Komisji Bioetycznej	98

SPIS RYCIN, ZAŁĄCZNIKÓW, TABEL

Spis rycin:

- Rycina 1. Histogram przedstawiający liczbę ciąż, grupa kontrolna
- Rycina 2. Histogram przedstawiający liczbę porodów, grupa kontrolna
- Rycina 3. Histogram przedstawiający rozkład tygodnia urodzeniowego w grupie kontrolnej
- Rycina 4. Histogram przedstawiający rozkład masy urodzeniowej, grupa kontrolna
- Rycina 5. Histogram przedstawiający rozkład doby życia, w której rozpoznano sepsę LOS, grupa kontrolna
- Rycina 6. Histogram przedstawiający liczbę ciąż, grupa badana
- Rycina 7. Histogram przedstawiający liczbę porodów, grupa badana
- Rycina 8. Histogram przedstawiający rozkład tygodnia urodzeniowego w grupie badanej
- Rycina 9. Histogram przedstawiający rozkład masy urodzeniowej, grupa badana
- Rycina 10. Histogram przedstawiający rozkład doby życia, w której rozpoznano sepsę LOS, grupa badana
- Rycina 11. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w tygodniu urodzeniowym dla dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie badanej
- Rycina 12. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę między masą urodzeniową dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie badanej
- Rycina 13. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w czasie spędzonym na OIT/OPN u dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie badanej
- Rycina 14. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę między masą urodzeniową dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie kontrolnej
- Rycina 15. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w masie urodzeniowej u dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie kontrolnej
- Rycina 16. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w czasie spędzonym na OIT/OPN u dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie kontrolnej
- Rycina 17. Krzywe ROC dla predykcji kolonizacji patogenem alarmowym przy użyciu długości pobytu na OIT/OPN, w obu grupach noworodków
- Rycina 18. Krzywe ROC dla predykcji wystąpienia sepsy LOS przy użyciu tygodnia urodzeniowego, w obu grupach noworodków

Spis załączników

- Załącznik 1 – Strefa Pacjenta
- Załącznik 2 – 5 momentów higieny rąk
- Załącznik 3 – Case Report Form (CRF)

Spis tabel

- Tabela 1. Charakterystyka grupy kontrolnej pod względem płci dziecka oraz w zakresie przebiegu ciąży
- Tabela 2. Charakterystyka grupy kontrolnej w zakresie punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej i długości hospitalizacji dziecka
- Tabela 3. Charakterystyka grupy kontrolnej w zakresie chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia
- Tabela 4. Charakterystyka grupy badanej pod względem płci dziecka oraz w zakresie przebiegu ciąży
- Tabela 5. Charakterystyka grupy badanej w zakresie punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej oraz długości hospitalizacji
- Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej w zakresie chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia
- Tabela 7. Porównanie grupy kontrolnej z grupą badaną pod względem płci oraz w zakresie historii choroby matki
- Tabela 8. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną pod względem punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej i długości hospitalizacji
- Tabela 9. Porównanie grupy kontrolnej z badaną pod względem chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia
- Tabela 10. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem płci oraz w zakresie historii choroby matki, grupa badana
- Tabela 11. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana pod względem punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej i długości hospitalizacji, grupa badana
- Tabela 12. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia, grupa badana
- Tabela 13. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem płci oraz w zakresie historii choroby matki, grupa kontrolna
- Tabela 14. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana pod względem punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej oraz długości hospitalizacji, grupa kontrolna
- Tabela 15. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia, grupa kontrolna
- Tabela 16. Wyniki analizy ROC weryfikującej możliwość wykorzystania długości pobytu w celu oceny szansy na kolonizację patogenami alarmowymi, w obu grupach noworodków
- Tabela 17. Wyniki analizy ROC weryfikującej możliwość wykorzystania tygodnia urodzeniowego w celu oceny szansy na wystąpienie sepsy LOS, w obu grupach noworodków

WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

- ANTT – aseptic non-touch technique
- ASAP - Association for Safe Aseptic Practice
- AUC - area under curve
- BPD – bronchopulmonary dysplasia
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention
- CI – confidence interval
- CLABSI – central line-associated bloodstream infections
- CONS – coagulase – negative staphylococci
- COVID -19 – coronavirus disease 2019
- CRP - C-reactive protein
- CRT – case report form
- CVC - central venous catheter
- ECC - epicutaneo-caval catheter
- ESBL - extended-spectrum beta-lactamases
- EOS – early-onset sepsis
- GBS – group -B streptococcus
- GDMG1 –gestational diabetes mellitus grade 1
- GDMG2 - gestational diabetes mellitus grade 2
- HFNC – high flow nasal cannula
- IV – intravenous
- IVH – intraventricular hemorrhage
- LOS – late –onset sepsis
- MDR – multidrug-resistant
- MRSA - methicillin-resistant Staphylococcus aureus
- MV – mechanical ventilation
- NCPAP – nasal continuous positive airway pressure
- NEC – necrotizing enterocolitis
- NICU – Neonatal Intensive Care Unit
- NIV – non invasive ventilation
- NPV - negative predictive value
- OGGT – oral glucose tolerance test
- OITN – Oddział Intensywnej Terapii Noworodka
- OUN – ośrodkowy układ nerwowy
- PCT - procalcitonin
- PDA – patent ductus arteriosus
- PDR – pandrug-resitant
- PGDM- pregestational diabetes mellitus

- PIH - pregnancy induced hypertension
- PPV - positive predictive value
- PROM - premature rupture of membranes
- PPRM – preterm premature rupture of membranes
- PVL – periventricular leukomalacia
- ROC - receiver operating characteristic
- RR – risk ratio
- TLR – toll-like receptors
- UCZKiN WUM – Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- UVC - umbilical venous catheter
- UAC – umbilical artery catheter
- VAP – ventilator associated pneumonia
- VISA- vancomycin intermediate Staphylococcus aureus
- VLBW - very low birth weight
- VRSA - vancomycin-resistant Staphylococcus aureus
- WHO – World Health Organization
- XDR - extensively drug-resistant
- 1K1O – jednokosmówkowa – jednoowodniowa
- 1K2O – jendokosmówkowa – dwuowodniowa
- 2K2O – dwukosmówkowa – dwuowodniowa

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wprowadzenie

Zakażenia wewnątrzszpitalne definiowane jako późna sepsa noworodków– *late-onset sepsis* (LOS), odpowiadają za wysoki odsetek śmiertelności i ciężkich powikłań w Oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka (OITN) (1–4). Szpitalna flora bakteryjna stanowi szczególne zagrożenie dla przedwcześnie urodzonych noworodków(5). Mimo stopniowej poprawy wskaźników przeżywalności skrajnie niedojrzałych noworodków, Polska ma wciąż gorsze wyniki perinatalne niż porównywane kraje w Unii Europejskiej(6). Świadomość tego problemu pozostawia pole do dalszych badań naukowych, mających na celu poprawę jakości opieki neonatologicznej. Higiena rąk personelu medycznego jest identyfikowana jako kluczowy czynnik transmisji patogennej flory bakteryjnej jak i ryzyka LOS (7–9). Dlatego w OITN kluczowe jest przestrzeganie odpowiednich zasad aseptyki i protokołów procedur medycznych, celem minimalizacji ryzyka epidemiologicznego.

Cel pracy

Ocena wpływu wprowadzenia w Oddziale Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka procedury „Strefy pacjenta” oraz szkolenia z zakresu aseptyki, na częstość rozpoznawania LOS oraz kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii.

Metody

Jest to badanie obserwacyjne prospektywne na kohorcie historycznej. Grupę kontrolną stanowiły noworodki urodzone w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2017-2018 (n= 565), a grupę badaną noworodki urodzone między 2021-2022 (n= 575) po wprowadzeniu działań prewencyjnych, tj. szkoleń z aseptyki i „Strefy Pacjenta”. Dane były zebrane na papierowych *Case Report Form* (CRF), a następnie poddane analizie statystycznej w programie R.

Wyniki

W grupie kontrolnej częstość LOS wynosiła 5% vs 1,6% w grupie badanej ($p= 0,002$). Mediana czasu wystąpienia LOS podczas hospitalizacji w grupie kontrolnej wynosiła 12,5 dnia vs 16 dni w grupie badanej ($p=0,594$). Patogeny alarmowe wykryto w 8,7% noworodków grupie kontrolnej vs 7,0% w badanej ($p = 0,332$). W przypadku hospitalizacji trwających co najmniej 17,5 dnia w grupie kontrolnej istotnie rosło ryzyko kolonizacja patogenami alarmowymi z czułością 81% i swoistością 75% ($p < 0,001$), w porównaniu do 21,5 dnia w grupie badanej z czułością i swoistością odpowiednio 95% i 85% ($p < 0,001$). Zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej, wiekiem ciążowym wiążącym się z istotnie wyższym ryzykiem LOS jest 31,5 tygodnia i poniżej (odpowiednio czułość 85% i swoistość 85% grupa kontrolna; czułość 100% i swoistość 80% grupa badana; $p < 0,001$).

Wnioski

Podjęte działania prewencyjne przyczyniły się do istotnej redukcji częstości LOS, natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pod kątem kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Title

Assessment of the effectiveness of preventive measures to reduce the incidence of late-onset sepsis and colonization with alarm strains of bacteria in the Neonatal Intensive Care Unit

Background

Nosocomial infections, defined as late-onset sepsis (LOS), are still responsible for a large percentage of mortality and potential serious complications in Neonatal Intensive Care Units (NICU) (1-4). Pathogenic, hospital bacterial flora poses a threat to prematurely born neonates (5). Despite gradual improvement in survival rates of extremely immature newborns, Poland still has worse perinatal outcomes than comparable countries in the European Union (6). Awareness of the problem, requires further scientific research to improve neonatal outcomes. Hand hygiene of medical staff is a key risk factor for LOS, as well as the transmission of pathogenic bacterial flora (7–9). Therefore, it is crucial to follow appropriate aseptic rules and medical procedure protocols in the NICU in order to minimize the epidemiological risk.

Aim of the study

Assessment of the introduction of the "Patient Zone" procedure and aseptic technique training in the Neonatal Intensive Care and Pathology Department, in reducing the incidence of LOS and colonization with alarm strains of bacteria.

Methods

This is a prospective observational study in a historical cohort. The control group were neonates born at the University Center for Women's and Newborn Health of the Medical University of Warsaw in 2017-2018 (n= 565), and the study group – neonates born between 2021-2022, after the introduction of abovementioned procedures (n= 575). The data were collected on paper Case Report Form (CRF) and then subjected to statistical analysis in the R program.

Results

In the control group, the incidence of LOS was 5% vs. 1.6% in the study group ($p=0.002$). The median duration of LOS during hospitalization in the control group was 12.5 days vs. 16 days in the study group ($p=0.594$). Alarm pathogens were detected in 8.7% of newborns in the control group vs. 7.0% in the study group ($p=0.332$). In the case of hospitalization lasting at least 17.5 days in the control group, the risk of colonization with alarm pathogens increased relevantly with 81% sensitivity and a specificity of 75% ($p < 0.001$), in comparison to 21.5 days in the study group with a sensitivity 95% and specificity 85% ($p < 0.001$). In both groups gestational age below 31,5 weeks is associated with increased risk of LOS (sensitivity 85% and specificity 85% in the control group ; sensitivity 100 % and specificity 80% in the study group ($p < 0,001$)).

Conclusions

The preventive actions taken contributed to a substantial reduction in the incidence of LOS, but no statistically significant difference was demonstrated in terms of colonization with alarm strains of bacteria.

WSTĘP

Późna sepsa

Późna sepsa noworodka (*late onset sepsis*; LOS) to zakażenie nabyte po urodzeniu, którego objawy pojawiają się po 72 godzinach życia (10,11). Dotyczy ona głównie noworodków skrajnie przedwcześnie urodzonych (< 32 tygodniem ciąży) oraz tych z bardzo małą urodzeniową masą ciała < 1500 g (*very low birth weight* – VLBW) (102). Najczęstszymi przyczynami LOS są: zakażenia związane z zastosowaniem linii centralnych (*central line-associated bloodstream infections*; CLABSI) oraz zapalenie płuc towarzyszące stosowaniu wentylacji mechanicznej (*ventilator associated pneumonia* – VAP) (102). Do bakteriemii może doprowadzić również: martwicze zapalenie jelit (*necrotizing enterocolitis*; NEC) (12), zakażenia układu moczowego czy infekcja powstała na skutek naruszenia ciągłości tkanek miękkich. Rodzaj bakterii odpowiedzialnych za LOS różni się w zależności od danego ośrodka i rodzaju oddziału, jednak ogólnie najczęstsze patogeny należą do gronkowców koagulazo-ujemnych (*coagulase-negative staphylococci* - CONS) (13,14). Częstość LOS na Oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka waha się między 0.61%, a 14.2% (13). Złożona etiopatogeneza LOS wymaga wieloczynnikowego podejścia i ścisłych procedur dotyczących postępowania podczas hospitalizacji.

Do czynników ryzyka LOS możemy zaliczyć m.in. (111):

- Wczesniactwo i urodzeniowa masa ciała (ryzyko odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego i wagi noworodka)
- Inwazyjne procedury medyczne (szczególnie centralne wkłucia naczyniowe)
- Wsparcie oddychania / wentylacja zastępcza
- Przetrwwały przewód tętniczy (*patent ductus arteriosus*; PDA), NEC
- Nieracjonalną antybiotykoterapię
- Kolonizację potogenną florą bakteryjną
- Niedobory immunologiczne, obniżona zdolność do fagocytozy neutrofilów, niedobory w układzie dopełniacza i immunoglobulin, zaburzona odpowiedź receptorów TLR (*toll-like receptors*) mniej wydajna aktywacja rezerw ze szpiku komórek odpornościowych, obniżony transfer przezłożyskowych przeciwciał w grupie ekstremalnie skrajnych wcześniaków urodzonych < 28 tygodnia ciąży (15,16)

- Czynniki prenatalne takie jak: *chorioamnionitis*, preeklampsja czy wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania (17,18)

LOS odpowiada wciąż za znaczny odsetek ciężkich powikłań na OITN, mogących mieć długofalowe konsekwencje dla dziecka (19–23). Możemy do nich zaliczyć w szczególności zaburzenia neurologiczne (24–28) i dysplazję oskrzelowo-płucną (*bronchopulmonary dysplasia*; BPD) (29). Zakażenie opon mózgowo-rdzeniowych wikła 5% LOS, podczas których wykonano punkcję lędźwiową (30). LOS wpływa również niekorzystnie na postnatalne zaburzenia wzrastania, wywołane przez stan zapalny oraz modyfikację żywienia u noworodków w stanie ciężkim w przebiegu zakażenia (2,31). Powikłania LOS prowadzą do wydłużenia pobytu na OITN, co w samo w sobie stanowi czynnik ryzyka dalszych komplikacji(32). Można przyjąć, że śmiertelność w grupie noworodków VLBW (< 1500 gramów) w przebiegu LOS wzrasta o około 10% (1).

Diagnostyka

Objawy LOS są niespecyficzne i wymagają diagnostyki różnicowej z innymi chorobami, a stopień ich nasilenia może być od łagodnego do ciężkiego z niewydolnością wielonarządową (33). Złotym standardem rozpoznania LOS jest dodatni posiew krwi z czułością > 98% (34). Do markerów pomocniczych z badań laboratoryjnych możemy zaliczyć : CRP (*C-reactive protein*) (35), PCT (*procalcitonin*) (36) czy morfologię z rozmazem krwi (37).

Czynniki ryzyka LOS

CLABSI

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definiuje CLABSI jako bakteriemie potwierdzoną laboratoryjnie, niebędącą wtórną do innego źródła infekcji, w przypadkach gdzie cewnik centralny był obecny co najmniej 24 godziny lub został usunięty do 24 godzin od rozpoznania; natomiast centralny cewnik żylny (*central venous catheter*; CVC) określany jest jako cewnik wewnątrznaczyniowy, którego końcówka znajduje się w jednym z naczyń głównych lub bezpośrednio przy prawym przedsionku serca. W neonatologii znajdują zastosowanie głównie dwie drogi dostępu centralnych – z żyły pępkowej (*umbilical venous catheter*; UVC) lub dostęp z naczynia obwodowego (*epicutaneo-caval catheter* ECC). Są one często niezbędne podczas leczenia wcześniaków celem podaży leków i żywienia pozajelitowego, ale ich zastosowanie wiąże się z ryzykiem powikłań będącym wprost proporcjonalnym do czasu ich używania

(38,39). Aktualnie rekomenduje się usunięcie / lub zastąpienie cewnika UVC po 7 dniach od założenia, celem redukcji ryzyka powikłań infekcyjnych. (40) Uważa się, że CLABSI odpowiadają za większość przypadków sepsy na OITN(41).

Patogeny alarmowe

CDC dzieli patogeny alarmowe na :

- *Multidrug-resistant (MDR)* – patogeny odporne na ≥ 3 grupy antybiotyków
- *Extensively drug-resistant (XDR)* – patogeny odporne na ≥ 1 lek ze wszystkich grup antybiotyków
- *Pandrug-resistant (PDR)* – patogeny odporne na wszystkie znane leki z każdej grupy antybiotyków

Największe znaczenie w praktyce klinicznej mają:

- *Staphylococcus aureus (methicillin-resistant Staphylococcus Aureus MRSA, vancomycin intermediate Staphylococcus Aureus VISA, vancomycin-resistant Staphylococcus aureus VRSA)*
- *Enterobacteriaceae (extended-spectrum beta-lactamases ESBL)*
- *Pseudomonas aeruginosa ESBL*

Oporność bakterii na antybiotyki została uznana przez CDC za globalne zagrożenie dla zdrowia publicznego, a jest to problem jeszcze bardziej widoczny na OITN. Jest ona związana z szeroko stosowaną antybiotykoterapią, która stymuluje bakterie do ekspresji genów indukujących oporność, a także na drodze horyzontalnego transferu tych genów między patogenami (42). Podatność wcześniaków na kolonizację patogenną florą jest podyktowana niedojrzałością układu odpornościowego, dysbiozą, narażeniem na liczne inwazyjne procedury medyczne, długim przebywaniem w środowisku szpitalnym, a także ekspozycją na antybiotykoterapię (43–45). Znaczna część przypadków sepsy noworodkowej powodowana jest przez bakterie wielolekooporne (MDR) (46) Najczęstszą przyczyną LOS w OITN są dwa szczepy bakterii: *Klebsiella Pneumoniae* i *Escherichia Coli*, z czego ponad 75% jest MDR (47)

Higiena rąk

Higiena rąk personelu medycznego jest kluczowym elementem zarówno prewencji LOS jak i transmisji patogenów w OITN (7–9). Mimo powszechnej wiedzy na temat aseptyki i zasad jej przestrzegania, odnotowywany jest wciąż niski *compliance* wśród pracowników ochrony zdrowia (48). Może się na to składać : zbyt mała liczba personelu

do liczby pacjentów (przeciążenie obowiązkami zawodowymi wpływające na nieprawidłowe przeprowadzenie dezynfekcji dłoni), mnogość powtórzeń tej procedury w rutynowej opiece nad pacjentem, zwiększająca szansę na nieprawidłowe jej przeprowadzenie, często brak uchwytnego momentu kontaminacji danym patogenem czy długi czas od zakażenia bakterią do wystąpienia objawów LOS, uniemożliwiający precyzyjne określenie, kiedy doszło do niepożądanego zdarzenia. Łańcuch aseptyki jest tak silny jak jego najsłabsze ogniwo, co powoduje, że wszyscy muszą sumiennie przestrzegać procedur, by osiągnąć zamierzone rezultaty. Ryzyko transferu bakterii związane jest również z rodzicami noworodków, którzy mogą być nosicielami określonych patogenów i nieświadomie przenoszą drobnoustroje do stanowiska pacjenta. Nawet, tak pozornie niegroźne działanie, jak dotykание pacjenta z rękami wilgotnymi od środka dezynfekującego, zwiększa ilość przenoszonych bakterii, w porównaniu do suchych dłoni, stwarzając potencjalne zagrożenie epidemiologiczne (49). Do czynności związanych z szczególnie wysokim ryzykiem kontaminacji rąk bakteriami można zaliczyć: kontakt ze skórą pacjenta, obsługa aparatury wsparcia oddechowego i zmiana pieluchy (50). Uwzględniając wagę problemu i bezpośredni efekt kliniczny, podkreśla to zasadność powtarzania szkoleń i nieustannej edukacji personelu medycznego, a także rodziców w tym zakresie (51).

Metody prewencji LOS i transmisji patogenicznej flory bakteryjnej

Higiena rąk

Podkreślana i omawiana wcześniej higiena rąk jest kluczowym elementem w poprawie wyników redukcji zakażeń wewnątrzszpitalnych, a działania podjęte w tym zakresie, mają udowodnioną naukowo skuteczność oraz wymagają cyklicznego powtarzania (52). Procedura dezynfekcji powinna być wystandaryzowana, a konieczność jej zastosowania określa tzw. „5 momentów higieny rąk” opracowane przez *World Health Organization* (WHO) (załącznik 2). Zastosowanie rękawiczek ochronnych (niejałowych) do poszczególnych procedur, jest kwestią zależną od ustaleń danego ośrodka, ale są dane wskazujące, że użycie protokołu dezynfekcji rąk, wraz z użyciem rękawiczek ochronnych z środkiem dezynfekcyjnym, redukuje częstość LOS (53).

Aseptic Non-Touch Technique (ANTT)

Association for Safe Aseptic Practice (ASAP) jest organizacją non-profit, której misją jest promowanie wiedzy o aseptyce na całym świecie. Jej założyciel Stephen Rowley,

opracował ANTT, które w sposób usystematyzowany tworzy ramy, na których mogą bazować aseptyczne procedury medyczne. Sterylność środowiska w warunkach szpitalnych nie jest możliwa do osiągnięcia. Nadrzędnym celem praktycznym ANTT jest aseptyka, czyli stan wolny od patogenów w ilości wystarczającej do wywołania infekcji u pacjenta. Opracowane przez ASAP definicje i pojęcia, pozwalają na ujednoczenie języka medycznego w zakresie aseptyki pozwalając na spójną wymianę doświadczeń między ośrodkami naukowymi. Korzystne efekty *compliance* wprowadzenia zasad ANTT, są obserwowane nawet do 4 lat od wdrożenia wybranych schematów postępowania (54). Skrupulatne stosowanie się do tych standardów postępowania aseptycznego, ma korzystny efekt kliniczny pod postacią redukcji zakażeń wewnątrzszpitalnych, czego dowodzą liczne badania naukowe (55–57). Nawet sama symulacja zakładania dostępów naczyniowych przez personel medyczny, korzystnie wpływa na jakość wykonania tej procedury u pacjentów na OITN(58).

Pielęgnacja wkłuc naczyniowych

Prawidłowa technika zakładania oraz odpowiednia pielęgnacja wkłuc naczyniowych, wzrost wiedzy i rozwój badań naukowych w tym obszarze sprawia, że redukcja CLABSI bliska zeru (najczęstszej przyczyny LOS), staje się możliwa (59).

Telefony komórkowe

Ważnym, ale jednocześnie często pomijanym tematem jest stosowanie telefonów komórkowych na OITN. Każdy telefon komórkowy jest skolonizowany potencjalnie szkodliwą florą bakteryjną (60) oraz udowodniono, że jest możliwym wektorem zakażeń wewnątrzszpitalnych, mimo stosowania środków dezynfekujących (61). OITN powinny mieć jasno określone zasady i regulacje użytkowania telefonów komórkowych ograniczające ich stosowanie.

Antybiotykoterapia

Racjonalna antybiotykoterapia ma istotne znaczenie w ograniczaniu zjawiska lekooporności wśród bakterii. Eksperci uznają za bezpieczne odstawianie antybiotykoterapii empirycznej już po 48 godzinach inkubacji bez wyhodowania bakterii, przy dobrym ogólnym stanie klinicznym pacjenta. Nie powinno się również zaczynać terapii od empirycznej szerokospektralnej antybiotykoterapii, rezerwując ją do najcięższych przypadków (62), gdyż stosowanie jej ≥ 5 dni wiąże się z późniejszym

wyższym ryzykiem *LOS*, *NEC* i śmiertelności (63). Natomiast stosowanie cefalosporyn III generacji indukuje wzrost inwazyjnych zakażeń grzybiczych (64).

Pielęgnacja skóry

Skóra wcześniaka stanowi największą naturalną barierę chroniącą przed patogenną florą bakteryjną. Im bardziej niedojrzały pacjent, tym skóra jest podatniejsza na uszkodzenia, dlatego wszystkie procedury mogące naruszyć jej ciągłość, muszą być przeprowadzone z najwyższą starannością. Rutynowe stosowanie olejków nawilżających nie jest zalecane, ze względu na zwiększone ryzyko zakażeń nozokomialnych (65).

Rodzaj pokarmu enteralnego

Na OITN należy promować wczesne karmienie enteralne z naciskiem na pokarm naturalny. Udowodniono, że w porównaniu z mieszankami mleka modyfikowanego, pokarm kobiecy ma działanie protekcyjne przed zakażeniami wewnątrzszpitalnymi w grupie noworodków VLBW(66).

Probiotyki

W celu promowania korzystnej kolonizacji bakteryjnej przewodu pokarmowego, należy stosować probiotyki, których skuteczność w redukcji *NEC* i *LOS* została dowiedziona w metaanalizie (67). Aby umożliwić kolonizację florą skórną rodziców, a także wzmacniać więzi z dzieckiem, naszym zadaniem jest zachęcanie do kangurowania, które jest nie tylko bezpieczne, ale również jego ochronne działanie przed infekcjami ma poparcie naukowe (68).

Procedury zapobiegawcze – Strefa Pacjenta

Oceniania w niniejszej pracy „Strefa Pacjenta” (załącznik 1) jest procedurą mającą na celu ograniczenia transmisji bakterii i ryzyka zakażeń wewnątrzszpitalnych. Jest to umowny obszar wokół stanowiska pacjenta, który jest skolonizowany jego florą bakteryjną. Przed kontaktem z nią, w jej obrębie jak i po opuszczeniu jej, wymagana jest dezynfekcja rąk i przestrzeganie zasad aseptyki, celem przerwania potencjalnej drogi transferu bakterii. Określony sprzęt medyczny przypisany temu pacjentowi, należy tylko do niego i nie może zostać wykorzystany u innego pacjenta.

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Celem pracy była ocena wprowadzenia na Oddziale Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka procedury „Strefy pacjenta” oraz regularnego podnoszenia kompetencji personelu poprzez szkolenia z zakresu higieny rąk i technik ANTT w kontekście częstości występowania LOS oraz kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii.

Pierwotnym założeniem było wykazanie redukcji częstotliwości LOS oraz kolonizacji patogenną florą bakteryjną, po uwzględnieniu czynników zaburzających między porównywanymi grupami. Dzięki temu będzie możliwe uzasadnienie wprowadzenia procedury „Strefy Pacjenta”, podkreślenie roli szkoleń z ANTT i odpowiedniej higieny rąk w poprawie jakości opieki.

W przypadku braku wykazania istotnych korelacji, będzie możliwe zidentyfikowanie obszarów wymagających modyfikacji obecnego postępowania oraz podjęcie dochodzenia epidemiologicznego. Ponadto uzyskane wyniki, staną się punktem odniesienia do przyszłych badań naukowych w tym zakresie.

Wnikliwa analiza danych miała na celu przede wszystkim identyfikację grup ryzyka rozwinięcia LOS (określenie granicznego wieku ciążowego poniżej którego to ryzyko znacząco rośnie) oraz ustalenie jaka długość hospitalizacji powoduje istotny wzrost ryzyka kolonizacji patogenną florą bakteryjną. Pozwoliłoby to na podjęcie wszelkich możliwych środków zapobiegawczych i zachowania najwyższej staranności w zakresie aseptyki u pacjentów z tych grup ryzyka.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem obserwacyjnym prospektywne na kohorcie historycznej objęto noworodki urodzone w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia i Kobiety Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (UCZKiN WUM). Grupę kontrolną stanowiły noworodki urodzone w latach 2017-2018 (przed wprowadzeniem procedur i szkoleniem personelu), a grupę badaną noworodki urodzone w latach 2021-2022 (po opracowaniu stosownych procedur i działań prewencyjnych). Szkolenie ANTT odbyło się pod okiem certyfikowanego trenera w Wielkiej Brytanii – Simona Clare’a. Opis procedur medycznych zgodnych ze standardami ANTT jest dostępny na stronie www.antt.org. Uczestniczyli w nim zarówno lekarze, położne oraz pielęgniarki. Dotyczyło ono przeprowadzenia najczęstszych procedur wykonywanych na OITN techniką ANTT. Procedura „Strefy Pacjenta” została opracowana celem ograniczenia transmisji bakterii między pacjentami. Badaniem zostały objęte wyłącznie noworodki, które zostały przyjęte do Oddziału Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka UCZKIN WUM. Kryterium wyłączenia z badania był poród lub przekazanie z innego szpitala, transport do innego ośrodka referencyjnego celem konsultacji, diagnostyki lub leczenia, a następnie ponowne przyjęcie do pierwotnego oddziału. Czas obserwacji obejmował okres od porodu do wypisu ze szpitala, przekazania na stałe do innego szpitala lub daty zgonu. Gromadzenie danych odbywało się w przygotowanych CRF w formie papierowej celem ograniczenia ryzyka błędu w pozyskiwaniu danych (załącznik 3). Badanie nie wymagało dodatkowych źródeł dofinansowania. Nie stwierdzam konfliktu interesu w zakresie publikacji niniejszej pracy.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Rozpoznanie LOS
- Kolonizacja alarmowym szczepem bakterii

Drugorzędowe punkty końcowe

- Bakteryjne zapalenie spojówek
- Ciężkie powikłania (NEC, BPD, PDA, powikłania neurologiczne)

Analizę danych przygotowano przy użyciu oprogramowania statystycznego R (wersja 4.1.2). Korzystano z danych dotyczących 1140 pacjentów. Do analizy włączono takie parametry, w których braki danych nie przekraczały 20% wszystkich obserwacji. Cechy

ilościowe zostały podsumowane za pomocą podstawowych statystyk opisowych (średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli pierwszego i trzeciego, wartości minimalnej i wartości maksymalnej). Cechy jakościowe opisano za pomocą liczby obserwacji oraz % udziału w odpowiedniej grupie odniesienia. Zbieżność rozkładów zmiennych numerycznych z rozkładem normalnym była weryfikowana za pomocą testu Shapiro-Wilka. W sytuacji, gdy wynik testu Shapiro-Wilka świadczył o zbieżności rozkładu z rozkładem normalnym ($p > 0,05$), dany rozkład uznawano za rozkład o normalnej dystrybucji. W sytuacji, gdy wynik testu Shapiro-Wilka nie potwierdzał zbieżności z rozkładem normalnym ($p < 0,05$), przeprowadzano dodatkową weryfikację przy użyciu współczynnika skośności i kurtozy. Jeśli wartość współczynnika skośności mieściła się w przedziale od -1 do 1 i jednocześnie kurtoza mieściła się w przedziale od 2 do 4, a więc wskaźniki te świadczyły o podobieństwie kształtu rozkładu danego parametru do rozkładu normalnego, również uznawano ten rozkład za zbieżny z normalnym. Homogeniczność wariancji sprawdzano przy użyciu testu Levene'a. Sprawdzenie powyższych własności posłużyło do wyboru odpowiednich metod statystycznych wykorzystanych do porównań między grupami. Przeprowadzono dwa rodzaje porównań: między grupą badaną, a kontrolną oraz w każdej z tych grup między dziećmi z LOS, a dziećmi bez LOS. Testami statystycznymi wykorzystanymi do porównań były:

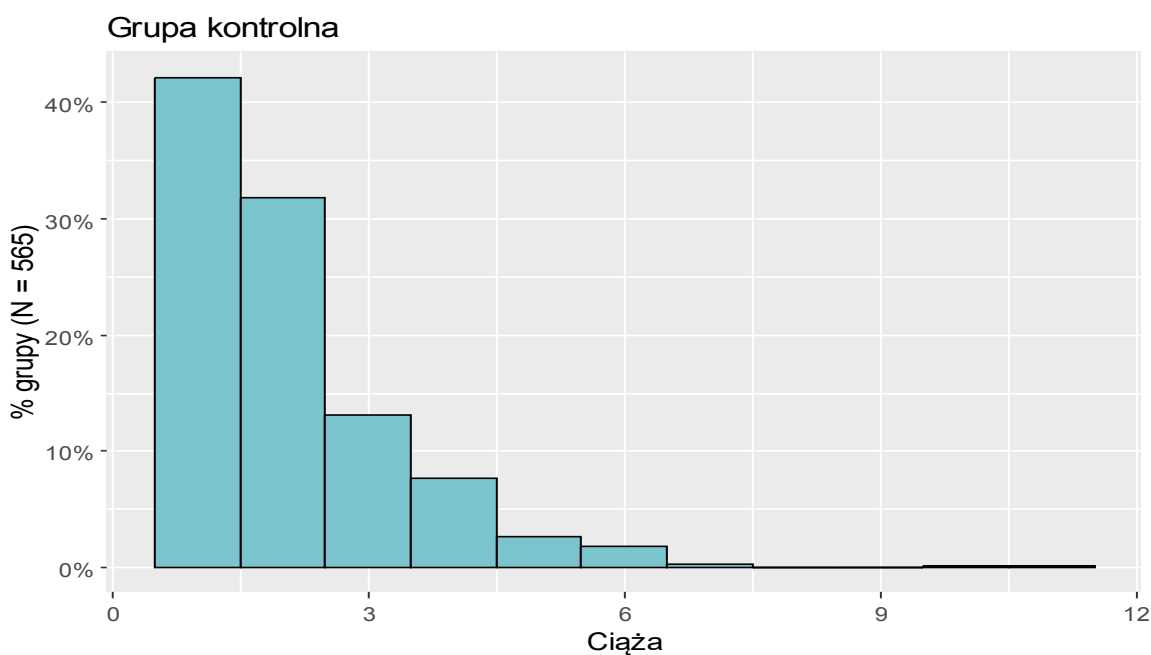
- test t-Studenta – w przypadku zmiennych numerycznych, gdy rozkład zmiennych był zbieżny z rozkładem normalnym dla obu grup oraz gdy potwierdzono homogeniczność wariancji
- test t-Welcha – w przypadku zmiennych numerycznych, gdy rozkład zmiennych był zbieżny z rozkładem normalnym dla obu grup, ale nie potwierdzono homogeniczności wariancji
- test U Manna-Whitneya - w przypadku zmiennych numerycznych, gdy rozkład zmiennych nie był zbieżny z rozkładem normalnym dla przynajmniej jednej z grup
- test chi-kwadrat Pearsona – w przypadku zmiennych jakościowych, gdy spełniony był warunek w zakresie oczekiwanych liczebności
- dokładny test Fishera – w przypadku zmiennych jakościowych, gdy warunek o oczekiwanej liczebności nie był spełniony.

Ustalono, że grupy badana i kontrolna charakteryzowały się istotnymi różnicami w zakresie historii choroby matki i pewnych cech noworodków, co uznano za czynniki mogące zakłócać dalsze porównanie tych grup. W celu dodatkowej weryfikacji różnic między grupami badaną i kontrolną w zakresie chorób dziecka i interwencji medycznych, dla każdego parametru odnoszącego się do chorób dziecka i interwencji zastosowano analizę regresji logistycznej, w której zmiennymi niezależnymi były: dany parametr choroby dziecka lub zastosowanej interwencji oraz zidentyfikowane czynniki zakłócające. Różnice między grupami opisano za pomocą różnicy średnich lub median w przypadku zmiennych numerycznych i ryzyka względnego w przypadku zmiennych jakościowych zerojedynekowych, wraz z 95% przedziałem ufności. Przeprowadzono dodatkowo tzw. analizę ROC (*receiver operating characteristic*), której celem było zbadanie możliwości wybranych parametrów ilościowych w predykcji kolonizacji patogenem alarmowym i wystąpienia sepsy LOS. Optymalne punkty odcięcia zostały wybrane za pomocą metody Youden. Przedstawiono pole pod krzywą (tzw. *AUC area under curve*) wraz z 95% przedziałem ufności oraz podstawowe parametry określające jakość predykcijną, czyli czułość, swoistość, dokładność, PPV (*positive predictive value*) i NPV (*negative predictive value*). We wszystkich analizach statystycznych przyjęto $\alpha = 0,05$.

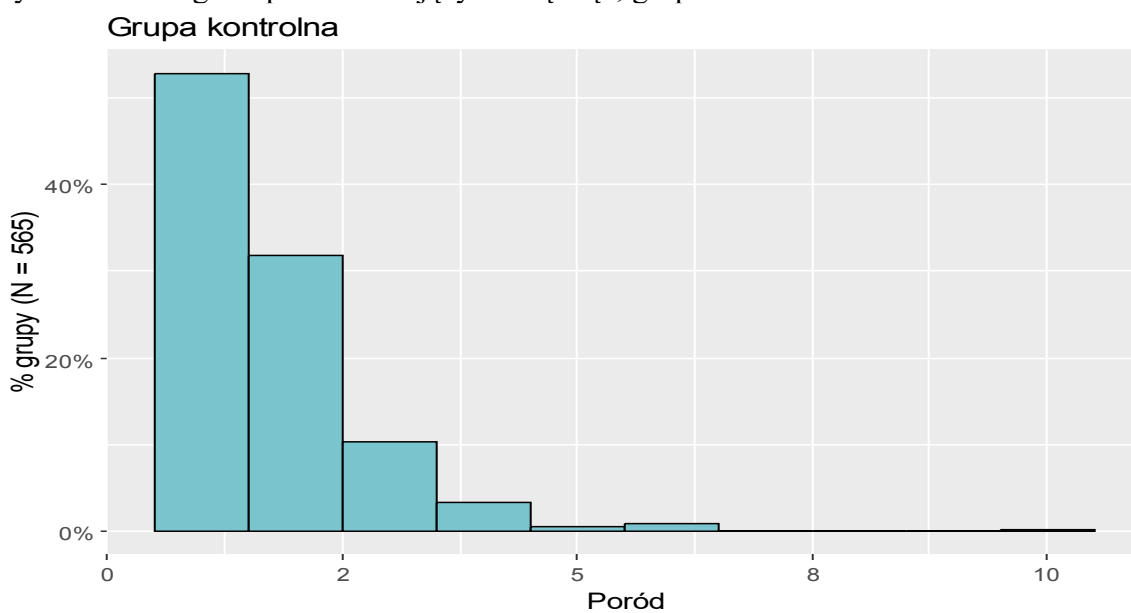
WYNIKI

Charakterystyka grupy kontrolnej

W pierwszym kroku scharakteryzowano noworodki urodzone w latach 2017-2018 (tj. grupa kontrolna), które stanowiły 49,6% wszystkich badanych (N = 565). Dokładne rozkłady liczby ciąż i porodów w grupie kontrolnej zostały przedstawione na rycinach 1-2.

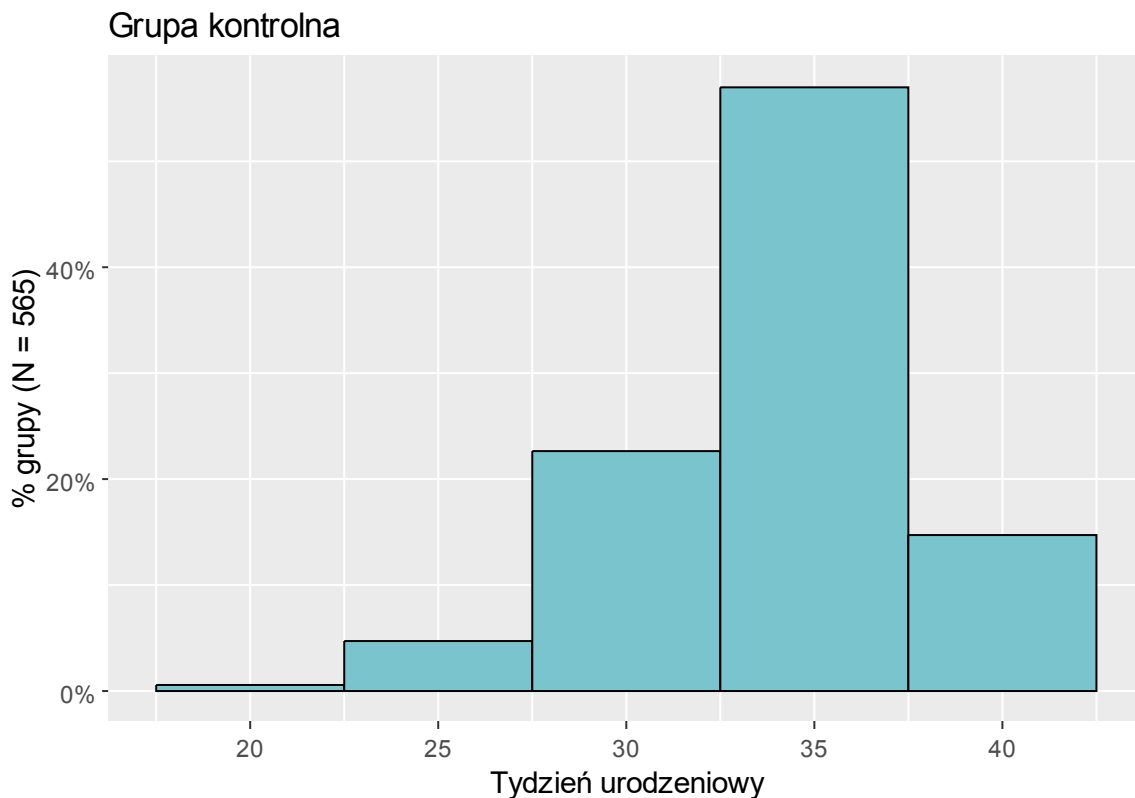


Rycina 1. Histogram przedstawiający liczbę ciąż, grupa kontrolna



Rycina 2. Histogram przedstawiający liczbę porodów, grupa kontrolna

Zdecydowana większość ciąż została rozwiązana za pomocą cięcia cesarskiego 410 (77,4%), poród siłami natury miał miejsce w przypadku jednego na pięcioro dzieci 110 (20,8%), a poród z użyciem próżnościągu dotyczył 10 (1,9%) noworodków. Średni tydzień urodzeniowy w grupie kontrolnej to $34,13 \pm 3,44$, przy czym analizowane noworodki rodziły się między 22,00 a 41,00 tygodniem ciąży. Rozkład tygodnia urodzeniowego został przedstawiony za pomocą histogramu na rycinie 3.



Rycina 3. Histogram przedstawiający rozkład tygodnia urodzeniowego w grupie kontrolnej

W metodologii badania jako przypadki związane z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego (preterm rupture of membranes; PROM) określono noworodki z ciąż donoszonych ($\geq 37+0$ tygodnia ciąży) z odpływaniem płynu powyżej 18 godzin; PROM stwierdzono w 10,6% noworodków w grupie kontrolnej. Natomiast PPROM (preterm premature rupture of membranes; pPROM) określono jakikolwiek czas odpływania płynu owodniowego w ciąży wcześniejszej (< 37 tygodnia ciąży) stwierdzony w 30,3% przypadków grupy kontrolnej.

Następnie scharakteryzowano choroby współistniejące matki – pełny opis w Tabela 1.

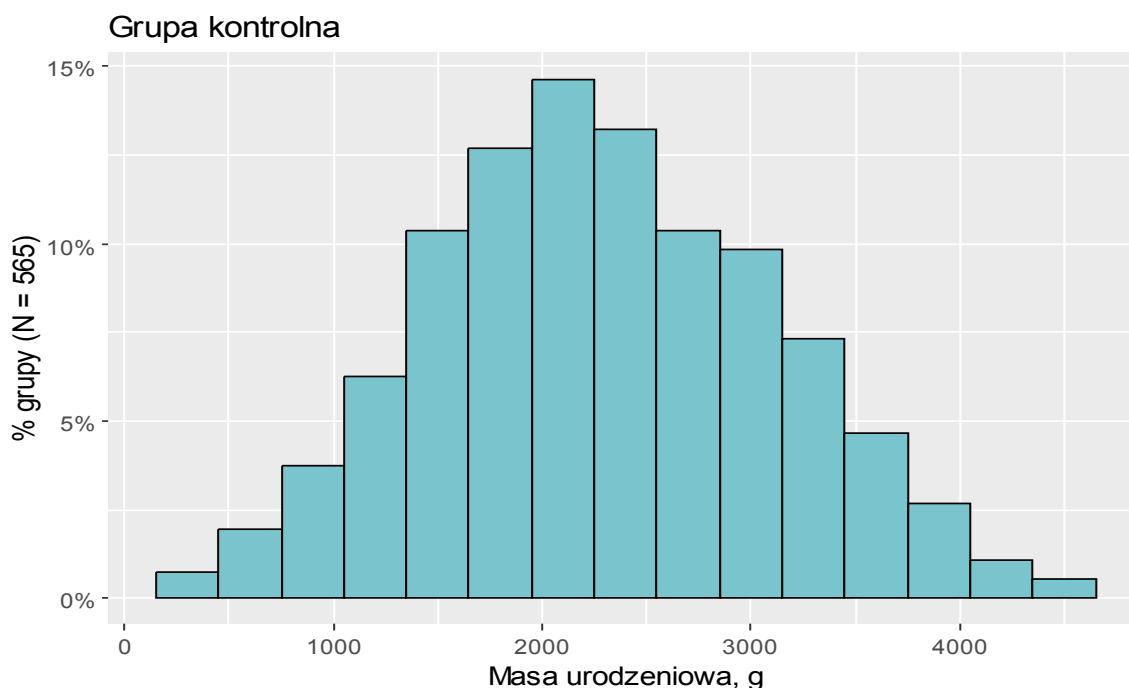
Tabela 1. Charakterystyka grupy kontrolnej pod względem płci dziecka oraz w zakresie przebiegu ciąży

Zmienna	n (%) / Średnia ± SD	Mediana (IQR)	Zakres
N	565 (100,0)	-	-
Płeć dziecka			
Córka	263 (47,1)	-	-
Syn	295 (52,9)	-	-
Ciąża			
1.	237 (42,2)	-	-
2.	179 (31,9)	-	-
3.	74 (13,2)	-	-
4. lub więcej	72 (12,8)	-	-
Poród			
1.	297 (52,8)	-	-
2.	179 (31,9)	-	-
3. lub więcej	86 (15,3)	-	-
Rodzaj porodu			
Siłami natury	110 (20,8)	-	-
Cesarskie cięcie	410 (77,4)	-	-
Poród z próżnociągiem	10 (1,9)	-	-
Tydzień	34,13 ± 3,44	35,00 (32,00;36,00)	22,00 - 41,00
Płyn owodniowy			
Czysty	445 (90,3)	-	-
Zielony	26 (5,3)	-	-
Krwisty	22 (4,5)	-	-
Mnogość			
Ciąża pojedyncza	304 (62,3)	-	-
Ciąża bliźniacza 1K1O	8 (1,6)	-	-
Ciąża bliźniacza 1K2O	81 (16,6)	-	-
Ciąża bliźniacza 2K2O	65 (13,3)	-	-
Ciąża trójaczna	30 (6,1)	-	-
Liczba godzin	20,37 ± 95,75	0,00 (0,00;4,50)	0,00 - 1176,00
Liczba godzin = 0	294 (52,0)	-	-
PROM	60 (10,6)	-	-
PPROM	171 (30,3)	-	-
Cukrzyca	111 (19,6)	-	-
Cukrzyca – typ			
GDMG1	79 (71,2)	-	-
GDMG2	24 (21,6)	-	-
PGDM	7 (6,3)	-	-
Brak OGGT w ciąży	1 (0,9)	-	-
Sterydoterapia prenatalna	218 (38,6)	-	-
Sterydoterapia prenatalna			
Pełny kurs	192 (88,1)	-	-
Niepełny kurs	19 (8,7)	-	-
Podwójny kurs	7 (3,2)	-	-
GBS - profilaktyka			
Pełna	24 (4,6)	-	-
Niepełna	24 (4,6)	-	-

Brak profilaktyki	51 (9,8)	-	-
Brak wyniku	148 (28,4)	-	-
Posiew ujemny	274 (52,6)	-	-
Chorioamionitis	11 (1,9)	-	-
Inna antybiotykoterapia	71 (12,6)	-	-
Konflikt serologiczny	72 (12,7)	-	-
Niedoczynność tarczycy	138 (24,4)	-	-
Nadczynność tarczycy	6 (1,1)	-	-
PIH	62 (11,0)	-	-
Przewlekłe nadciśnienie	10 (1,8)	-	-
Stan przedrzucawkowy	17 (3,0)	-	-
Niedokrwistość	78 (13,8)	-	-
Leki immunosupresyjne	14 (2,5)	-	-

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy.

Punktację według skali Apgar podano dla pierwszej, trzeciej, piątej i dziesiątej minuty życia, a punktację podzielono na podgrupy odpowiednio dla stanu ogólnego: ciężki 0-3 pkt; średni 4-7 pkt; dobry 8-10 pkt (Tabela 2). Średnia masa urodzeniowa była równa $2290,93 \pm 825,79$ g i wahała się między 240,0 g a 4560,0g. Rozkład masy urodzeniowej przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Histogram przedstawiający rozkład masy urodzeniowej, grupa kontrolna

Czas przebywania na oddziałach OIT/OPN wyniósł $15,53 \pm 18,32$ dni i u wszystkich noworodków w grupie kontrolnej wahał się między 1,00 dni a 105,00 dniami. Określono status dzieci - większość została wypisana ze szpitala (87,0%). Zmarło 3,4% noworodków, a 9,5% zostało przekazanych do innego szpitala, Tabela 2.

Tabela 2. Charakterystyka grupy kontrolnej w zakresie punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej i długości hospitalizacji dziecka

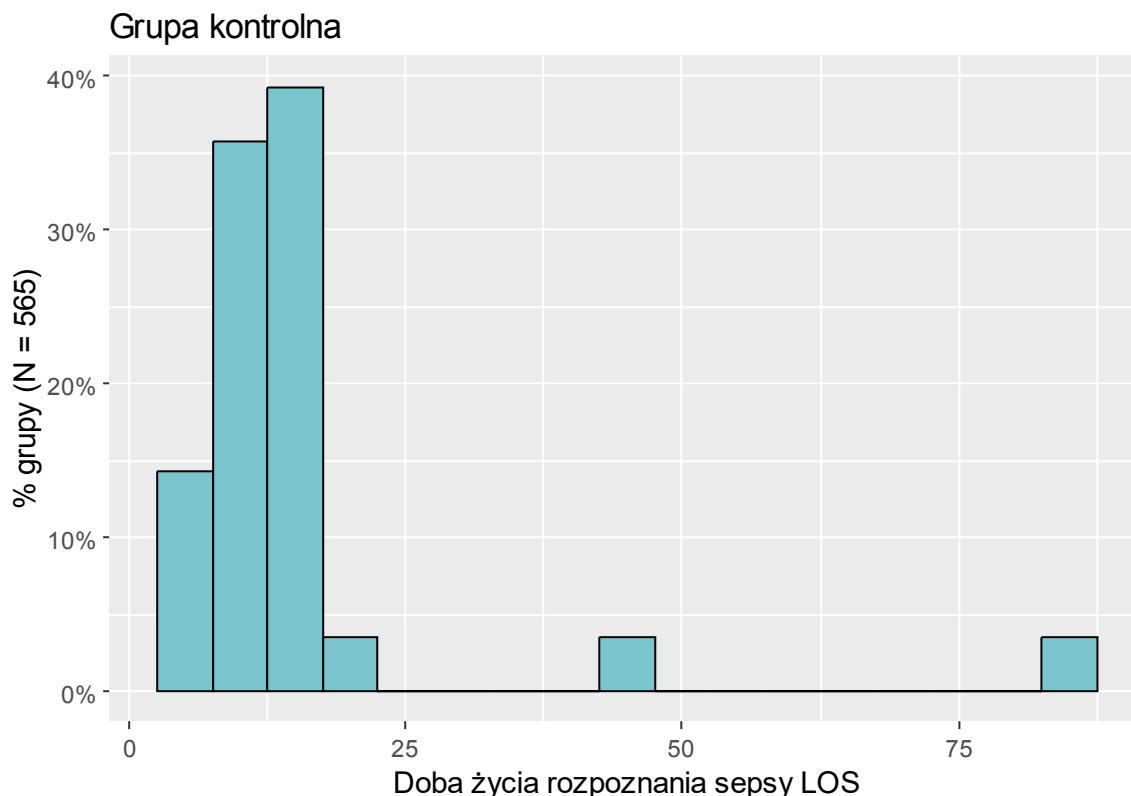
Zmienna	n (%) / Średnia ± SD	Mediana (IQR)	Zakres
N	565 (100,0)	-	-
Apgar 1			
0-3	21 (3,8)	-	-
4-7	173 (31,0)	-	-
8-10	364 (65,2)	-	-
Apgar 3			
0-3	2 (0,4)	-	-
4-7	107 (22,9)	-	-
8-10	358 (76,7)	-	-
Apgar 5			
0-3	0 (0,0)	-	-
4-7	71 (14,5)	-	-
8-10	420 (85,5)	-	-
Apgar 10			
0-3	0 (0,0)	-	-
4-7	49 (10,1)	-	-
8-10	438 (89,9)	-	-
Masa urodzeniowa, g	2290,93 ± 825,79	2247,50 (1700,00;2875,25)	240,00 - 4560,00
Rooming-in, dni	3,44 ± 4,30	2,00 (0,00;5,00)	0,00 - 32,00
Rooming-in (tylko > 0), dni	5,51 ± 4,27	4,50 (3,00;7,00)	1,00 - 32,00
OIT/OPN, dni	15,53 ± 18,32	8,00 (3,00;21,00)	1,00 - 105,00
Status			
Wypisany	483 (87,0)	-	-
Zmarł	19 (3,4)	-	-
Inny szpital - przekazanie	53 (9,5)	-	-

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy.

Scharakteryzowano interwencje medyczne i choroby u dzieci w grupie kontrolnej. Niewydolność oddechowa pojawiła się u ponad połowy z nich (59,5%). Stosowano następujące interwencje: NCPAP u 49,9% dzieci (przez $3,56 \pm 3,88$ dni), NIV u 11,5% dzieci (przez $6,57 \pm 7,24$ dni), MV u 17,7% dzieci (przez $7,27 \pm 11,62$ dni), HFNC u 5,5% dzieci (przez $9,42 \pm 8,40$ dni) i tlenoterapię bierną u 10,4% dzieci (przez $11,19 \pm 13,80$ dni).

EOS (*early onset sepsis*) miała miejsce w przypadku pięciu noworodków, u czterech w pierwszej, a u jednego w trzeciej dobie życia. Czas jej trwania wynosił średnio $7,25 \pm 4,27$ dni i wahał się od 1.00 dnia do 10,00 dni. W analizie LOS rozpoznawano po uzyskaniu dodatniego posiewu krwi. CRP jest podawane jest w mg/L z normą < 5 mg/L. Sepsa LOS wystąpiła u 5,0% dzieci. Średnia doba życia rozpoznania choroby to $15,43 \pm 15,57$ i wahała się ona między 5,00, a 85,00 dobą życia. Rozkład doby życia, której

nastąpiło rozpoznanie przedstawiono na rycinie 5. Widać, że w zdecydowanej większości przypadków rozpoznanie nastąpiło przed 25 dobą życia.



Rycina 5. Histogram przedstawiający rozkład doby życia, w której rozpoznano sepsę LOS, grupa kontrolna

Dominującym patogenem w LOS był *Sthapylococcus epidermidis* ($n = 9$). *Sthapylococcus Haemolyticus* wystąpił w sześciu przypadkach, a *Sthapylococcus Capitis* rozpoznano u pięciu dzieci. U trójki dzieci rozpoznano *Escherichia Coli*, a u dwójki - *Sthapylococcus aureus*. Każdą bakterie z rodzaju: *Klebsiella Pneumoniae*, *Streptococcus Agalactiae* i *Enterococcus faecalis* wykryto tylko jednokrotnie. U większości dzieci zastosowano wankomycynę (89,3% dzieci z sepsą LOS). Tazocin (piperacylina + tazobaktam) i meropenem podano siódemce i szóstce dzieci, odpowiednio. Stosowano również gentamycynę ($n = 2$). Maksymalny pomiar CRP przy sepsie LOS wynosił $46,99 \pm 65,99$ mg/L i wahał się między 0,80 a 312,00mg/L. Leczenie LOS trwała średnio $11,40 \pm 3,10$ dni, a wartość ta wahała się w grupie kontrolnej od 6,00 dni do 21,00 dni.

Różne rodzaje wkłucia centralnego stosowano łącznie u 40,5% dzieci. ECC stosowano u 37,9% dzieci, trwało średnio $11,59 \pm 6,67$ dni, a czas jego trwania wahał się między 1,00 dni a 45,00 dni. UVC stosowano u 5,5% dzieci, średnio $3,55 \pm 1,73$ dni, a czas jego

użycia wahał się między 1,00 dni, a 8 dni. Karmienie parenteralne dotyczyło połowy dzieci (49,9%), było to żywienie pozajelitowe (37,3%, czas trwania wynosił średnio $8,86 \pm 6,68$ dni) lub żywienie glukozą iv (14,5%, czas trwania wynosił średnio $2,59 \pm 1,72$ dni). (Tabela 3)

Wymaz z odbytu był wykonany u 41,9% noworodków. Patogeny alarmowe wykryto u 8,7% dzieci z grupy kontrolnej. U większości był to *Klebsiella Pneumoniae* (71,4% dzieci z patogenem alarmowym). Ponadto często wykryto też *Escherichia Coli* (28,6%). (Tabela 3)

Wymaz z oka był wykonany u 5,8% noworodków. Patogeny wykryto u 4,8% dzieci z grupy kontrolnej. Najczęściej pojawiał się *Staphylococcus Aureus* (n = 6). Patogen okazał się mieć mechanizm oporności w przypadku 2,7% noworodków (Tabela 3)

Grzybica wystąpiła u dwójki dzieci, u jednego była leczona flukonazolem i trwała 13,00 dni, u drugiego informacja o zastosowanym leku i o czasie trwania nie była dostępna.

Niemal połowa dzieci była karmiona w sposób mieszany, czyli pokarmem naturalnym i mlekiem modyfikowanym (48,2%). Mniej liczna była grupa noworodków karmionych pokarmem naturalnym i wzmacniaczem pokarmu (28,9%), a jeszcze mniej noworodków było karmionych wyłącznie pokarmem naturalnym (18,2%). Sposób karmienia oparty jedynie na mleku modyfikowanym dotyczył 4,8% noworodków.

Infekcje innych typów pojawiły się u co dziesiątego noworodka (10,3%). Antybiotykoterapia była podana 16,8% noworodków. NEC i BPD wystąpiły u 1,9% i 6,5% dzieci, odpowiednio. Z kolei powikłania obejmujące ośrodkowy układ nerwowy (OUN) obserwowano w przypadku 11,3% noworodków. Najczęściej było to IVH1 (5,3% całej grupy kontrolnej), następnie IVH2 (3,7%), wodogłowie (n = 8), IVH3 i IVH 4 (n = 2, każde) i PVL (n = 1).

Antybiotykoterapia empiryczna (zastosowana po porodzie podczas obserwacji w kierunku EOS) była zastosowana u 43,9% noworodków. PDA obserwowano u 8,1% dzieci, tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy kontrolnej w zakresie chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia

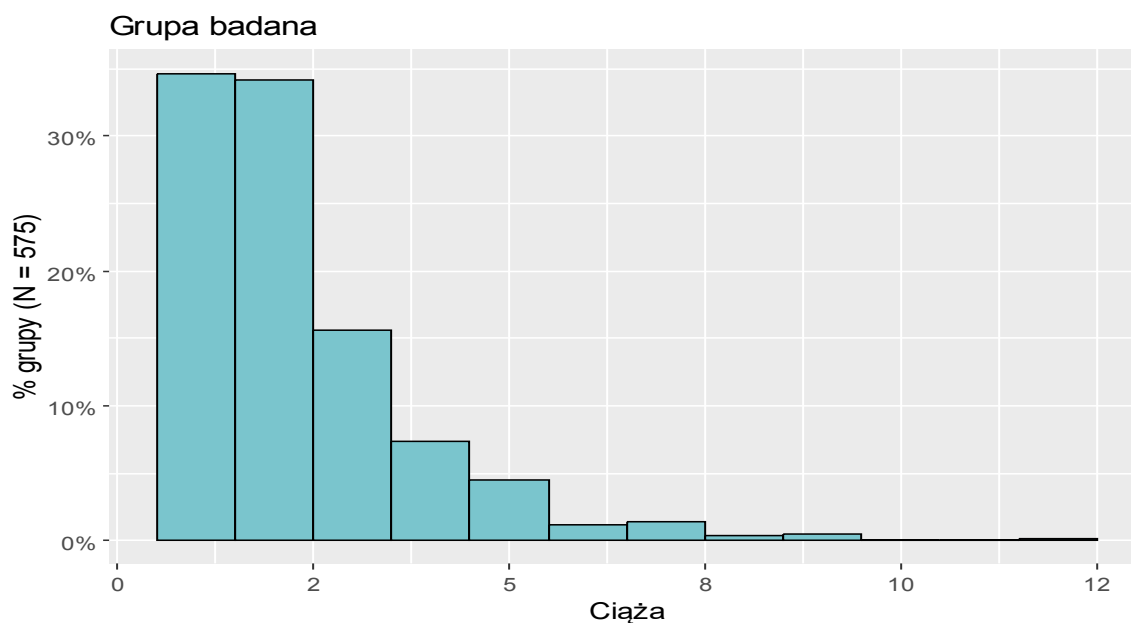
Zmienna	n (%) / Średnia ± SD	Mediana (IQR)	Zakres
N	565 (100,0)	-	-
Niewydolność oddechowa	336 (59,5)	-	-
NCPAP	282 (49,9)	-	-
NIV	65 (11,5)	-	-
MV	100 (17,7)	-	-
HFNC	31 (5,5)	-	-
Tlenoterapia bierna	59 (10,4)	-	-
NCPAP, dni	3,56 ± 3,88	2,00 (1,00;4,00)	1,00 - 28,00
NIV, dni	6,57 ± 7,24	4,00 (1,00;9,00)	1,00 - 31,00
MV, dni	7,27 ± 11,62	4,00 (2,00;7,00)	1,00 - 93,00
HFNC, dni	9,42 ± 8,40	6,00 (3,00;15,50)	1,00 - 34,00
Tlenoterapia bierna, dni	11,19 ± 13,80	4,00 (1,00;17,50)	1,00 - 65,00
Sepsa EOS*	5 (0,9)	-	-
Sepsa EOS, dni	7,25 ± 4,27	9,00 (6,25;10,00)	1,00 - 10,00
Sepsa LOS	28 (5,0)	-	-
Sepsa LOS - doba życia	15,43 ± 15,57	12,50 (9,00;14,25)	5,00 - 85,00
Sepsa LOS - patogen			
E.Coli	3 (10,7)	-	-
K.Pneumoniae	1 (3,6)	-	-
S.Agalactiae	1 (3,6)	-	-
S.epidermidis	9 (32,1)	-	-
E.faecalis	1 (3,6)	-	-
S.aureus	2 (7,1)	-	-
S.Capitis	5 (17,9)	-	-
S.Haemolyticus	6 (21,4)	-	-
Sepsa LOS – antybiotyk			
Ampicylina	0 (0,0)	-	-
Meronem	6 (21,4)	-	-
Tazocin	7 (25,0)	-	-
Wankomycyna	25 (89,3)	-	-
Gentamycyna	2 (7,1)	-	-
Sepsa LOS - maksymalne CRP	46,99 ± 65,99	26,20 (12,38;54,65)	0,80 - 312,00
Sepsa LOS, dni	11,40 ± 3,10	10,00 (10,00;14,00)	6,00 - 21,00
Wklucie centralne	229 (40,5)	-	-
ECC	214 (37,9)	-	-
UVC	31 (5,5)	-	-
UAC	1 (0,2)	-	-
ECC, dni	11,59 ± 6,67	10,00 (7,00;13,75)	1,00 - 45,00
UVC, dni	3,55 ± 1,73	4,00 (2,50;5,00)	1,00 - 8,00
UAC, dni	1,00 ± NA	1,00 (1,00;1,00)	1,00 - 1,00
Karmienie parenteralne	282 (49,9)	-	-
Żywienie pozajelitowe	211 (37,3)	-	-
Glukoza iv	82 (14,5)	-	-
Żywienie pozajelitowe, dni	8,86 ± 6,68	7,00 (5,00;11,00)	1,00 - 45,00
Glukoza iv, dni	2,59 ± 1,72	2,00 (1,00;4,00)	1,00 - 7,00
Wymaz z odbytu	237 (41,9)	-	-
Wymaz z odbytu – dodatni	49 (8,7)	-	-
Wymaz z odbytu - patogeny			
Pneumoniae	35 (71,4)	-	-

E.Coli	14 (28,6)	-	-
P.Aeruginosa	0 (0,0)	-	-
E.Cloacae	0 (0,0)	-	-
S.Aureus	0 (0,0)	-	-
Wymaz z oka	33 (5,8)	-	-
Wymaz z oka - dodatni	27 (4,8)	-	-
Wymaz z oka – patogeny			
E.cloacae	0 (0,0)	-	-
E.Coli	4 (14,8)	-	-
K.aerogenes	0 (0,0)	-	-
K.Oxytoca	2 (7,4)	-	-
K.Pneumoniae	2 (7,4)	-	-
S.Aureus	6 (22,2)	-	-
S.epidermidis	3 (11,1)	-	-
S.Haemolitycius	1 (3,7)	-	-
S.viridans	1 (3,7)	-	-
E.faecalis	3 (11,1)	-	-
P.mirabilis	1 (3,7)	-	-
S.Capitis	2 (7,4)	-	-
S.mercescens	1 (3,7)	-	-
S.oralis	1 (3,7)	-	-
Oporny	15 (2,7)	-	-
Grzybica	2 (0,4)	-	-
Grzybica - lek			
Flukonazol	1 (100,0)	-	-
Nystatyna	0 (0,0)	-	-
Grzybica, dni	13,00 ± NA	13,00 (13,00;13,00)	13,00 - 13,00
Pokarm			
Naturalny	99 (18,2)	-	-
Naturalny i wzmacniacz	157 (28,9)	-	-
Mleko modyfikowane	26 (4,8)	-	-
Mieszany**	262 (48,2)	-	-
Inna infekcja	58 (10,3)	-	-
Antybiotykoterapia	95 (16,8)	-	-
NEC	11 (1,9)	-	-
BPD	37 (6,5)	-	-
Powikłania OUN	64 (11,3)	-	-
IVH2	21 (3,7)	-	-
IVH1	30 (5,3)	-	-
IVH3	2 (0,4)	-	-
Wodogłowie	8 (1,4)	-	-
IVH4	2 (0,4)	-	-
PVL	1 (0,2)	-	-
Inne	0 (0,0)	-	-
Antybiotykoterapia empiryczna	248 (43,9)	-	-
PDA	46 (8,1)	-	-

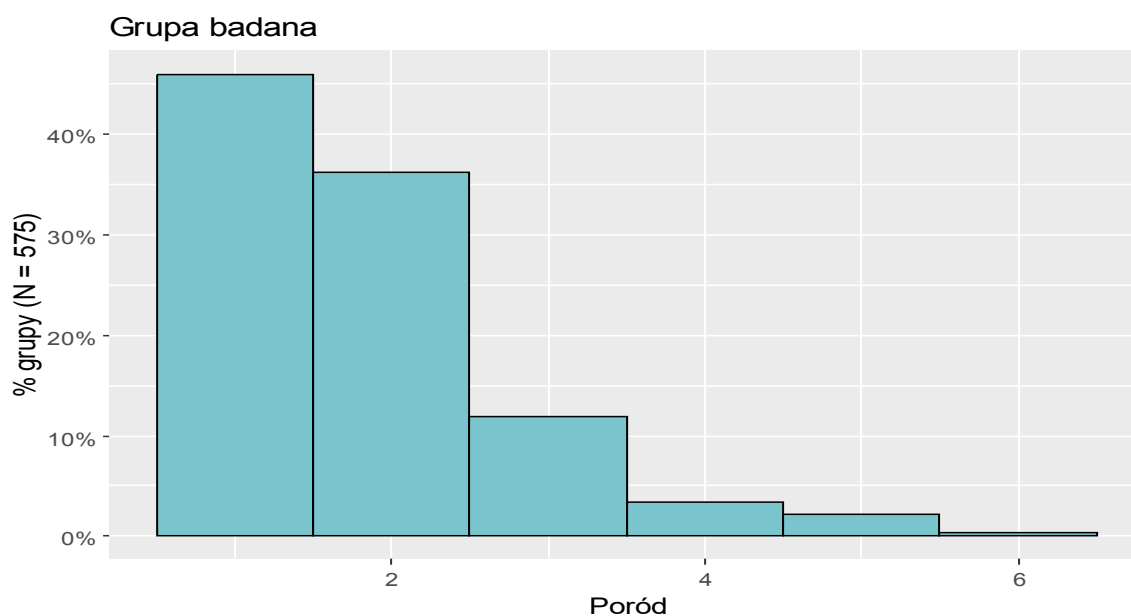
Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy.* Wykryto następujące patogeny: E.Coli (n = 3), H.Influenza (n = 1) i S.epidermidis (n = 1). Stosowano: Gentamycynę (n = 3), Ampicylinę (n = 2), Tazocin (n = 1) i Ceftriakson (n = 1), w jednym przypadku brak informacji.** Naturalny + mleko modyfikowane.

Charakterystyka grupy badanej

Następnie scharakteryzowano noworodki urodzone w latach 2021-2022 (tj. grupa badana), które stanowiły 50,4% wszystkich badanych (N = 575). Dokładne rozkłady liczby ciąży i porodów zostały przedstawione na rycinach 6-7.



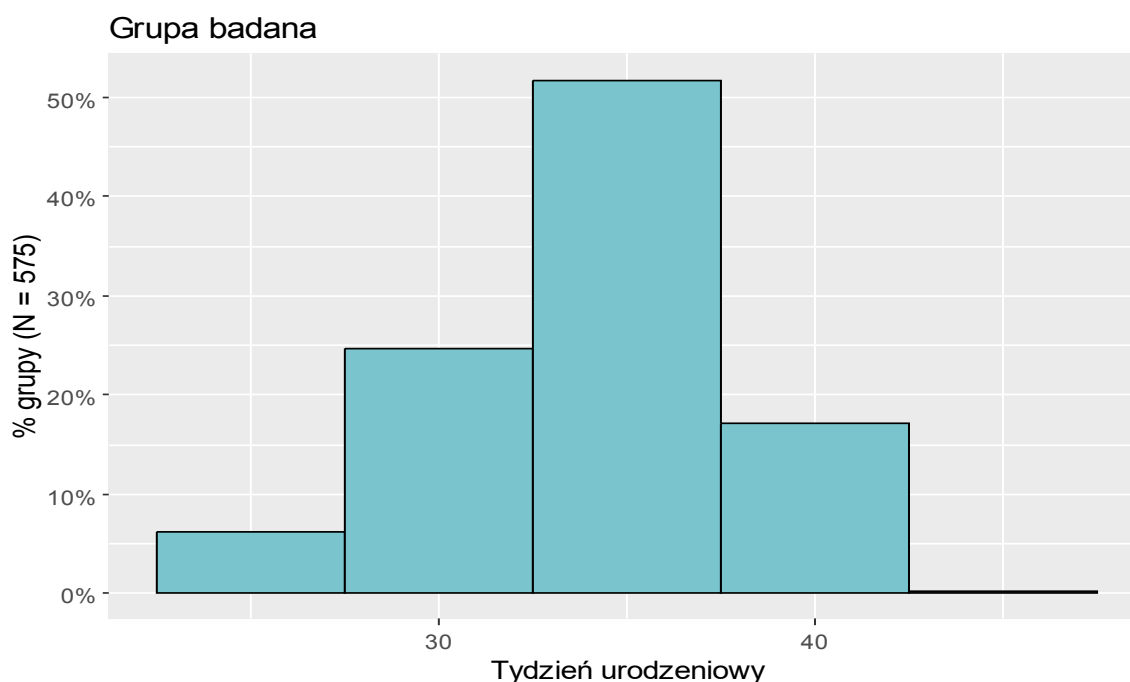
Rycina 6. Histogram przedstawiający liczbę ciąży, grupa badana



Rycina 7. Histogram przedstawiający liczbę porodów, grupa badana

Zdecydowana większość ciąży została rozwiązana w wyniku cięcia cesarskiego 465 (82,7%), poród siłami natury miał miejsce w przypadku 94 16,7% dzieci, a poród

z użyciem próznociągu dotyczył trójki noworodków. Rozkład tygodnia urodzeniowego został przedstawiony za pomocą histogramu na rycinie 8.



Rycina 8. Histogram przedstawiający rozkład tygodnia urodzeniowego w grupie badanej

U ponad połowy przypadków płyn owodniowy nie odpływał przed porodem 333 (57,9%). PROM miał miejsce u 9,0% dzieci z grupy badanej, a PPROM był obserwowany w przypadku 23,5% noworodków.

Kolejno, scharakteryzowano choroby współistniejące matki. tabela 4.

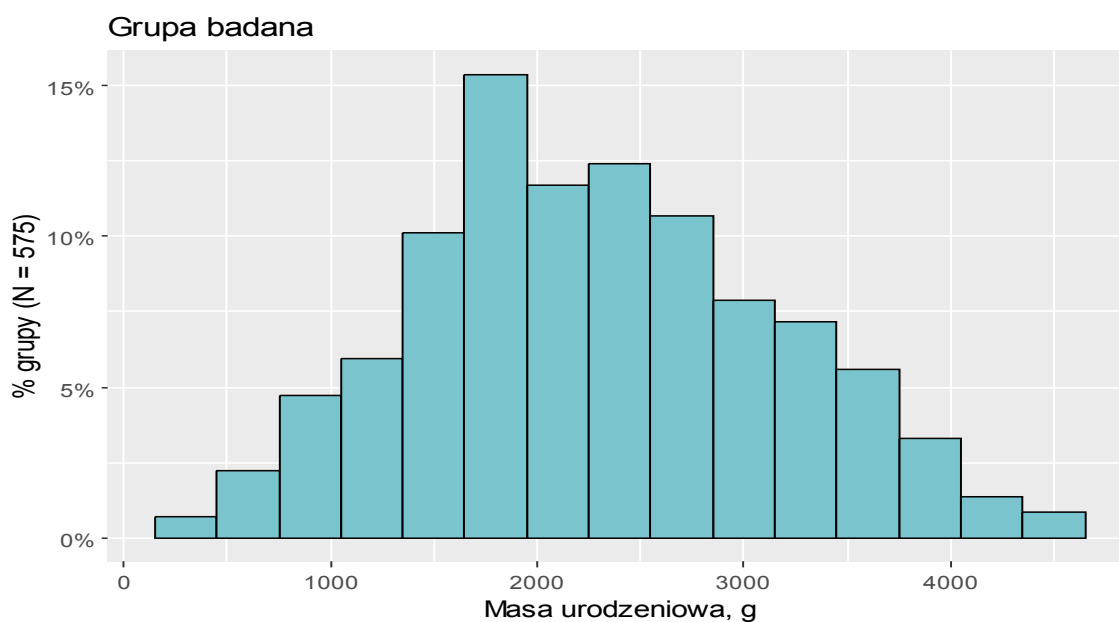
Tabela 4. Charakterystyka grupy badanej pod względem płci dziecka oraz w zakresie przebiegu ciąży

Zmienna	n (%) / Średnia ± SD	Mediana (IQR)	Zakres
N	575 (100,0)	-	-
Płeć dziecka			
Córka	243 (42,3)	-	-
Syn	331 (57,7)	-	-
Ciąża			
1.	198 (34,7)	-	-
2.	195 (34,2)	-	-
3.	89 (15,6)	-	-
4. lub więcej	89 (15,6)	-	-
Poród			
1.	262 (46,0)	-	-
2.	206 (36,2)	-	-
3. lub więcej	101 (17,8)	-	-
Rodzaj porodu			

Siłami natury	94 (16,7)	-	-
Cesarskie cięcie	465 (82,7)	-	-
Próżnociąg	3 (0,5)	-	-
Tydzień	34,16 ± 3,69	35,00 (32,00;37,00)	23,00 - 43,00
Płyn owodniowy			
Czysty	476 (89,5)	-	-
Zielony	34 (6,4)	-	-
Krwisty	22 (4,1)	-	-
Mnogość			
Cięża pojedyncza	270 (51,5)	-	-
Cięża bliźniacza 1K1O	10 (1,9)	-	-
Cięża bliźniacza 1K2O	118 (22,5)	-	-
Cięża bliźniacza 2K2O	92 (17,6)	-	-
Cięża trojacza	34 (6,5)	-	-
Liczba godzin	24,91 ± 126,05	0,00 (0,00;4,00)	0,00 - 1272,00
Liczba godzin = 0	333 (57,9)	-	-
PROM	52 (9,0)	-	-
PPROM	135 (23,5)	-	-
Cukrzyca	145 (25,2)	-	-
Cukrzyca – typ			
GDMG1	98 (67,6)	-	-
GDMG2	36 (24,8)	-	-
PGDM	10 (6,9)	-	-
Brak OGGT w ciąży	1 (0,7)	-	-
Sterydoterapia prenatalna	203 (35,3)	-	-
Sterydoterapia prenatalna			
Pełny kurs	122 (60,1)	-	-
Niepełny kurs	45 (22,2)	-	-
Podwójny kurs	36 (17,7)	-	-
GBS - profilaktyka			
Pełna	34 (6,4)	-	-
Niepełna	19 (3,6)	-	-
Brak profilaktyki	34 (6,4)	-	-
Brak wyniku	81 (15,2)	-	-
Posiew ujemny	364 (68,4)	-	-
Chorioamionitis	8 (1,4)	-	-
Inna antybiotykoterapia	60 (10,4)	-	-
Konflikt serologiczny	40 (7,0)	-	-
Niedoczynność tarczycy	142 (24,7)	-	-
Nadczynność tarczycy	1 (0,2)	-	-
PIH	49 (8,5)	-	-
Przewlekłe nadciśnienie	16 (2,8)	-	-
Stan przedrzucawkowy	21 (3,7)	-	-
Niedokrwistość	142 (24,7)	-	-
Leki immunosupresyjne	9 (1,6)	-	-

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy.

Wynik w skali Apgar podano w Tabeli 5. Średnia masa urodzeniowa była równa 2297,73 ± 869,16 g i wahała się między 195,00 g a 4635,00 g. Rozkład masy urodzeniowej przedstawiono na rycinie 9.



Rycina 9. Histogram przedstawiający rozkład masy urodzeniowej, grupa badana

Czas przebywania na oddziałach OIT/OPN wynosił $17,16 \pm 20,96$ dni i wahał się między 1,00 dni, a 114,00 dni. Określono status dzieci - większość została wypisana ze szpitala (84,4%). Zmarło 2,8% noworodków, a 12,8% zostało przekazanych do innego szpitala, tabela 5.

Tabela 5. Charakterystyka grupy badanej w zakresie punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej oraz długości hospitalizacji

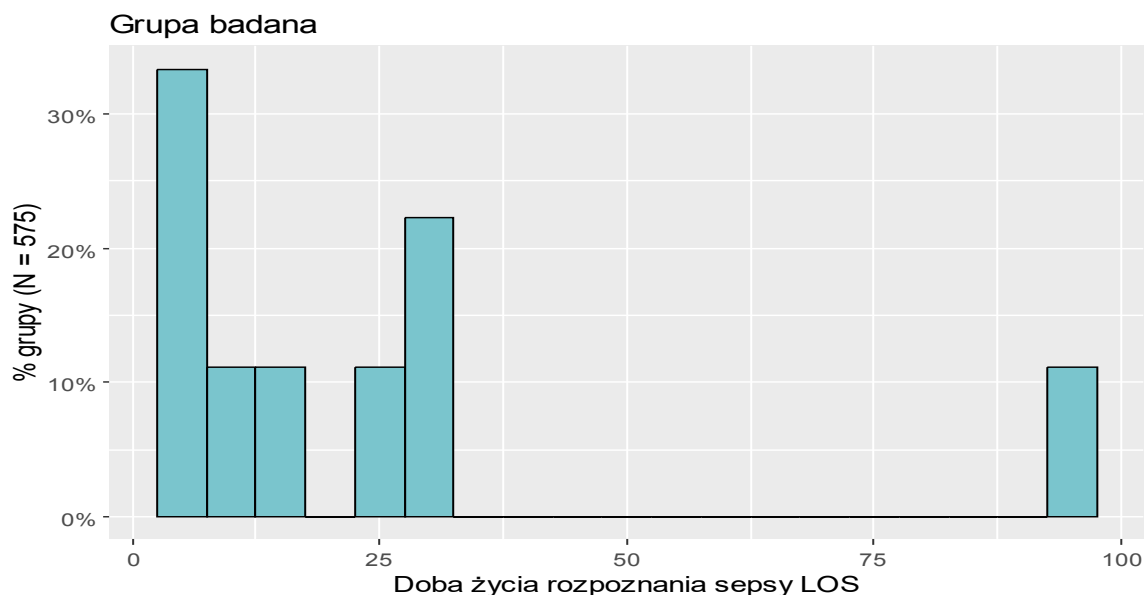
Zmienna	n (%) / Średnia \pm SD	Mediana (IQR)	Zakres
N	575 (100,0)	-	-
Apgar 1			
0-3	38 (6,6)	-	-
4-7	154 (26,9)	-	-
8-10	380 (66,4)	-	-
Apgar 3			
0-3	17 (3,0)	-	-
4-7	165 (29,4)	-	-
8-10	379 (67,6)	-	-
Apgar 5			
0-3	6 (1,0)	-	-
4-7	110 (19,2)	-	-
8-10	457 (79,8)	-	-
Apgar 10			
0-3	6 (1,1)	-	-
4-7	51 (8,9)	-	-
8-10	513 (90,0)	-	-
Masa urodzeniowa, g	2297,73 \pm 869,16	2240,00 (1680,00;2900,00)	195,00 - 4635,00
Rooming-in, dni	2,53 \pm 3,50	2,00 (0,00;4,00)	0,00 - 37,00

Rooming-in (tylko > 0), dni	4,15 ± 3,66	3,00 (2,00;5,00)	1,00 - 37,00
OIT/OPN, dni	17,16 ± 20,96	7,00 (3,00;27,00)	1,00 - 114,00
Status			
Wypisany	480 (84,4)	-	-
Zmarł	16 (2,8)	-	-
Inny szpital - przekazanie	73 (12,8)	-	-

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy.

Niewydolność oddechowa pojawiła się u ponad połowy noworodków z grupy badanej (54,3%). Stosowano następujące interwencje: NCPAP u 44,2% dzieci (przez $3,57 \pm 3,69$ dni), NIV u 6,4% dzieci (przez $6,43 \pm 7,78$ dni), MV u 10,8% dzieci (przez $5,15 \pm 6,75$ dni), HFNC u 8,3% dzieci (przez $16,10 \pm 17,42$ dni) i tlenoterapię bierną u 10,8% dzieci (przez $7,13 \pm 13,31$ dni).

Sepsa EOS miała miejsce w przypadku siedmiu noworodków, u trzech w pierwszej, również u trzech w drugiej, a u jednego w trzeciej dobie życia. Czas jej trwania wynosił średnio $9,29 \pm 4,68$ dni i wahał się od 1,00 do 14,00 dni. Sepsa LOS wystąpiła u dziewięciu dzieci 9 (1.6%). Średnia doba życia rozpoznania choroby to $25,00 \pm 28,65$ i wahała się ona między 4,00, a 96,00 dobą życia. Rozkład doby życia, której nastąpiło rozpoznanie przedstawiono na rycinie 10.



Rycina 10. Histogram przedstawiający rozkład doby życia, w której rozpoznano sepsę LOS, grupa badana

Dominującym patogenem był *S. Agalactiae* (n = 5), *E. Coli* (n= 2) wystąpił, *K. Pneumoniae* (n=1) i *S. epidermidis* (n=1). U większości zastosowano ampicylinę (n = 5). Meropenem podano trójce dzieci, a wankomycynę i gentamycynę dwójce. Maksymalny pomiar CRP

przy sepsie LOS wynosił $75,40 \pm 64,04$ mg/L i wahał się między 10,50, a 143,00 mg/L. Sepsa LOS trwała średnio $10,50 \pm 5,50$ dni, a wartość ta wahała się w grupie badanej od 1,00 dni do 19,00 dni.

Wklucia centralnego stosowano łącznie u 21,9% dzieci. ECC stosowano u 10,8% dzieci, średnio $7,69 \pm 5,35$ dni i czas jego użycia wahał się między 1,00, a 26,00 dni. UVC stosowano u 14,3% dzieci, średnio $5,73 \pm 2,02$ dni i czas jego użycia wahał się między 1,00 dniem, a 9,00 dni. Karmienie parenteralne dotyczyło 42,1% dzieci, było to żywienie pozajelitowe u 36,3% dzieci (czas trwania wynosił średnio $5,43 \pm 3,81$ dni) lub żywienie glukozą iv u 7,0% dzieci (czas trwania wynosił średnio $2,35 \pm 1,27$ dni).

Ponad połowa dzieci była karmiona w sposób mieszany, czyli pokarmem naturalnym i mlekiem modyfikowanym (65,8%). Mniej liczna była grupa noworodków karmionych pokarmem naturalnym i wzmacniaczem pokarmu (20,6%), a jeszcze mniej noworodków było karmionych wyłącznie pokarmem naturalnym (11,4%). Sposób karmienia oparty jedynie na mleku modyfikowanym dotyczył 2,1% noworodków.

Wymaz z odbytu był wykonany u 37,9% noworodków. Patogeny alarmowe wykryto u 40 (7,0%) dzieci z grupy badanej. U większości był to *K. Pneumoniae* (47,5% dzieci z patogenem alarmowym). Ponadto wykryto też *E.Coli* (35,0%), *E.Cloacae* (n = 4), *P.Aeruginosa* (n = 2) i *S.Aureus* (n = 1). Wymaz z oka był wykonany u 4,2% noworodków. Patogeny wykryto u 4,0% dzieci z grupy badanej. Najczęściej pojawiał się *S.Aureus* (n = 8). Patogen okazał się mieć mechanizm oporności w przypadku 2,3% noworodków. (tabela 6) Grzybica wystąpiła u szóstki dzieci, u dwóch była leczona flukonazolem, a u jednego nystatyną. Średnio leczenie grzybicy trwało $5,50 \pm 6,36$ dni.

Infekcje innych typów pojawiły się u 4,7% noworodków. Antybiotykoterapia była zastosowana u 7,7% noworodków. NEC i BPD wystąpiły u pięciu dzieci i 4,5% grupy, odpowiednio.

Z kolei powikłania OUN obserwowano w przypadku 7,8% noworodków. Najczęściej było to IVH1 (3,7% całej grupy badanej), następnie IVH2 (n = 7), IVH4 (n = 5), wodogłowie (n = 5), IVH3 (n = 4) i PVL (n = 4). W dwóch przypadkach miały miejsce powikłania OUN innego typu. Antybiotykoterapia empiryczna była zastosowana u 24,3% noworodków. PDA obserwowano u 5,2% dzieci, tabela 6.

Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej w zakresie chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia

Zmienna	n (%) / Średnia ± SD	Mediana (IQR)	Zakres
N	575 (100,0)	-	-
Niewydolność oddechowa	312 (54,3)	-	-
NCPAP	254 (44,2)	-	-
NIV	37 (6,4)	-	-
MV	62 (10,8)	-	-
HFNC	48 (8,3)	-	-
Tlenoterapia bierna	62 (10,8)	-	-
NCPAP, dni	3,57 ± 3,69	2,00 (1,00;4,00)	1,00 - 26,00
NIV, dni	6,43 ± 7,78	3,00 (2,00;6,00)	1,00 - 31,00
MV, dni	5,15 ± 6,75	3,00 (1,00;4,00)	1,00 - 29,00
HFNC, dni	16,10 ± 17,42	7,50 (3,00;24,25)	1,00 - 74,00
Tlenoterapia bierna, dni	7,13 ± 13,31	1,00 (1,00;5,75)	1,00 - 60,00
Sepsa EOS*	7 (1,2)	-	-
Sepsa EOS, dni	9,29 ± 4,68	10,00 (7,00;13,00)	1,00 - 14,00
Sepsa LOS	9 (1,6)	-	-
Sepsa LOS - doba życia	25,00 ± 28,65	16,00 (7,00;30,00)	4,00 - 96,00
Sepsa LOS - patogen			
E.Coli	2 (22,2)	-	-
K.Pneumoniae	1 (11,1)	-	-
S.Agalactiae	5 (55,6)	-	-
S.epidermidis	1 (11,1)	-	-
E.faecalis	0 (0,0)	-	-
S.aureus	0 (0,0)	-	-
S.Capitis	0 (0,0)	-	-
S.Haemolyticus	0 (0,0)	-	-
Sepsa LOS – antybiotyki			
Ampicylina	5 (55,6)	-	-
Meronem	3 (33,3)	-	-
Tazocin	0 (0,0)	-	-
Wankomycyna	2 (22,2)	-	-
Gentamycyna	2 (22,2)	-	-
Sepsa LOS - maksymalne CRP	75,40 ± 64,04	74,05 (26,70;122,75)	10,50 - 143,00
Sepsa LOS, dni	10,50 ± 5,50	9,50 (8,50;14,25)	1,00 - 19,00
Wklucie centralne	126 (21,9)	-	-
ECC	62 (10,8)	-	-
UVC	82 (14,3)	-	-
UAC	25 (4,3)	-	-
ECC, dni	7,69 ± 5,35	6,00 (5,00;10,00)	1,00 - 26,00
UVC, dni	5,73 ± 2,02	6,00 (4,00;7,00)	1,00 - 9,00
UAC, dni	5,12 ± 2,51	5,00 (4,00;6,00)	1,00 - 13,00
Karmienie parenteralne	242 (42,1)	-	-
Żywienie pozajelitowe	209 (36,3)	-	-
Glukoza iv	40 (7,0)	-	-
Żywienie pozajelitowe, dni	5,43 ± 3,81	5,00 (3,00;6,00)	1,00 - 25,00
Glukoza iv, dni	2,35 ± 1,27	2,00 (1,00;3,00)	1,00 - 6,00
Wymaz z odbytu	218 (37,9)	-	-
Wymaz z odbytu – dodatni	40 (7,0)	-	-
Wymaz z odbytu - patogeny			
Pneumoniae	19 (47,5)	-	-
E.Coli	14 (35,0)	-	-
P.Aeruginosa	2 (5,0)	-	-

E.Cloacae	4 (10,0)	-	-
S.Aureus	1 (2,5)	-	-
Wymaz z oka	24 (4,2)	-	-
Wymaz z oka - dodatni	23 (4,0)	-	-
Wymaz z oka – patogeny			
E.cloacae	1 (4,3)	-	-
E.Coli	5 (21,7)	-	-
K.aerogenes	1 (4,3)	-	-
K.Oxytoca	1 (4,3)	-	-
K.Pneumoniae	1 (4,3)	-	-
S.Aureus	8 (34,8)	-	-
S.epidermidis	4 (17,4)	-	-
S.Haemolitycius	1 (4,3)	-	-
S.viridans	1 (4,3)	-	-
E.faecalis	0 (0,0)	-	-
P.mirabilis	0 (0,0)	-	-
S.Capitis	0 (0,0)	-	-
S.mercescens	0 (0,0)	-	-
S.oralis	0 (0,0)	-	-
Oporny	13 (2,3)	-	-
Grzybica	6 (1,0)	-	-
Grzybica - lek			
Flukonazol	2 (66,7)	-	-
Nystatyna	1 (33,3)	-	-
Grzybica, dni	5,50 ± 6,36	5,50 (3,25;7,75)	1,00 - 10,00
Pokarm			
Naturalny	64 (11,4)	-	-
Naturalny i wzmacniacz	115 (20,6)	-	-
Mleko modyfikowane	12 (2,1)	-	-
Mieszany**	368 (65,8)	-	-
Inna infekcja	27 (4,7)	-	-
Antybiotykoterapia	44 (7,7)	-	-
NEC	5 (0,9)	-	-
BPD	26 (4,5)	-	-
Powikłania OUN	45 (7,8)	-	-
IVH2	7 (1,2)	-	-
IVH1	21 (3,7)	-	-
IVH3	4 (0,7)	-	-
Wodogłowie	5 (0,9)	-	-
IVH4	5 (0,9)	-	-
PVL	4 (0,7)	-	-
Inne	2 (0,3)	-	-
Antybiotykoterapia empiryczna	140 (24,3)	-	-
PDA	30 (5,2)	-	-

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy.* Wykryto następujące patogeny: S.agalactiae (n = 2), E.Coli (n = 1), E.faeclis (n = 1), S.anginosus, (n = 1) i S.gallolyticus (n = 1), brak informacji o patogenie w przypadku jednego pacjenta. Stosowano: Ampicylinę (n = 4), Tazocin (n = 2) i Gentamycynę (n = 3), w dwóch przypadkach brak informacji.** Naturalny + mleko modyfikowane.

Porównanie grup w zakresie płci dziecka i przebiegu ciąży

Grupy kontrolną i badaną porównano w zakresie płci. Ustalono, że grupy nie różniły się pod względem płci w sposób statystycznie istotny ($p = 0,118$). W zakresie przebiegu ciąży i jej powikłań, statystycznie istotną różnicę między grupami potwierdzono dla: rodzaju porodu ($p = 0,023$), mnogości ciąży ($p = 0,013$), odsetka PPROM ($p = 0,012$), występowania cukrzycy ($p = 0,029$), struktury w zakresie odbytych kursów sterydoterapii prenatalnej ($p < 0,001$), profilaktyki GBS ($p < 0,001$), występowania konfliktu serologicznego ($p = 0,001$) i występowania niedokrwistości ($p < 0,001$). W przypadku rodzaju porodu w grupie badanej więcej porodów odbywało się za pomocą cięcia cesarskiego niż w grupie kontrolnej (82,7% vs. 77,4%), z kolei mniej niż w grupie kontrolnej było porodów siłami natury (16,7% vs. 20,8%). W zakresie mnogości ciąży w grupie badanej obserwowano niższy odsetek ciąż pojedynczych (51,5% vs. 62,3% w grupie kontrolnej) oraz wyższe odsetki ciąż bliźniaczych 1K2O (22,5% vs. 16,6% w grupie kontrolnej) i 2K2O (17,6% vs. 13,3% w grupie kontrolnej). PPROM występował w grupie badanej o 22% rzadziej niż w grupie kontrolnej, RR = 0,78, CI₉₅ [0,64;0,94], $p = 0,012$. Występowanie cukrzycy było o 28% częstsze w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, RR = 1,28, CI₉₅ [1,03;1,60], $p = 0,029$. Istotna różnica była obserwowana dla zakresu kursu sterydoterapii prenatalnej: w grupie badanej obserwowano niższy odsetek pełnych kursów (60,1% vs. 88,1% w grupie kontrolnej) oraz wyższe odsetki kursów niepełnych (22,2% vs. 8,7% w grupie kontrolnej) i podwójnych (17,7% vs. 3,2%, $n = 7$ w grupie kontrolnej). Pełna profilaktyka GBS została zastosowana częściej w grupie badanej niż w kontrolnej (6,4% vs. 4,6% w kontrolnej). Konflikt serologiczny występował o blisko połowę rzadziej (45% rzadziej) w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,55, CI₉₅ [0,38;0,79], $p = 0,001$. Niedokrwistość pojawiała się o 79% częściej w grupie badanej, RR = 1,79, CI₉₅ [1,39;2,30], $p < 0,001$. W przypadku pozostałych parametrów w zakresie choroby matki różnice statystycznie istotne między grupami nie zostały potwierdzone ($p > 0,05$ w każdym przypadku), tabela 7.

Tabela 7. Porównanie grupy kontrolnej z grupą badaną pod względem płci oraz w zakresie historii choroby matki

Zmienna	Grupa kontrolna (2017-2018)	Grupa badana (2021-2022)	MD/RR (95% CI)	p
Płeć dziecka				
Córka	263 (47,1)	243 (42,3)	-	0,118
Syn	295 (52,9)	331 (57,7)		
Ciąża				
1.	237 (42,2)	198 (34,7)	-	0,063
2.	179 (31,9)	195 (34,2)		
3.	74 (13,2)	89 (15,6)		
4. lub więcej	72 (12,8)	89 (15,6)		
Poród				
1.	297 (52,8)	262 (46,0)	-	0,073
2.	179 (31,9)	206 (36,2)		
3. lub więcej	86 (15,3)	101 (17,8)		
Rodzaj porodu				
Siłami natury	110 (20,8)	94 (16,7)	-	0,023
Cesarskie cięcie	410 (77,4)	465 (82,7)		
Próżnościąg	10 (1,9)	3 (0,5)		
Tydzień, średnia ± SD	34,13 ± 3,44	34,16 ± 3,69	0,03 (-0,38;0,45) ¹	0,878 ³
Płyn owodniowy				
Czysty	445 (90,3)	476 (89,5)	-	0,731
Zielony	26 (5,3)	34 (6,4)		
Krwisty	22 (4,5)	22 (4,1)		
Mnogość				
Ciąża pojedyncza	304 (62,3)	270 (51,5)	-	0,013
Ciąża bliźniacza 1K1O	8 (1,6)	10 (1,9)		
Ciąża bliźniacza 1K2O	81 (16,6)	118 (22,5)		
Ciąża bliźniacza 2K2O	65 (13,3)	92 (17,6)		
Ciąża trojacza	30 (6,1)	34 (6,5)		
Liczba godzin, mediana (IQR)	0,00 (0,00;4,50)	0,00 (0,00;4,00)	0,00 (0,00;0,00) ²	0,074 ⁴
Liczba godzin = 0	294 (52,0)	333 (57,9)	1,11 (1,00;1,24)	0,053
PROM	60 (10,6)	52 (9,0)	0,85 (0,60;1,21)	0,427
PPROM	171 (30,3)	135 (23,5)	0,78 (0,64;0,94)	0,012
Cukrzyca	111 (19,6)	145 (25,2)	1,28 (1,03;1,60)	0,029
Cukrzyca – typ				
GDMG1	79 (71,2)	98 (67,6)	-	0,924 ⁵
GDMG2	24 (21,6)	36 (24,8)		
PGDM	7 (6,3)	10 (6,9)		
Brak OGGT w ciąży	1 (0,9)	1 (0,7)		

Sterydoterapia prenatalna	218 (38,6)	203 (35,3)	0,91 (0,79;1,07)	0,278
Sterydoterapia prenatalna				
Pełny kurs	192 (88,1)	122 (60,1)	-	< 0,001
Niepełny kurs	19 (8,7)	45 (22,2)		
Podwójny kurs	7 (3,2)	36 (17,7)		
GBS - profilaktyka				
Pełna	24 (4,6)	34 (6,4)		< 0,001
Niepełna	24 (4,6)	19 (3,6)		
Brak profilaktyki	51 (9,8)	34 (6,4)		
Brak wyniku	148 (28,4)	81 (15,2)		
Posiew ujemny	274 (52,6)	364 (68,4)		
Chorioamionitis	11 (1,9)	8 (1,4)	0,71 (0,29;1,76)	0,616
Inna antybiotykoterapia	71 (12,6)	60 (10,4)	0,83 (0,60;1,15)	0,300
Konflikt serologiczny	72 (12,7)	40 (7,0)	0,55 (0,38;0,79)	0,001
Niedoczynność tarczycy	138 (24,4)	142 (24,7)	1,01 (0,82;1,24)	0,970
Nadczynność tarczycy	6 (1,1)	1 (0,2)	0,16 (0,02;1,36)	0,067 ⁵
PIH	62 (11,0)	49 (8,5)	0,78 (0,54;1,11)	0,195
Przewlekłe nadciśnienie	10 (1,8)	16 (2,8)	1,57 (0,72;3,43)	0,344
Stan przedrzucawkowy	17 (3,0)	21 (3,7)	1,21 (0,65;2,28)	0,660
Niedokrwistość	78 (13,8)	142 (24,7)	1,79 (1,39;2,30)	< 0,001
Leki immunosupresyjne	14 (2,5)	9 (1,6)	0,63 (0,28;1,45)	0,376

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy, MD – różnica średnich¹ lub median² (grupa badana vs. grupa kontrolna), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta³, U Manna-Whitneya⁴, chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera⁵, w zależności typu zmiennej i spełnienia założeń testów.

Porównanie grup w zakresie punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej i długości hospitalizacji

Istotną różnicę między grupami potwierdzono dla punktacji w skali Apgar podanej w pierwszej, trzeciej i piątej minucie życia ($p = 0,046$, $p < 0,001$ i $p = 0,005$, odpowiednio), natomiast różnica istotna statystycznie w 10. minucie życia nie została potwierdzona ($p = 0,057$). Masa urodzeniowa, czas spędzony na oddziałach OIT/OPN i status dzieci nie różniły się istotnie między grupami ($p > 0,05$), tabela 8.

Tabela 8. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną pod względem punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej i długości hospitalizacji

Zmienna	Grupa kontrolna (2017-2018)	Grupa badana (2021-2022)	MD/RR (95% CI)	p
Apgar 1				
0-3	21 (3,8)	38 (6,6)	-	0,046
4-7	173 (31,0)	154 (26,9)		
8-10	364 (65,2)	380 (66,4)		
Apgar 3				
0-3	2 (0,4)	17 (3,0)	-	< 0,001
4-7	107 (22,9)	165 (29,4)		
8-10	358 (76,7)	379 (67,6)		
Apgar 5				
0-3	0 (0,0)	6 (1,0)	-	0,005⁵
4-7	71 (14,5)	110 (19,2)		
8-10	420 (85,5)	457 (79,8)		
Apgar 10				
0-3	0 (0,0)	6 (1,1)	-	0,057 ⁵
4-7	49 (10,1)	51 (8,9)		
8-10	438 (89,9)	513 (90,0)		
Masa urodzeniowa, g, średnia ± SD	2290,93 ± 825,79	2297,73 ± 869,16	6,80 (-92,07;105,67) ¹	0,893 ³
Rooming-in, dni, mediana (IQR)	2,00 (0,00;5,00)	2,00 (0,00;4,00)	0,00 (0,00;0,00) ²	0,001⁴
Rooming-in (tylko > 0), dni, mediana (IQR)	4,50 (3,00;7,00)	3,00 (2,00;5,00)	-1,50 (-2,00;-0,50) ²	< 0,001⁴
OIT/OPN, dni, mediana (IQR)	8,00 (3,00;21,00)	7,00 (3,00;27,00)	-1,00 (-1,00;1,00) ²	0,943 ⁴
Status				
Wypisany	483 (87,0)	480 (84,4)	-	0,195
Zmarł	19 (3,4)	16 (2,8)		
Inny szpital - przekazanie	53 (9,5)	73 (12,8)		

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy, MD – różnica średnich¹ lub median² (grupa badana vs. grupa kontrolna), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta³, U Manna-Whitneya⁴, chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera⁵, w zależności typu zmiennej i spełnienia założeń testów

Porównanie grup w zakresie chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia

Grupy kontrolną i badaną porównano w zakresie chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia w celu ustalenia, które z tych parametrów charakteryzowały się istotną różnicą między grupami. Istotna różnica mogła sugerować wpływ zastosowanych procedur na występowanie poszczególnych infekcji i powikłań. Z uwagi na występowanie istotnych różnic między grupami w zakresie wybranych charakterystyk, zgodnie z tabelami 7 i 8, dla przebytych chorób i interwencji przeprowadzono dodatkowo analizę regresji logistycznej, w której zmienną zależną była grupa (badana/kontrolna), zmienną niezależną był dany parametr opisujący chorobę dziecka lub zastosowaną interwencję oraz uwzględniającą zidentyfikowane czynniki zakłócające, zgodnie z tabelami 7 i 8. Analiza regresji logistycznej była przeprowadzona dla takich zmiennych zależnych, których liczba obserwacji wynosiła minimum 50. Jako czynniki zakłócające uwzględniono: rodzaj porodu, mnogość ciąży, występowanie PPRM, występowanie cukrzycy, występowanie konfliktu serologicznego, występowanie niedokrwistości oraz wynik w skali Apgar w pierwszej minucie życia. Część charakterystyk, których wartość różniła się między grupami, zgodnie z tabelami 7 i 8, nie uwzględniono w analizie regresji logistycznej z uwagi na liczbę braków danych lub korelację z innym czynnikiem, uwzględnionym już w analizie. Celem analizy regresji logistycznej była weryfikacja porównań między grupami uwzględniająca czynniki zakłócające. Wyniki analizy porównawczej oraz analizy regresji logistycznej zostały przedstawione w tabeli 9.

Niewydolność oddechowa

W wyniku przeprowadzonych porównań między grupami istotną różnicę potwierdzono dla odsetka dzieci, u których zastosowano NIV oraz odsetka dzieci, u których zastosowano MV, przy czym w przypadku obu interwencji odsetek był niższy w grupie badanej, o 44% i 39%, odpowiednio, $RR = 0,56$, $CI_{95} [0,38;0,82]$, $p = 0,004$ i $RR = 0,61$, $CI_{95} [0,45;0,82]$, $p = 0,001$. Potwierdzono również istotną różnicę w czasie stosowania MV, przy czym był on o 1,00 dzień krótszy w przypadku grupy badanej, $MD = -1,00$, $CI_{95} [-2,00;0,00]$, $p = 0,029$. Ponadto, potwierdzono, że czas stosowania tlenoterapii biernej był o 3,00 dni krótszy w grupie badanej, $MD = -3,00$, $CI_{95} [-4,00;0,00]$, $p = 0,006$. Analiza uwzględniająca czynniki zakłócające potwierdziła, że grupy różniły się istotnie w zakresie odsetka dzieci, u których wystąpiła niewydolność oddechowa ($p = 0,042$) oraz

w zakresie odsetka dzieci, u których stosowano następujące procedury: NCPAP ($p = 0,026$), NIV ($p = 0,002$) i MV ($p < 0,001$), przy czym we wszystkich tych przypadkach odsetki były niższe w grupie badanej. Nie potwierdzono istotnej zależności między przynależnością do analizowanej grupy a odsetkiem dzieci, u których stosowano HFNC i tlenoterapię bierną ani w zakresie czasu trwania żadnej z tych interwencji.

Sepsa LOS

W wyniku przeprowadzonych porównań między grupami istotną różnicę potwierdzono dla odsetka dzieci, u których pojawiła się sepsa LOS. Odsetek ten był o 68% niższy w grupie badanej, $RR = 0,32$, $CI_{95} [0,15;0,66]$, $p = 0,002$. Potwierdzono również istotną różnicę w: strukturze rozpoznanych patogenów ($p = 0,005$), odsetku dzieci mających sepsę LOS, u których zastosowano ampicylinę ($p < 0,001$) i odsetku dzieci, u których zastosowano wankomycynę ($p < 0,001$). Analiza uwzględniająca czynniki zakłócające mogła być przeprowadzona wyłącznie dla występowania sepsy LOS, z uwagi na liczbę dostępnych obserwacji. Potwierdziła ona, że grupy różniły się istotnie w zakresie odsetka dzieci, u których wystąpiła sepsa LOS ($p = 0,004$).

Wklucie centralne

W wyniku przeprowadzonych porównań między grupami istotną różnicę potwierdzono dla odsetka dzieci, u których zastosowano dowolny rodzaj wklucia centralnego, jak również każdy z poszczególnych jego typów ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Dla ogólnego odsetka dzieci, u których stosowano wklucie centralne, jak również dla EEC, stwierdzono, że odsetki dzieci były istotnie niższe w grupie badanej ($RR = 0,54$, $CI_{95} [0,45;0,65]$ i $RR = 0,28$, $CI_{95} [0,22;0,37]$, odpowiednio). Z kolei w przypadku UVC i UAC odsetki dzieci mających dany rodzaj wklucia były istotnie wyższe w grupie badanej ($RR = 2,60$, $CI_{95} [1,75;3,86]$ i $RR = 24,57$, $CI_{95} [3,34;180,68]$, odpowiednio). Potwierdzono również istotną różnicę w czasie stosowania EEC i UVC, przy czym był on o 4,00 dni krótszy w grupie badanej w przypadku EEC, $MD = -4,00$, $CI_{95} [-5,00;-2,00]$, $p < 0,001$ i o 2,18 dni dłuższy w grupie badanej w przypadku UVC, $MD = 2,18$, $CI_{95} [1,37;3,00]$, $p < 0,001$. Analiza uwzględniająca czynniki zakłócające potwierdziła, że grupy różniły się istotnie w zakresie odsetka dzieci, u których stosowano wklucie centralne, EEC i UVC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Nie potwierdzono istotnej zależności między przynależnością do analizowanej grupy a odsetkiem dzieci, u których stosowano UAC ($p = 0,974$). W przypadku czasu stosowania UAC analiza porównawcza

nie potwierdziła istotnej różnicy ($p = 0,120$), a analiza uwzględniająca czynniki zakłócające nie została przeprowadzona z uwagi na liczbę obserwacji.

Karmienie parenteralne

W wyniku przeprowadzonych porównań między grupami istotną różnicę potwierdzono dla odsetka dzieci, u których zastosowano karmienie parenteralne oraz dla odsetka dzieci, które przyjmowały glukozę iv. Oba odsetki były niższe w grupie badanej ($RR = 0,84$, $CI_{95} [0,74;0,96]$, $p = 0,010$ i $RR = 0,48$, $CI_{95} [0,33;0,69]$, $p < 0,001$, odpowiednio). Ponadto, potwierdzono istotną różnicę w czasie stosowania żywienia pozajelitowego, przy czym był on o 2,00 dni krótszy w grupie badanej, $MD = -2,00$, $CI_{95} [-3,00;-2,00]$, $p < 0,001$. Analiza uwzględniająca czynniki zakłócające potwierdziła, że grupy różniły się istotnie w zakresie odsetka dzieci, u których stosowano karmienie parenteralne i glukozę iv ($p = 0,007$ i $p < 0,001$), jak również w zakresie czasu trwania żywienia pozajelitowego ($p < 0,001$).

Wymaz z odbytu

W wyniku przeprowadzonych porównań między grupami nie potwierdzono istotnej różnicy dla odsetka dzieci, u których wykonano wymaz z odbytu ($p = 0,184$) ani dla odsetka dzieci, u których wykryto patogen alarmowy ($p = 0,332$). Istotną różnicę potwierdzono dla struktury wykrytych patogenów alarmowych między grupą badaną, a kontrolną, $p = 0,010$. W grupie badanej obserwowano niższy odsetek *K. Pneumoniae* (47,5% vs. 71,4% w grupie kontrolnej) i wyższy odsetek *E.Coli* (35,0% vs. 28,6% w grupie kontrolnej). W grupie badanej wykryto również: *P.Aeruginosa* ($n = 2$), *.E.Cloacae* ($n = 4$) i *.S.Aureus* ($n = 1$), które nie były rozpoznane w grupie kontrolnej. Analiza uwzględniająca czynniki zakłócające potwierdziła, że grupy różniły się istotnie w zakresie odsetka dzieci, u których wykonano wymaz z odbytu ($p = 0,042$), ale nie potwierdziła istotnych zależności między przynależnością do grupy, a występowaniem patogenów alarmowych.

Wymaz z oka

Nie potwierdzono istotnych zależności między poszczególnymi parametrami w zakresie wymazu z oka, a analizowaną grupą, zarówno w toku analizy porównawczej, jak i w analizie uwzględniającej czynniki zakłócające.

Grzybica

W toku analizy porównawczej nie potwierdzono istotnych zależności między poszczególnymi parametrami opisującymi występowanie, przebieg i leczenie grzybicy, a analizowaną grupą. Analizie uwzględniająca czynniki zakłócające została przeprowadzona wyłącznie w zakresie występowania grzybicy i nie potwierdziła zależności między grupą a tym czynnikiem.

Pokarm

Przeprowadzone porównania między grupami potwierdziły, że istniała istotna różnica w strukturze typów przyjmowanego przez dzieci pokarmu między grupą badaną, a kontrolną

($p < 0,001$). W grupie badanej odsetek dzieci karmionych pokarmem mieszanym (pokarm naturalny i mleko modyfikowane) był wyższy niż w grupie kontrolnej (65,8% vs. 48,2%). W przypadku pozostałych typów pokarmów odsetki w grupie badanej były niższe niż w grupie kontrolnej. Analiza uwzględniająca czynniki zakłócające potwierdziła istotną relację między przynależnością do grupy a odsetkiem dzieci karmionych pokarmem mieszanym ($p = 0,002$).

Pozostałe infekcje/powikłania/interwencje

W wyniku przeprowadzonych porównań między grupami, istotną różnicę potwierdzono dla odsetka dzieci, u których odnotowano inne infekcje, odsetek ten był o 54% niższy w grupie badanej, RR = 0,46, CI₉₅ [0,29;0,71], $p = 0,001$. Do infekcji zaliczano: zapalenia płuc, ZUM czy choroby wirusowe (nieprzenoszone wertykalnie). Odsetek dzieci, u których stosowano antybiotykoterapię był również o 54% niższy w grupie badanej, RR = 0,46, CI₉₅ [0,32;0,64], $p < 0,001$. Ponadto, w grupie badanej niższy o 45% był odsetek dzieci, u których stosowano antybiotykoterapię empiryczną, RR = 0,55, CI₉₅ [0,47;0,66], $p < 0,001$. Potwierdzono istotną różnicę w występowaniu IVH2, w grupie badanej było ono o 67% niższe niż w grupie kontrolnej, RR = 0,33, CI₉₅ [0,14;0,76], $p = 0,011$. Nie uzyskano wyników statystycznie istotnych dla występowania NEC, BPD, PDA, powikłań OUN ogółem, ani dla żadnego z poszczególnych z wyjątkiem IVH2 ($p > 0,05$ w każdym przypadku). Analiza uwzględniająca czynniki zakłócające potwierdziła, że grupy różniły się istotnie w zakresie tych samych czynników, które okazały się istotnie różnicować grupy przed uwzględnieniem czynników zakłócających.

Tabela 9. Porównanie grupy kontrolnej z badaną pod względem chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia

Zmienna	Grupa kontrolna (2017-2018)	Grupa badana (2021-2022)	MD/RR (95% CI)	p	p'
Niewydolność oddechowa	336 (59,5)	312 (54,3)	0,91 (0,82;1,01)	0,086	0,042
NCPAP	282 (49,9)	254 (44,2)	0,89 (0,78;1,00)	0,060	0,026
NIV	65 (11,5)	37 (6,4)	0,56 (0,38;0,82)	0,004	0,002
MV	100 (17,7)	62 (10,8)	0,61 (0,45;0,82)	0,001	< 0,001
HFNC	31 (5,5)	48 (8,3)	1,52 (0,98;2,35)	0,074	0,070
Tlenoterapia bierna	59 (10,4)	62 (10,8)	1,03 (0,74;1,45)	0,928	0,844
NCPAP, dni, mediana (IQR)	2,00 (1,00;4,00)	2,00 (1,00;4,00)	0,00 (0,00;0,00) ²	0,657 ⁴	0,793
NIV, dni, mediana (IQR)	4,00 (1,00;9,00)	3,00 (2,00;6,00)	-1,00 (-2,00;1,00) ²	0,896 ⁴	0,119
MV, dni, mediana (IQR)	4,00 (2,00;7,00)	3,00 (1,00;4,00)	-1,00 (-2,00;0,00) ²	0,029⁴	0,515
HFNC, dni, mediana (IQR)	6,00 (3,00;15,50)	7,50 (3,00;24,25)	1,50 (-1,00;8,00) ²	0,144 ⁴	0,470
Tlenoterapia bierna, dni, mediana (IQR)	4,00 (1,00;17,50)	1,00 (1,00;5,75)	-3,00 (-4,00;0,00) ²	0,006⁴	0,871
Sepsa EOS	5 (0,9)	7 (1,2)	1,38 (0,44;4,31)	0,795	0,313
Sepsa EOS, dni, średnia ± SD	7,25 ± 4,27	9,29 ± 4,68	2,04 (-4,41;8,48) ¹	0,493 ³	-
Sepsa LOS	28 (5,0)	9 (1,6)	0,32 (0,15;0,66)	0,002	0,004
Sepsa LOS - doba życia, mediana (IQR)	12,50 (9,00;14,25)	16,00 (7,00;30,00)	3,50 (-5,00;17,00) ²	0,594 ⁴	-
Sepsa LOS - patogen					
E.Coli	3 (10,7)	2 (22,2)	-	0,005⁵	-
K.Pneumoniae	1 (3,6)	1 (11,1)			-
S.Agalactiae	1 (3,6)	5 (55,6)			-
S.epidermidis	9 (32,1)	1 (11,1)			-
E.faecalis	1 (3,6)	0 (0,0)			-
S.aureus	2 (7,1)	0 (0,0)			-
S.Capitis	5 (17,9)	0 (0,0)			-
S.Haemolyticus	6 (21,4)	0 (0,0)			-
Sepsa LOS – antybiotyki					
Ampicylina	0 (0,0)	5 (55,6)	-	< 0,001⁵	-
Meronem	6 (21,4)	3 (33,3)	1,56 (0,49;4,99)	0,657 ⁵	-
Tazocin	7 (25,0)	0 (0,0)	-	0,160 ⁵	-
Wankomycyna	25 (89,3)	2 (22,2)	0,25 (0,07;0,85)	< 0,001⁵	-
Gentamycyna	2 (7,1)	2 (22,2)	3,11 (0,51;19,02)	0,244 ⁵	-
Sepsa LOS - maksymalne CRP, mediana (IQR)	26,20 (12,38;54,65)	74,05 (26,70;122,75)	47,85 (-22,10;110,20) ²	0,251 ⁴	-
Sepsa LOS, dni, mediana (IQR)	10,00 (10,00;14,00)	9,50 (8,50;14,25)	-0,50 (-4,00;4,00) ²	0,472 ⁴	-
Wklucie centralne	229 (40,5)	126 (21,9)	0,54 (0,45;0,65)	< 0,001	< 0,001

ECC	214 (37,9)	62 (10,8)	0,28 (0,22;0,37)	< 0,001	< 0,001
UVC	31 (5,5)	82 (14,3)	2,60 (1,75;3,86)	< 0,001	< 0,001
UAC	1 (0,2)	25 (4,3)	24,57 (3,34;180,68)	< 0,001	0,974
ECC, dni, mediana (IQR)	10,00 (7,00;13,75)	6,00 (5,00;10,00)	-4,00 (-5,00;-2,00)	< 0,001⁴	< 0,001
UVC, dni, średnia ± SD	3,55 ± 1,73	5,73 ± 2,02	2,18 (1,37;3,00) ¹	< 0,001	< 0,001
UAC, dni, mediana (IQR)	1,00 (1,00;1,00)	5,00 (4,00;6,00)	4,00 (0,00;12,00) ²	0,120 ⁴	-
Karmienie parenteralne	282 (49,9)	242 (42,1)	0,84 (0,74;0,96)	0,010	0,007
Żywienie pozajelitowe	211 (37,3)	209 (36,3)	0,97 (0,84;1,13)	0,774	0,638
Glukoza iv	82 (14,5)	40 (7,0)	0,48 (0,33;0,69)	< 0,001	< 0,001
Żywienie pozajelitowe, dni, mediana (IQR)	7,00 (5,00;11,00)	5,00 (3,00;6,00)	-2,00 (-3,00;-2,00) ²	< 0,001⁴	< 0,001
Glukoza iv, dni, średnia ± SD	2,59 ± 1,72	2,35 ± 1,27	-0,24 (-0,84;0,37) ¹	0,444	0,220
Wymaz z odbytu	237 (41,9)	218 (37,9)	0,90 (0,78;1,04)	0,184	0,042
Wymaz z odbytu - dodatni	49 (8,7)	40 (7,0)	0,80 (0,54;1,20)	0,332	0,574
Wymaz z odbytu - patogeny					
K. Pneumoniae	35 (71,4)	19 (47,5)	-	0,010⁵	<i>Ref</i>
E.Coli	14 (28,6)	14 (35,0)			0,430
P.Aeruginosa	0 (0,0)	2 (5,0)			0,995
E.Cloacae	0 (0,0)	4 (10,0)			0,992
S.Aureus	0 (0,0)	1 (2,5)			0,996
Wymaz z oka	33 (5,8)	24 (4,2)	0,71 (0,43;1,19)	0,248	0,458
Wymaz z oka - dodatni	27 (4,8)	23 (4,0)	0,84 (0,49;1,44)	0,619	0,952
Wymaz z oka - patogeny					
E.cloacae	0 (0,0)	1 (4,3)	-	0,762 ⁵	<i>Ref</i>
E.Coli	4 (14,8)	5 (21,7)			0,999
K.aerogenes	0 (0,0)	1 (4,3)			> 0,999
K.Oxytoca	2 (7,4)	1 (4,3)			> 0,999
K.Pneumoniae	2 (7,4)	1 (4,3)			0,999
S.Aureus	6 (22,2)	8 (34,8)			0,999
S.epidermidis	3 (11,1)	4 (17,4)			0,999
S.Haemolitycius	1 (3,7)	1 (4,3)			-
S.viridans	1 (3,7)	1 (4,3)			0,998
E.faecalis	3 (11,1)	0 (0,0)			0,998
P.mirabilis	1 (3,7)	0 (0,0)			0,998
S.Capitis	2 (7,4)	0 (0,0)			-
S.mercescens	1 (3,7)	0 (0,0)			0,998
S.oralis	1 (3,7)	0 (0,0)			0,998
Oporny	15 (2,7)	13 (2,3)	0,85 (0,41;1,77)	0,812	0,663
Grzybica	2 (0,4)	6 (1,0)	2,95 (0,60;14,54)	0,287 ⁵	0,133
Grzybica - lek					
Flukonazol	1 (100,0)	2 (66,7)	-	> 0,999 ⁵	-
Nystatyna	0 (0,0)	1 (33,3)			-

Grzybica, dni					
Pokarm					
Naturalny	99 (18,2)	64 (11,4)	-	< 0,001	<i>Ref</i>
Naturalny wzmacniacz	157 (28,9)	115 (20,6)			0,826
Mleko modyfikowane	26 (4,8)	12 (2,1)			0,424
Mieszany*	262 (48,2)	368 (65,8)			0,002
Inna infekcja	58 (10,3)	27 (4,7)	0,46 (0,29;0,71)	0,001	0,002
Antybiotykoterapia	95 (16,8)	44 (7,7)	0,46 (0,32;0,64)	< 0,001	< 0,001
NEC	11 (1,9)	5 (0,9)	0,45 (0,16;1,28)	0,196	0,184
BPD	37 (6,5)	26 (4,5)	0,69 (0,42;1,12)	0,171	0,168
Powikłania OUN	64 (11,3)	45 (7,8)	0,69 (0,48;0,99)	0,056	0,055
IVH2	21 (3,7)	7 (1,2)	0,33 (0,14;0,76)	0,011	0,020
IVH1	30 (5,3)	21 (3,7)	0,69 (0,40;1,19)	0,226	0,302
IVH3	2 (0,4)	4 (0,7)	1,97 (0,36;10,69)	0,687	0,611
Wodogłowie	8 (1,4)	5 (0,9)	0,61 (0,20;1,87)	0,555	0,822
IVH4	2 (0,4)	5 (0,9)	2,46 (0,48;12,61)	0,452	0,787
PVL	1 (0,2)	4 (0,7)	3,93 (0,44;35,06)	0,374	0,713
Inne	0 (0,0)	2 (0,3)	-	0,500	0,970
Antybiotykoterapia empiryczna	248 (43,9)	140 (24,3)	0,55 (0,47;0,66)	< 0,001	< 0,001
PDA	46 (8,1)	30 (5,2)	0,64 (0,41;1,00)	0,063	0,062

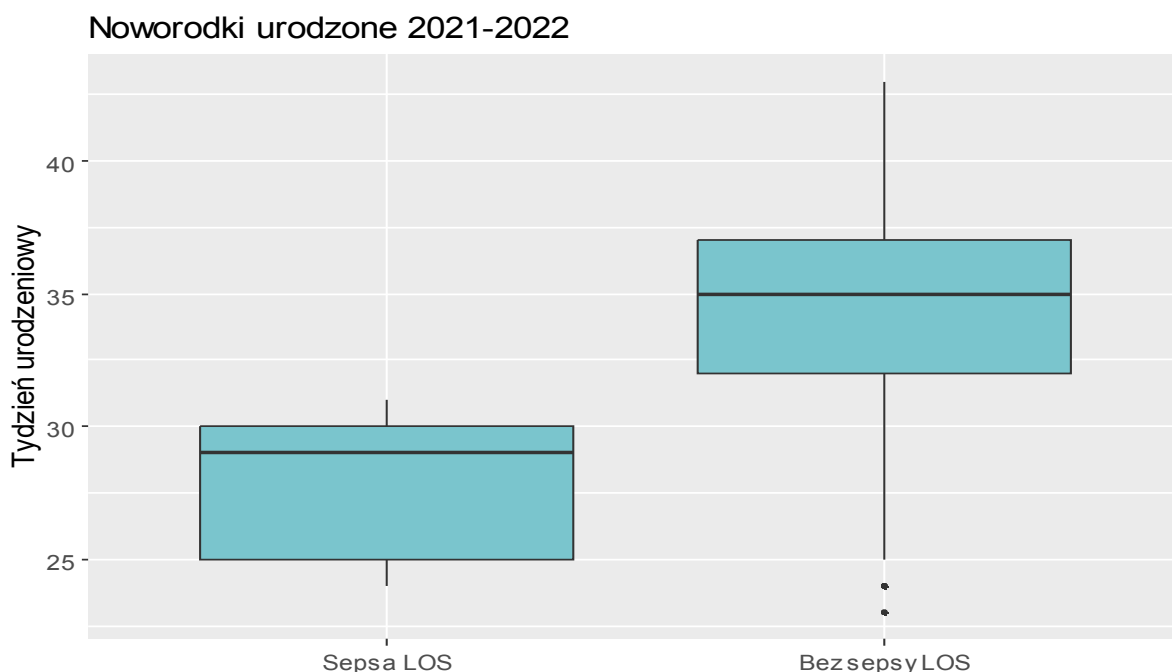
Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy, MD – różnica średnich¹ lub median² (grupa badana vs. grupa kontrolna), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta³, U Manna-Whitneya⁴, chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera⁵, w zależności od typu zmiennej i spełnienia założeń testów, wynik porównań między grupami przedstawiono w kolumnie p. Wyniki modeli regresji logistycznej dla grupy badanej (vs. grupa kontrolna) jako zmienna zależna przedstawiono w kolumnie p'. W każdym modelu regresji logistycznej zmienną niezależną był analizowany parametr, dodatkowo w każdym modelu włączone zostały kowarianty: rodzaj porodu, mnogość ciąży, występowanie PPRM, występowanie cukrzycy, występowanie konfliktu serologicznego, występowanie niedokrwistości oraz wynik w skali Apgar w pierwszej minucie życia.

*Naturalny + mleko modyfikowane.

Analiza czynników wpływających na ryzyko sepsy LOS – grupa badana

Następnie dla grupy badanej przeprowadzono analizę czynników, które mogły wpływać na ryzyko sepsy LOS. Z uwagi na liczbę obserwacji sepsy LOS w grupie badanej (n = 9), w celu identyfikacji czynników mogących wpływać na pojawienie się sepsy LOS, analiza polegała na porównaniu każdego z czynników między dziećmi z sepsą LOS, a dziećmi bez niej.

Wśród noworodków urodzonych w latach 2021-2022 grupa dzieci z sepsą LOS była istotnie różna od grupy bez sepsy LOS pod względem tygodnia urodzeniowego. Dzieci, u których pojawiła się sepsa LOS, urodziły się o 6,37 tygodnia wcześniej niż dzieci bez sepsy LOS, MD = -6,37, CI₉₅ [-8,75;-3,99], p < 0,001. Porównanie rozkładów tygodnia urodzeniowego dzieci z sepsą i bez niej w grupie badanej zostało przedstawione na rycinie 11.



Rycina 11. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w tygodniu urodzeniowym dla dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie badanej

Istotna różnica między dziećmi z sepsą LOS i bez sepsy LOS została również potwierdzona w zakresie mnogości ciąży ($p = 0,006$). W grupie z sepsą LOS odnotowano niższy odsetek ciąż pojedynczych (22,2%, $n = 2$ vs. 52,0% w grupie bez sepsy LOS) oraz niższy odsetek ciąż bliźniaczych 1K2O (11,1%, $n = 1$ vs. 22,7% w grupie bez sepsy LOS) i jednocześnie wyższe odsetki ciąż bliźniaczych 2K2O (22,2%, $n = 2$ vs. 17,5% w grupie bez sepsy LOS) i ciąż trojaczych (44,4%, $n = 4$ vs. 5,8% w grupie bez sepsy LOS). Istotnie różny okazał się być odsetek kobiet mających cukrzycę. W grupie dzieci z sepsą LOS był on 2x wyższy, RR = 2,25, CI₉₅ [1,23;4,10], $p = 0,049$. Również 2x wyższy okazał się być odsetek kobiet otrzymujących sterydoterapię prenatalną w grupie dzieci z sepsą LOS, RR = 2,58, CI₉₅ [1,99;3,34], $p = 0,001$. Odnotowano również istotne różnice w zakresie profilaktyki GBS ($p = 0,018$). W grupie z sepsą LOS obserwowano wyższy odsetek pełnej oraz niepełnej profilaktyki (11,1%, $n = 1$ vs. 6,3% w grupie bez sepsy LOS i 22,2%, $n = 2$ vs. 3,3% w grupie bez sepsy LOS, odpowiednio). W grupie z sepsą LOS nie było przypadków braku profilaktyki GBS, podczas gdy w grupie bez sepsy LOS brak profilaktyki miał miejsce w 6,5% przypadków. Wynik ujemny w kierunku GBS był rzadszy w grupie z sepsą LOS (33,3%, $n = 3$ vs. 69,0% w grupie bez sepsy LOS). W zakresie płci dziecka i pozostałych elementów opisujących historię choroby matki nie

odnotowano czynników mogących istotnie wpływać na pojawienie się sepsy LOS, tabela 10.

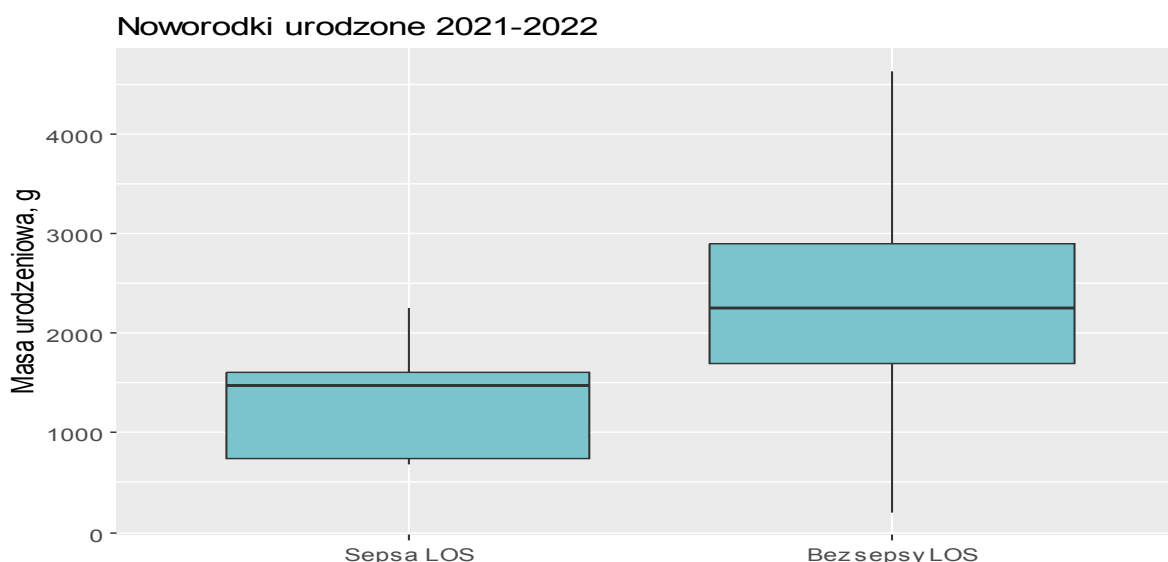
Tabela 10. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem płci oraz w zakresie historii choroby matki, grupa badana

Zmienna	Sepsa LOS (n = 9)	Brak sepsy LOS (n = 566)	MD/RR (95% CI)	p
Płeć dziecka				
Córka	2 (22,2)	241 (42,7)	-	0,314
Syn	7 (77,8)	324 (57,3)		
Ciąża				
1.	6 (66,7)	192 (34,2)	-	0,277
2.	2 (22,2)	193 (34,3)		
3.	0 (0,0)	89 (15,8)		
4. lub więcej	1 (11,1)	88 (15,7)		
Poród				
1.	7 (77,8)	255 (45,5)	-	0,145
2.	1 (11,1)	205 (36,6)		
3. lub więcej	1 (11,1)	100 (17,9)		
Rodzaj porodu				
Siłami natury	1 (11,1)	93 (16,8)	-	> 0,999
Cesarskie cięcie	8 (88,9)	457 (82,6)		
Próżnościąg	0 (0,0)	3 (0,5)		
Tydzień, średnia ± SD	27,89 ± 2,80	34,26 ± 3,62	-6,37 (-8,75;3,99) ¹	< 0,001 ³
Płyn owodniowy				
Czysty	8 (88,9)	468 (89,5)	-	0,397
Zielony	0 (0,0)	34 (6,5)		
Krwisty	1 (11,1)	21 (4,0)		
Mnogość				
Ciąża pojedyncza	2 (22,2)	268 (52,0)	-	0,006
Ciąża bliźniacza 1K1O	0 (0,0)	10 (1,9)		
Ciąża bliźniacza 1K2O	1 (11,1)	117 (22,7)		
Ciąża bliźniacza 2K2O	2 (22,2)	90 (17,5)		
Ciąża trojacza	4 (44,4)	30 (5,8)		
Liczba godzin, mediana (IQR)	0,00 (0,00;1,00)	0,00 (0,00;4,00)	0,00 (-1,00;0,00) ²	0,723 ⁴
Liczba godzin = 0	5 (55,6)	328 (58,0)	0,96 (0,53;1,73)	> 0,999
PROM	1 (11,1)	51 (9,0)	1,23 (0,19;7,97)	0,577
PPROM	3 (33,3)	132 (23,3)	1,43 (0,56;3,64)	0,445
Cukrzyca	5 (55,6)	140 (24,7)	2,25 (1,23;4,10)	0,049
Cukrzyca – typ				
GDMG1	4 (80,0)	94 (67,1)	-	> 0,999
GDMG2	1 (20,0)	35 (25,0)		

PGDM	0 (0,0)	10 (7,1)		
Brak OGGT w ciąży	0 (0,0)	1 (0,7)		
Sterydoterapia prenatalna	8 (88,9)	195 (34,5)	2,58 (1,99;3,34)	0,001
Sterydoterapia prenatalna				
Pełny kurs	5 (62,5)	117 (60,0)	-	0,408
Niepełny kurs	3 (37,5)	42 (21,5)		
Podwójny kurs	0 (0,0)	36 (18,5)		
GBS - profilaktyka				
Pełna	1 (11,1)	33 (6,3)		0,018
Niepełna	2 (22,2)	17 (3,3)		
Brak profilaktyki	0 (0,0)	34 (6,5)		
Brak wyniku	3 (33,3)	78 (14,9)		
Posiew ujemny	3 (33,3)	361 (69,0)		
Chorioamionitis	0 (0,0)	8 (1,4)	-	> 0,999
Inna antybiotykoterapia	2 (22,2)	58 (10,2)	2,17 (0,62;7,54)	0,240
Konflikt serologiczny	1 (11,1)	39 (6,9)	1,61 (0,25;10,49)	0,480
Niedoczynność tarczycy	2 (22,2)	140 (24,7)	0,90 (0,26;3,08)	> 0,999
Nadczynność tarczycy	0 (0,0)	1 (0,2)	-	> 0,999
PIH	1 (11,1)	48 (8,5)	1,31 (0,20;8,48)	0,554
Przewlekłe nadciśnienie	0 (0,0)	16 (2,8)	-	> 0,999
Stan przedrzucawkowy	0 (0,0)	21 (3,7)	-	> 0,999
Niedokrwistość	3 (33,3)	139 (24,6)	1,36 (0,53;3,46)	0,696
Leki immunosupresyjne	0 (0,0)	9 (1,6)	-	> 0,999

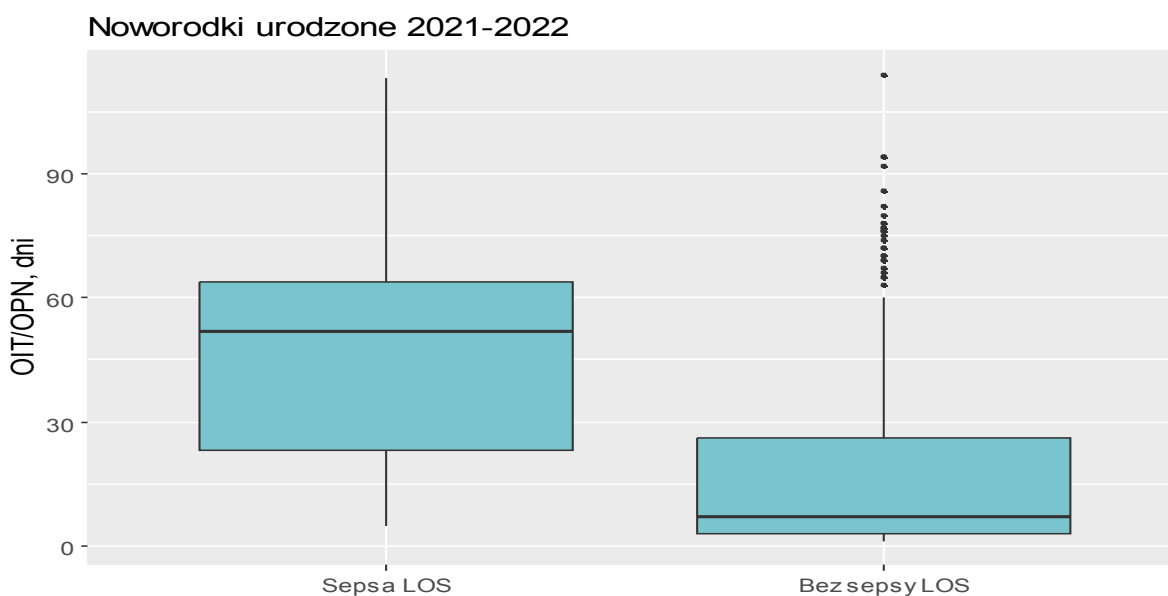
Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy, MD – różnica średnich¹ lub median² (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), RR – ryzyko względne (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta³, U Manna-Whitneya⁴ lub dokładnego testu Fishera, w zależności od typu zmiennej i spełnienia założeń testów

Następnie ustalono, że istotnymi czynnikami dla obecności sepsy LOS w grupie noworodków urodzonych po wprowadzeniu nowych procedur, był wynik w skali Apgar podany po pierwszej i trzeciej minucie życia ($p = 0,001$ i $p = 0,044$, odpowiednio) oraz masa urodzeniowa ($p = 0,001$). Masa urodzeniowa była o blisko 1,00 kg niższa w przypadku dzieci, u których w późniejszym czasie rozpoznano sepsę LOS, MD = -995,59, CI₉₅ [-1563,79;-427,38], $p = 0,001$. Porównanie rozkładów masy urodzeniowej w grupie z sepsą LOS i bez niej przedstawiono na rycinie 12.



Rycina 12. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę między masą urodzeniową dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie badanej

Ponadto, dzieci z sepsą LOS były hospitalizowane na oddziałach OIT/OPN o 45,00 dni dłużej niż dzieci bez sepsy LOS, MD = 45,00, CI₉₅ [6,00;55,00], p = 0,002. Porównanie czasu hospitalizacji w OIT/OPN w grupie z sepsą LOS i bez niej przedstawiono na rycinie 13.



Rycina 13. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w czasie spędzonym na OIT/OPN u dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie badanej

Wynik w skali Apgar podany w piątej i dziesiątej minucie życia nie były istotnie związane z występowaniem sepsy LOS (p = 0,717 i p = 0,266, odpowiednio). Różnica

w statusie między dziećmi z sepsą i bez sepsy nie była istotna statystycznie ($p = 0,098$), tabela 11.

Tabela 11. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana pod względem punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej i długości hospitalizacji, grupa badana

Zmienna	Sepsa LOS (n = 9)	Brak sepsy LOS (n = 566)	MD (95% CI)	p
Apgar 1 minuta				
0-3	2 (22,2)	36 (6,4)	-	0,001
4-7	6 (66,7)	148 (26,3)		
8-10	1 (11,1)	379 (67,3)		
Apgar 3 minuta				
0-3	1 (11,1)	16 (2,9)	-	0,044
4-7	5 (55,6)	160 (29,0)		
8-10	3 (33,3)	376 (68,1)		
Apgar 5 minuta				
0-3	0 (0,0)	6 (1,1)	-	0,717
4-7	2 (22,2)	108 (19,1)		
8-10	7 (77,8)	450 (79,8)		
Apgar 10 minuta				
0-3	0 (0,0)	6 (1,1)	-	0,266
4-7	2 (22,2)	49 (8,7)		
8-10	7 (77,8)	506 (90,2)		
Masa urodzeniowa, g, średnia \pm SD	1317,78 \pm 534,36	2313,37 \pm 864,79	-995,59 (-1563,79;-427,38)	0,001²
Rooming-in, dni, mediana (IQR)	0,00 (0,00;0,00)	2,00 (0,00;4,00)	-2,00 (-3,00;0,00) ¹	0,001³
Rooming-in (tylko > 0), dni, mediana (IQR)	-	3,00 (2,00;5,00)	-	-
OIT/OPN, dni, mediana (IQR)	52,00 (23,00;64,00)	7,00 (3,00;26,00)	45,00 (6,00;55,00) ¹	0,002³
Status				
Wypisany	6 (66,7)	474 (84,6)	-	0,098
Zmarł	1 (11,1)	15 (2,7)		
Inny szpital - przekazanie	2 (22,2)	71 (12,7)		

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy, MD – różnica średnich lub median¹ (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta², U Manna-Whitneya³ lub dokładnego testu Fishera, w zależności typu zmiennej i spełnienia założeń testów.

Dla grupy badanej przeprowadzono porównanie dzieci z sepsą LOS i bez sepsy LOS w zakresie przebytych chorób oraz stosowanych interwencji, co miało na celu identyfikację czynników skorelowanych z występowaniem sepsy LOS.

Odnotowano istotną różnicę w odsetku dzieci, u których pojawiła się niewydolność oddechowa, przy czym w grupie z sepsą LOS było to o 87% więcej niż w grupie bez sepsy LOS (w grupie z sepsą LOS było to 100,0% dzieci), RR = 1,87, CI₉₅ [1,73;2,02], p = 0,005. W grupie z sepsą LOS odnotowano istotnie wyższy odsetek dzieci, u których stosowano procedury NCPAP (RR = 2,05, CI₉₅ [1,59;2,62], p = 0,013) i MV (RR = 6,74, CI₉₅ [3,99;11,39], p < 0,001). Wkłucie centralne było wykonane 3x częściej u dzieci z sepsą LOS, RR = 3,07, CI₉₅ [2,52;5,43], p = 0,001.

W grupie z sepsą LOS odnotowano wyższe odsetki dzieci dla każdego rodzaju wkłucia centralnego (ECC: RR = 6,74, CI₉₅ [3,99;11,39], p < 0,001, UVC: RR = 3,23, CI₉₅ [1,51;6,89], p = 0,028 i UAC: RR = 11,98, CI₉₅ [5,16;27,81], p < 0,001). Ustalono również, że istniała istotna różnica w liczbie dni stosowania UAC i było to o 3,13 dni dłużej w przypadku dzieci z sepsą LOS, MD = 3,13, CI₉₅ [0,58;5,68], p = 0,018. Czas trwania żywienia pozajelitowego był istotnie dłuższy w przypadku dzieci z sepsą LOS w porównaniu do dzieci bez sepsy LOS, a różnica wynosiła 4,00 dni, MD = 4,00, CI₉₅ [2,00;18,00], p = 0,006.

Infekcję innego rodzaju niż infekcje opisane w danych rozpoznano 11x częściej u dzieci z sepsą LOS, RR = 10,94, CI₉₅ [4,76;25,16], p < 0,001. Antybiotykoterapia była stosowana 6x częściej u dzieci z sepsą LOS niż u pozostałych dzieci w grupie badanej, RR = 6,29, CI₉₅ [2,86;13,85], p = 0,003. Z kolei antybiotykoterapia empiryczna była stosowana 4x częściej u dzieci z sepsą LOS niż u pozostałych dzieci w grupie badanej, RR = 3,81, CI₉₅ [2,89;5,02], p < 0,001.

W przypadku pozostałych parametrów odnoszących się do chorób dzieci w grupie badanej oraz do stosowanych interwencji nie odnotowano różnic statystycznie istotnych, tabela 12.

Tabela 12. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia, grupa badana

Zmienna	Sepsa LOS (n = 9)	Brak sepsy LOS (n = 566)	MD/RR (95% CI)	p
Niewydolność oddechowa	9 (100,0)	303 (53,5)	1,87 (1,73;2,02)	0,005
NCPAP	8 (88,9)	246 (43,5)	2,05 (1,59;2,62)	0,013
NIV	2 (22,2)	35 (6,2)	3,59 (1,02;12,72)	0,109
MV	6 (66,7)	56 (9,9)	6,74 (3,99;11,39)	< 0,001
HFNC	2 (22,2)	46 (8,1)	2,73 (0,78;9,57)	0,169
Tlenoterapia bierna	1 (11,1)	61 (10,8)	1,03 (0,16;6,64)	> 0,999
NCPAP, dni, mediana (IQR)	4,00 (3,50;7,75)	2,00 (1,00;4,00)	2,00 (0,00;4,00) ²	0,059 ⁴
NIV, dni, mediana (IQR)	16,50 (12,25;20,75)	3,00 (2,00;5,50)	13,50 (-5,00;24,00) ²	0,072 ⁴
MV, dni, mediana (IQR)	12,00 (2,25;22,50)	3,00 (1,00;4,00)	9,00 (-1,00;19,00) ²	0,186 ⁴
HFNC, dni, mediana (IQR)	17,00 (14,50;19,50)	6,00 (3,00;24,75)	11,00 (-24,00;19,00) ²	0,569 ⁴
Tlenoterapia bierna, dni, mediana (IQR)	11,00 (11,00;11,00)	1,00 (1,00;5,00)	10,00 (-49,00;10,00) ²	0,216 ⁴
Sepsa EOS	0 (0,0)	7 (1,2)	-	> 0,999
Wklucie centralne	7 (77,8)	119 (21,0)	3,70 (2,52;5,43)	0,001
ECC	6 (66,7)	56 (9,9)	6,74 (3,99;11,39)	< 0,001
UVC	4 (44,4)	78 (13,8)	3,23 (1,51;6,89)	0,028
UAC	4 (44,4)	21 (3,7)	11,98 (5,16;27,81)	< 0,001
ECC, dni, mediana (IQR)	5,50 (4,25;9,75)	6,00 (5,00;10,00)	-0,50 (-4,00;5,00) ²	0,858 ⁴
UVC, dni, średnia ± SD	5,75 ± 2,36	5,73 ± 2,02	0,02 (-2,05;2,09) ¹	0,985 ³
UAC, dni, średnia ± SD	7,75 ± 3,77	4,62 ± 1,94	3,13 (0,58;5,68) ¹	0,018³
Karmienie parenteralne	5 (55,6)	237 (41,9)	1,33 (0,73;2,40)	0,503
Żywienie pozajelitowe	5 (55,6)	204 (36,0)	1,54 (0,85;2,79)	0,297
Glukoza iv	0 (0,0)	40 (7,1)	-	> 0,999
Żywienie pozajelitowe, dni, mediana (IQR)	9,00 (8,00;22,00)	5,00 (3,00;6,00)	4,00 (2,00;18,00) ²	0,006⁴
Glukoza iv, dni, średnia ± SD	-	-	-	-
Wymaz z odbytu	6 (66,7)	212 (37,5)	1,78 (1,11;2,86)	0,089

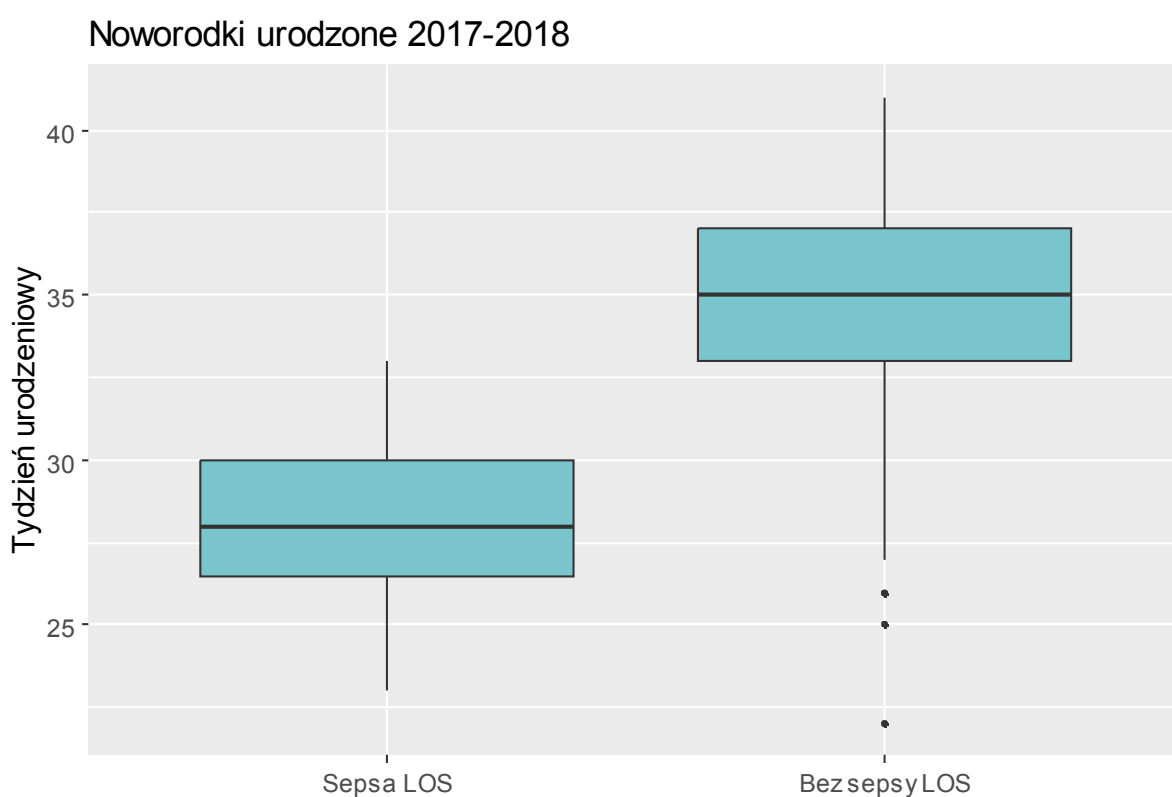
Wymaz z odbytu – dodatni	2 (22,2)	38 (6,7)	3,31 (0,94;11,67)	0,125
Wymaz z odbytu - patogeny				
Pneumoniae	1 (50,0)	18 (47,4)	-	0,154
E.Coli	0 (0,0)	14 (36,8)		
P.Aeruginosa	1 (50,0)	1 (2,6)		
E.Cloacae	0 (0,0)	4 (10,5)		
S.Aureus	0 (0,0)	1 (2,6)		
Wymaz z oka	0 (0,0)	24 (4,2)	-	> 0,999
Wymaz z oka - dodatni	0 (0,0)	23 (4,1)	-	> 0,999
Oporny	0 (0,0)	13 (2,3)	-	> 0,999
Grzybica	0 (0,0)	6 (1,1)	-	> 0,999
Grzybica - lek				
Flukonazol	0 (0,0)	2 (66,7)	-	> 0,999
Nystatyna	0 (0,0)	1 (33,3)		
Grzybica, dni				
Pokarm				
Naturalny	2 (22,2)	62 (11,3)	-	0,088
Naturalny i wzmacniacz	4 (44,4)	111 (20,2)		
Mleko modyfikowane	0 (0,0)	12 (2,2)		
Mieszany*	3 (33,3)	365 (66,4)		
Inna infekcja	4 (44,4)	23 (4,1)	10,94 (4,76;25,16)	< 0,001
Antybiotykoterapia	4 (44,4)	40 (7,1)	6,29 (2,86;13,85)	0,003
NEC	1 (11,1)	4 (0,7)	15,72 (1,94;127,12)	0,076
BPD	2 (22,2)	24 (4,2)	5,24 (1,45;18,91)	0,058
Powikłania OUN	2 (22,2)	43 (7,6)	2,93 (0,83;10,27)	0,152
IVH2	1 (11,1)	6 (1,1)	10,48 (1,40;78,38)	0,105
IVH1	1 (11,1)	20 (3,5)	3,14 (0,47;20,97)	0,286
IVH3	0 (0,0)	4 (0,7)	-	> 0,999
Wodogłowie	0 (0,0)	5 (0,9)	-	> 0,999
IVH4	0 (0,0)	5 (0,9)	-	> 0,999
PVL	0 (0,0)	4 (0,7)	-	> 0,999
Inne	0 (0,0)	2 (0,4)	-	> 0,999
Antybiotykoterapia empiryczna	8 (88,9)	132 (23,3)	3,81 (2,89;5,02)	< 0,001
PDA	1 (11,1)	29 (5,1)	2,17 (0,33;14,23)	0,385

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy, MD – różnica średnich¹ lub median² (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), RR – ryzyko względne (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta³, U Manna-Whitneya⁴ lub dokładnego testu Fishera, w zależności typu zmiennej i spełnienia założeń testów.

* Naturalny + mleko modyfikowane.

Analiza czynników wpływających na ryzyko sepsy LOS – grupa kontrolna

Następnie przeprowadzono analogiczną analizę czynników, które mogły wpływać na ryzyko sepsy LOS, w grupie kontrolnej. Wśród noworodków urodzonych w latach 2017-2018 grupa dzieci z sepsą LOS była istotnie różna od grupy bez sepsy LOS pod względem tygodnia urodzeniowego. Dzieci, u których pojawiła się sepsa LOS, urodziły się o 6,16 tygodnia wcześniej niż dzieci bez sepsy LOS, MD = -6,16, CI₉₅ [-7,40;-4,93], p < 0,001. Porównanie rozkładów tygodnia urodzeniowego dzieci z sepsą i bez niej w grupie badanej zostało przedstawione na rycinie 14.



Rycina 14. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę między masą urodzeniową dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie kontrolnej

Dwukrotnie wyższy okazał się być odsetek kobiet otrzymujących sterydoterapię prenatalną w grupie dzieci z sepsą LOS, RR = 2,48, CI₉₅ [2,09;2,95], p < 0,001. Odnotowano również istotne różnice w zakresie występowania konfliktu serologicznego (p = 0,038), który nie występował w przypadku dzieci z sepsą LOS, a w grupie bez sepsy LOS jego odsetek wynosił 13,4%. W zakresie płci dziecka i pozostałych elementów

opisujących historię choroby matki nie odnotowano czynników mogących istotnie wpływać na pojawienie się sepsy LOS, tabela 13.

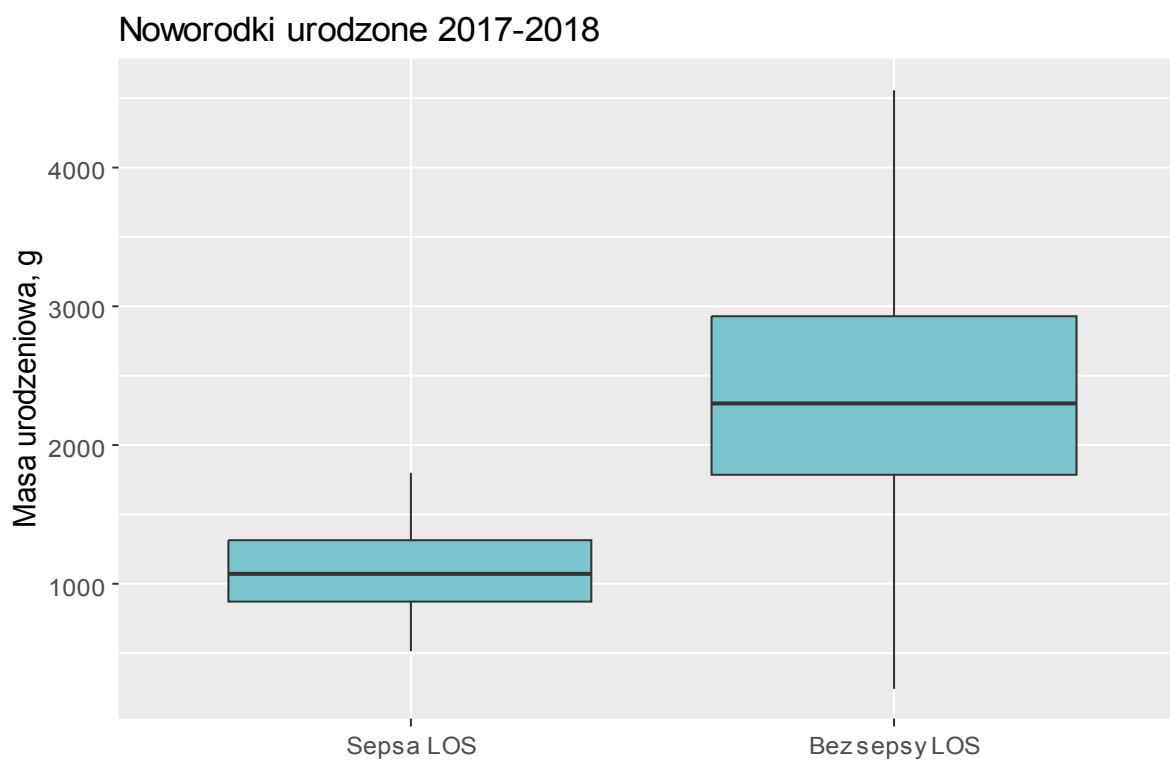
Tabela 13. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem płci oraz w zakresie historii choroby matki, grupa kontrolna

Zmienna	Sepsa LOS (n = 28)	Brak sepsy LOS (n = 537)	MD/RR (95% CI)	P
Płeć dziecka				
Córka	13 (46,4)	250 (47,2)	-	> 0,999 ⁵
Syn	15 (53,6)	280 (52,8)		
Ciąża				
1.	14 (50,0)	223 (41,8)	-	0,810
2.	9 (32,1)	170 (31,8)		
3.	3 (10,7)	71 (13,3)		
4. lub więcej	2 (7,1)	70 (13,1)		
Poród				
1.	20 (71,4)	277 (51,9)	-	0,126 ⁵
2.	5 (17,9)	174 (32,6)		
3. lub więcej	3 (10,7)	83 (15,5)		
Rodzaj porodu				
Siłami natury	5 (21,7)	105 (20,7)	-	0,792 ⁵
Cesarskie cięcie	18 (78,3)	392 (77,3)		
Próżnościąg	0 (0,0)	10 (2,0)		
Tydzień, średnia ± SD	28,26 ± 2,65	34,42 ± 3,20	-6,16 (-7,40;-4,93) ¹	< 0,001 ³
Płyn owodniowy				
Czysty	21 (91,3)	424 (90,2)	-	> 0,999
Zielony	1 (4,3)	25 (5,3)		
Krwisty	1 (4,3)	21 (4,5)		
Mnogość				
Ciąża pojedyncza	11 (52,4)	293 (62,7)	-	0,399
Ciąża bliźniacza 1K1O	0 (0,0)	8 (1,7)		
Ciąża bliźniacza 1K2O	3 (14,3)	78 (16,7)		
Ciąża bliźniacza 2K2O	4 (19,0)	61 (13,1)		
Ciąża trojacza	3 (14,3)	27 (5,8)		
Liczba godzin, mediana (IQR)	0,00 (0,00;2,00)	0,00 (0,00;5,00)	0,00 (0,00;0,00) ²	0,321 ⁴
Liczba godzin = 0	19 (67,9)	275 (51,2)	1,33 (1,01;1,73)	0,127 ⁵
PROM	3 (10,7)	57 (10,6)	1,01 (0,34;3,02)	> 0,999
PPROM	7 (25,0)	164 (30,5)	0,82 (0,43;1,57)	0,681 ⁵
Cukrzyca	7 (25,0)	104 (19,4)	1,29 (0,66;2,51)	0,626 ⁵
Cukrzyca – typ				
GDMG1	5 (71,4)	74 (71,2)	-	0,111
GDMG2	1 (14,3)	23 (22,1)		
PGDM	0 (0,0)	7 (6,7)		

Brak OGGT w ciąży	1 (14,3)	0 (0,0)		
Sterydoterapia prenatalna	25 (89,3)	193 (35,9)	2,48 (2,09;2,95)	< 0,001 ⁵
Sterydoterapia prenatalna				
Pełny kurs	22 (88,0)	170 (88,1)	-	0,877
Niepełny kurs	2 (8,0)	17 (8,8)		
Podwójny kurs	1 (4,0)	6 (3,1)		
GBS - profilaktyka				
Pełna	0 (0,0)	24 (4,8)	-	0,090
Niepełna	0 (0,0)	24 (4,8)		
Brak profilaktyki	0 (0,0)	51 (10,2)		
Brak wyniku	12 (52,2)	136 (27,3)		
Posiew ujemny	11 (47,8)	263 (52,8)		
Chorioamionitis	0 (0,0)	11 (2,0)	-	> 0,999
Inna antybiotykoterapia	7 (25,0)	64 (11,9)	2,10 (1,06;4,15)	0,070
Konflikt serologiczny	0 (0,0)	72 (13,4)	-	0,038
Niedoczynność tarczycy	4 (14,3)	134 (25,0)	0,57 (0,23;1,44)	0,291 ⁵
Nadczynność tarczycy	0 (0,0)	6 (1,1)	-	> 0,999
PIH	5 (17,9)	57 (10,6)	1,68 (0,73;3,86)	0,218
Przewlekłe nadciśnienie	1 (3,6)	9 (1,7)	2,13 (0,28;16,24)	0,401
Stan przedrzucawkowy	2 (7,1)	15 (2,8)	2,56 (0,61;10,64)	0,204
Niedokrwistość	6 (21,4)	72 (13,4)	1,60 (0,76;3,35)	0,256
Leki immunosupresyjne	0 (0,0)	14 (2,6)	-	> 0,999

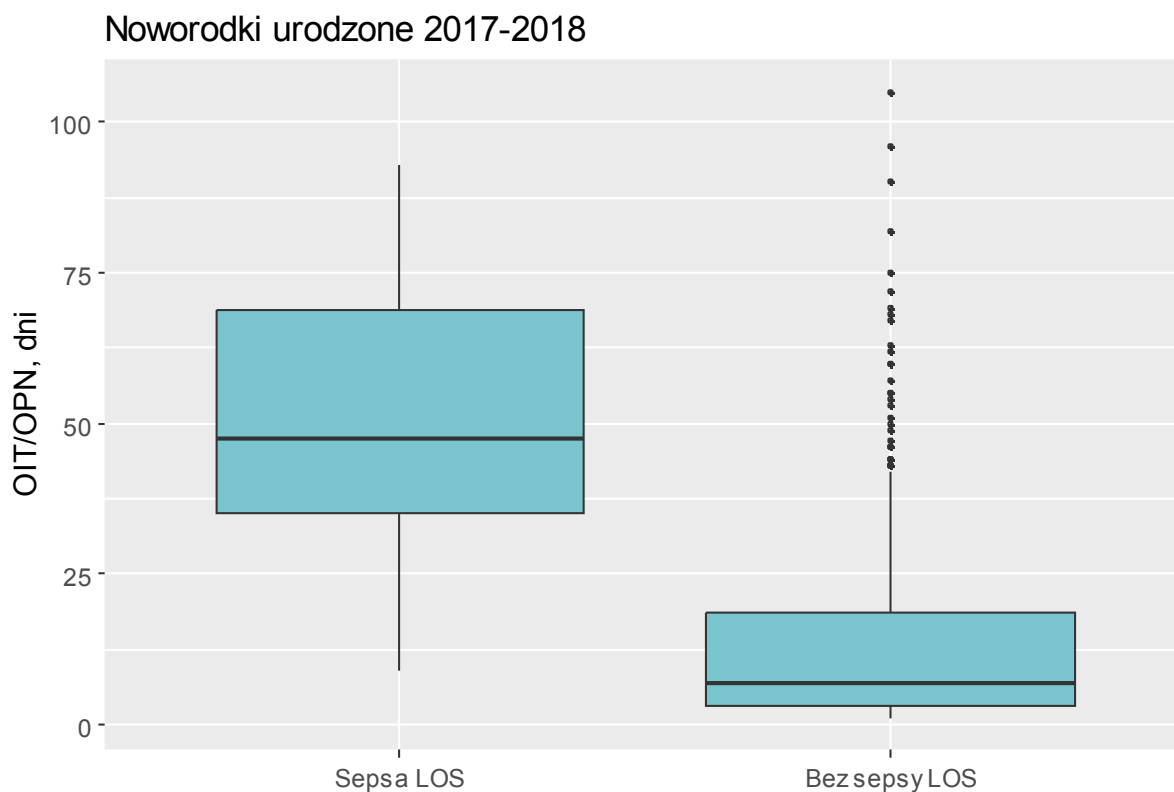
Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy, MD – różnica średnich¹ lub median² (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), RR – ryzyko względne (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta³, U Manna-Whitneya⁴ lub dokładnego testu Fishera, w zależności od typu zmiennej i spełnienia założeń testów.

Następnie ustalono, że istotnymi czynnikami dla obecności sepsy LOS w grupie noworodków urodzonych przed wprowadzeniem nowych procedur był wynik w skali Apgar podany po pierwszej, trzeciej, piątej i dziesiątej minucie życia ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,012$ i $p = 0,021$, odpowiednio) oraz masa urodzeniowa ($p < 0,001$). Masa urodzeniowa była o ponad 1,00 kg niższa w przypadku dzieci, u których w późniejszym czasie rozpoznano sepsę LOS, MD = -1249,85, CI₉₅ [-1390,94;-1108,75], $p < 0,001$. Porównanie rozkładów masy urodzeniowej w grupie z sepsą LOS i bez niej przedstawiono na rycinie 15.



Rycina 15. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w masie urodzeniowej u dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie kontrolnej

Ponadto, dzieci z sepsą LOS były hospitalizowane na oddziałach OIT/OPN o 40,50 dni dłużej niż dzieci bez sepsy LOS, MD = 40,50, CI₉₅ [31,00;44,00], $p < 0,001$. Porównanie rozkładów czasu hospitalizacji na OIT/OPN w grupie z sepsą LOS i bez niej przedstawiono na rycinie 16.



Rycina 16. Wykres typu boxplot przedstawiający różnicę w czasie spędzonym na OIT/OPN u dzieci z sepsą LOS i bez niej, w grupie kontrolnej

Status pacjenta był istotnie różny w grupie z sepsą LOS i bez sepsy LOS ($p < 0,001$). W grupie z sepsą LOS odnotowano niższy odsetek dzieci wypisanych ze szpitala (59,3% vs. 88,4% w grupie bez sepsy LOS), więcej dzieci, które zmarły (7,4%, $n = 2$ vs. 3,2% w grupie bez sepsy LOS) oraz więcej dzieci, przeniesionych do innego szpitala (33,3%, $n = 9$ vs. 8,3% w grupie bez sepsy LOS), tabela 14.

Tabela 14. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana pod względem punktacji w skali Apgar, masy urodzeniowej oraz długości hospitalizacji, grupa kontrolna

Zmienna	Sepsa LOS (n = 28)	Brak sepsy LOS (n = 537)	MD (95% CI)	p
Apgar 1				
0-3	2 (7,1)	19 (3,6)	-	< 0,001 ⁴
4-7	20 (71,4)	153 (28,9)		
8-10	6 (21,4)	358 (67,5)		
Apgar 3				
0-3	0 (0,0)	2 (0,4)	-	0,002
4-7	10 (62,5)	97 (21,5)		
8-10	6 (37,5)	352 (78,0)		
Apgar 5				
0-3	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,012
4-7	7 (36,8)	64 (13,6)		
8-10	12 (63,2)	408 (86,4)		
Apgar 10				
0-3	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,021
4-7	5 (29,4)	44 (9,4)		
8-10	12 (70,6)	426 (90,6)		
Masa urodzeniowa, g, średnia ± SD	1103,57 ± 322,98	2353,42 ± 796,45	-1249,85 (-1390,94;-1108,75)	< 0,001 ²
Rooming-in, dni, mediana (IQR)	0,00 (0,00;0,00)	3,00 (0,00;5,00)	-3,00 (-4,00;-1,00) ¹	< 0,001 ³
Rooming-in (tylko > 0), dni, mediana (IQR)	10,00 (10,00;10,00)	4,00 (3,00;7,00)	6,00* ¹	-
OIT/OPN, dni, mediana (IQR)	47,50 (35,00;68,75)	7,00 (3,00;18,75)	40,50 (31,00;44,00) ¹	< 0,001 ³
Status				
Wypisany	16 (59,3)	467 (88,4)	-	< 0,001
Zmarł	2 (7,4)	17 (3,2)		
Inny szpital - przekazanie	9 (33,3)	44 (8,3)		

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR – przedział międzykwartylowy, MD – różnica średnich lub median¹ (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Welcha², U Manna-Whitneya³, chi-kwadrat Pearsona⁴ lub dokładnego testu Fishera, w zależności typu zmiennej i spełnienia założeń testów.

* Brak przedziału ufności z uwagi na liczebność w systemie *rooming-in* > 0 dni w grupie z sepsą LOS (n = 1).

Dla grupy kontrolnej przeprowadzono następnie porównanie dzieci z sepsą LOS i bez sepsy LOS, w zakresie przebytych chorób oraz stosowanych interwencji, co miało na celu

identyfikację czynników skorelowanych z występowaniem sepsy LOS w omawianej grupie.

Odnotowano istotną różnicę w odsetku dzieci, u których pojawiła się niewydolność oddechowa, przy czym w grupie z sepsą LOS było to o 68% więcej niż w grupie bez sepsy LOS, RR = 1,68, CI₉₅ [1,51;1,86], p < 0,001. W grupie z sepsą LOS odnotowano istotnie wyższy odsetek dzieci, u których stosowano procedury: NCPAP (RR = 1,78, CI₉₅ [1,50;2,13], p < 0,001), NIV (RR = 3,08, CI₉₅ [1,70;5,57], p = 0,002), MV (RR = 4,50, CI₉₅ [3,25;6,22], p < 0,001), HFNC (RR = 5,59, CI₉₅ [2,64;11,86], p < 0,001) i tlenoterapia bierna (RR = 3,91, CI₉₅ [2,23;6,88], p < 0,001). Ustalono również, że dla wszystkich stosowanych procedur z wyjątkiem HFNC czas ich stosowania był istotnie dłuższy u dzieci z sepsą LOS (NCPAP: MD = 4,50, CI₉₅ [1,00;6,00], p < 0,001, NIV: MD = 6,00, CI₉₅ [1,00;8,00], p = 0,011, MV: MD = 8,00, CI₉₅ [1,00;11,00], p = 0,006 i tlenoterapia bierna: MD = 17,50, CI₉₅ [2,00;21,00], p = 0,007).

Wklucie centralne było zastosowane niemal 3x częściej u dzieci z sepsą LOS, RR = 2,67, CI₉₅ [2,39;2,98], p < 0,001. W grupie z sepsą LOS odnotowano wyższe odsetki użycia wkłucia centralnego ECC (RR = 2,89, CI₉₅ [2,57;3,24], p < 0,001) i UVC (RR = 3,69, CI₉₅ [1,53;8,88], p = 0,014). Ustalono również, że istniała istotna różnica w liczbie dni stosowania ECC i było to o 11,00 dni dłużej w przypadku dzieci z sepsą LOS, MD = 11,00, CI₉₅ [8,00;13,00], p < 0,001. Żywienie pozajelitowe było stosowane o 68% częściej w grupie z sepsą LOS, RR = 1,68, CI₉₅ [1,22;2,31], p = 0,015. Odsetek dzieci, którym podawano glukozę iv był różny między grupą z sepsą LOS i bez niej (p = 0,023), przy czym w grupie z sepsą LOS nie było dzieci, którym podawano glukozę iv, a w grupie bez sepsy LOS było ich 15,3%. Czas trwania żywienia pozajelitowego był istotnie dłuższy w przypadku dzieci z sepsą LOS w porównaniu do dzieci bez sepsy LOS, a różnica wynosiła 14,00 dni, MD = 14,00, CI₉₅ [11,00;17,00], p < 0,001.

Wymaz z odbytu miał miejsce prawie 3x częściej u dzieci w grupie z sepsą LOS, niż w grupie bez sepsy LOS, RR = 2,57, CI₉₅ [2,31;2,86], p < 0,001, przy czym obecność patogenu alarmowego została potwierdzona prawie 4 razy częściej u dzieci z sepsą LOS, RR = 3,74, CI₉₅ [1,94;7,21], p = 0,001.

Występowała istotna różnica między grupami w występowaniu grzybicy ($p = 0,002$), przy czym w grupie z sepsą LOS była to dwójka dzieci, a w grupie bez sepsy nie było nikogo z rozpoznaną grzybicą.

Odnotowano istotną różnicę w zakresie sposobu karmienia ($p < 0,001$). W grupie z sepsą LOS wyższy był odsetek dzieci karmionych naturalnie ze wzmacniaczem pokarmu (74,1% vs. 26,5% w grupie bez sepsy LOS) oraz dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym (7,4%, $n = 2$ vs. 4,6% w grupie bez sepsy LOS). Z kolei w grupie z sepsą LOS niższy był odsetek dzieci karmionych naturalnie (7,4%, $n = 2$ vs. 18,8% w grupie bez sepsy LOS) oraz dzieci karmionych sposobem mieszanym (11,1%, $n = 3$ vs. 50,1% w grupie bez sepsy LOS).

Infekcję innego rodzaju niż infekcje opisane w użytych danych rozpoznano 9 razy częściej u dzieci z sepsą LOS, $RR = 9,34$, $CI_{95} [6,29;13,87]$, $p < 0,001$. Antybiotykoterapia była stosowana u dzieci z sepsą LOS 5 razy częściej niż u pozostałych dzieci w grupie badanej, $RR = 5,44$, $CI_{95} [4,03;7,35]$, $p < 0,001$. Antybiotykoterapia empiryczna była stosowana 2 razy częściej u dzieci z sepsą LOS niż u pozostałych dzieci w grupie badanej, $RR = 2,15$, $CI_{95} [1,83;2,53]$, $p < 0,001$.

NEC, BPD i PDA pojawiły się 7x, 10x i 5x częściej u dzieci z sepsą LOS niż u dzieci bez sepsy LOS, odpowiednio ($RR = 7,19$, $CI_{95} [2,02;25,64]$, $p = 0,014$, $RR = 10,39$, $CI_{95} [5,95;18,15]$, $p < 0,001$ i $RR = 5,33$, $CI_{95} [2,96;9,60]$, $p < 0,001$, odpowiednio). W przypadku pozostałych parametrów odnoszących się do chorób dzieci w grupie kontrolnej oraz do stosowanych interwencji nie odnotowano różnic statystycznie istotnych, tabela 15.

Tabela 15. Porównanie dzieci mających sepsę LOS z dziećmi, u których sepsa LOS nie została zdiagnozowana, pod względem chorób przebytych przez dziecko oraz zastosowanego leczenia, grupa kontrolna

Zmienna	Sepsa LOS (n = 28)	Brak sepsy LOS (n = 537)	MD/RR (95% CI)	p
Niewydolność oddechowa	27 (96,4)	309 (57,5)	1,68 (1,51;1,86)	< 0,001 ⁵
NCPAP	24 (85,7)	258 (48,0)	1,78 (1,50;2,13)	< 0,001 ⁵
NIV	9 (32,1)	56 (10,4)	3,08 (1,70;5,57)	0,002
MV	19 (67,9)	81 (15,1)	4,50 (3,25;6,22)	< 0,001 ⁵
HFNC	7 (25,0)	24 (4,5)	5,59 (2,64;11,86)	< 0,001
Tlenoterapia bierna	10 (35,7)	49 (9,1)	3,91 (2,23;6,88)	< 0,001
NCPAP, dni, mediana (IQR)	6,50 (2,00;11,25)	2,00 (1,00;4,00)	4,50 (1,00;6,00) ²	< 0,001 ⁴
NIV, dni, mediana (IQR)	9,00 (6,00;10,00)	3,00 (1,00;7,00)	6,00 (1,00;8,00) ²	0,011⁴
MV, dni, mediana (IQR)	11,00 (3,50;19,00)	3,00 (2,00;6,00)	8,00 (1,00;11,00) ²	0,006⁴
HFNC, dni, mediana (IQR)	10,00 (5,00;20,00)	5,50 (2,75;12,50)	4,50 (-2,00;13,00) ²	0,245 ⁴
Tlenoterapia bierna, dni, mediana (IQR)	20,50 (7,75;27,00)	3,00 (1,00;14,00)	17,50 (2,00;21,00) ²	0,007⁴
Sepsa EOS	0 (0,0)	5 (0,9)	-	> 0,999
Wklucie centralne	28 (100,0)	201 (37,4)	2,67 (2,39;2,98)	< 0,001 ⁵
ECC	28 (100,0)	186 (34,6)	2,89 (2,57;3,24)	< 0,001 ⁵
UVC	5 (17,9)	26 (4,8)	3,69 (1,53;8,88)	0,014
UAC	0 (0,0)	1 (0,2)	-	> 0,999
ECC, dni, mediana (IQR)	20,00 (15,75;26,25)	9,00 (7,00;12,00)	11,00 (8,00;13,00) ²	< 0,001 ⁴
UVC, dni, średnia ± SD	4,60 ± 2,07	3,35 ± 1,62	1,25 (-0,44;2,94)	0,140 ³
UAC, dni, średnia ± SD				
Karmienie parenteralne	17 (60,7)	265 (49,3)	1,23 (0,90;1,68)	0,328 ⁵
Żywienie pozajelitowe	17 (60,7)	194 (36,1)	1,68 (1,22;2,31)	0,015⁵
Glukoza iv	0 (0,0)	82 (15,3)	-	0,023
Żywienie pozajelitowe, dni, mediana (IQR)	21,00 (17,00;24,00)	7,00 (4,25;10,00)	14,00 (11,00;17,00) ²	< 0,001 ⁴
Wymaz z odbytu	28 (100,0)	209 (38,9)	2,57 (2,31;2,86)	< 0,001 ⁵

Wymaz z odbytu – dodatni	8 (28,6)	41 (7,6)	3,74 (1,94;7,21)	0,001
Wymaz z odbytu - patogeny				
Pneumoniae	6 (75,0)	29 (70,7)	-	> 0,999
E.Coli	2 (25,0)	12 (29,3)		
Wymaz z oka	3 (10,7)	30 (5,6)	1,92 (0,62;5,90)	0,220
Wymaz z oka - dodatni	3 (10,7)	24 (4,5)	2,40 (0,77;7,48)	0,143
Oporny	1 (3,6)	14 (2,6)	1,37 (0,19;10,05)	0,538
Grzybica	2 (7,1)	0 (0,0)	-	0,002
Pokarm				
Naturalny	2 (7,4)	97 (18,8)	-	< 0,001 ⁵
Naturalny i wzmacniacz	20 (74,1)	137 (26,5)		
Mleko modyfikowane	2 (7,4)	24 (4,6)		
Mieszany*	3 (11,1)	259 (50,1)		
Inna infekcja	19 (67,9)	39 (7,3)	9,34 (6,29;13,87)	< 0,001
Antybiotykoterapia	21 (75,0)	74 (13,8)	5,44 (4,03;7,35)	< 0,001 ⁵
NEC	3 (10,7)	8 (1,5)	7,19 (2,02;25,64)	0,014
BPD	13 (46,4)	24 (4,5)	10,39 (5,95;18,15)	< 0,001
Powikłania OUN	11 (39,3)	53 (9,9)	3,98 (2,35;6,74)	< 0,001
IVH2	5 (17,9)	16 (3,0)	5,99 (2,37;15,18)	0,002
IVH1	5 (17,9)	25 (4,7)	3,84 (1,59;9,26)	0,012
IVH3	0 (0,0)	2 (0,4)	-	> 0,999
Wodogłowie	1 (3,6)	7 (1,3)	2,74 (0,35;21,51)	0,336
IVH4	0 (0,0)	2 (0,4)	-	> 0,999
PVL	0 (0,0)	1 (0,2)	-	> 0,999
Antybiotykoterapia empiryczna	25 (89,3)	223 (41,5)	2,15 (1,83;2,53)	< 0,001 ⁵
PDA	10 (35,7)	36 (6,7)	5,33 (2,96;9,60)	< 0,001

Adnotacja: SD – odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy, MD – różnica średnich¹ lub median² (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), RR – ryzyko względne (sepsa LOS vs. brak sepsy LOS), CI – przedział ufności. Grupy porównano za pomocą testu t-Studenta³, U Manna-Whitneya⁴, chi-kwadrat Pearsona⁵ lub dokładnego testu Fishera, w zależności od typu zmiennej i spełnienia założeń testów.

* Naturalny + mleko modyfikowane.

Zestawienie czynników istotnie związanych z występowaniem sepsy LOS w grupie badanej i kontrolnej

W celu zrozumienia, w jaki sposób wprowadzenie nowych procedur mogło zmienić czynniki wpływające na występowanie sepsy LOS, zestawiono takie czynniki, które różnicowały dzieci z sepsą LOS w grupie badanej i kontrolnej (na podstawie tabel 10-15). Odnotowano, że czynnikami, które w obu grupach wpływały istotnie na występowanie sepsy LOS lub były z jej występowaniem istotnie związane, były:

- urodzeniowy tydzień ciąży
- stosowanie sterydoterapii prenatalnej
- wynik w skali Apgar w pierwszej minucie życia
- wynik w Apgar w trzeciej minucie życia
- masa urodzeniowa (g)
- czas spędzony na OIT/OPN (dni)
- występowanie niewydolności oddechowej
- stosowanie NCPAP
- stosowanie MV
- stosowanie wkłucia centralnego (ECC i UVC)
- czas stosowania żywienia pozajelitowego
- przebycie innej infekcji w trakcie hospitalizacji
- antybiotykoterapia
- antybiotykoterapia empiryczna

Analiza ROC

Przeprowadzono dwie analizy ROC (ang. *receiver operating characteristic*), których celem były:

- weryfikacja czy długość pobytu mogła być istotnym predyktorem kolonizacji patogenem alarmowym i, jeśli tak, to jaki był optymalny punkt odcięcia, który w najlepszy możliwy sposób determinował kolonizację patogenami alarmowymi oraz jaka była jego jakość predykcyjna,

- weryfikacja czy urodzeniowy tydzień ciąży mógł być istotnym predyktorem wystąpienia sepsy LOS i, jeśli tak, to jaki był optymalny punkt odcięcia, który w najlepszy możliwy sposób determinował wystąpienie sepsy LOS oraz jaka była jego jakość predykcyjna.

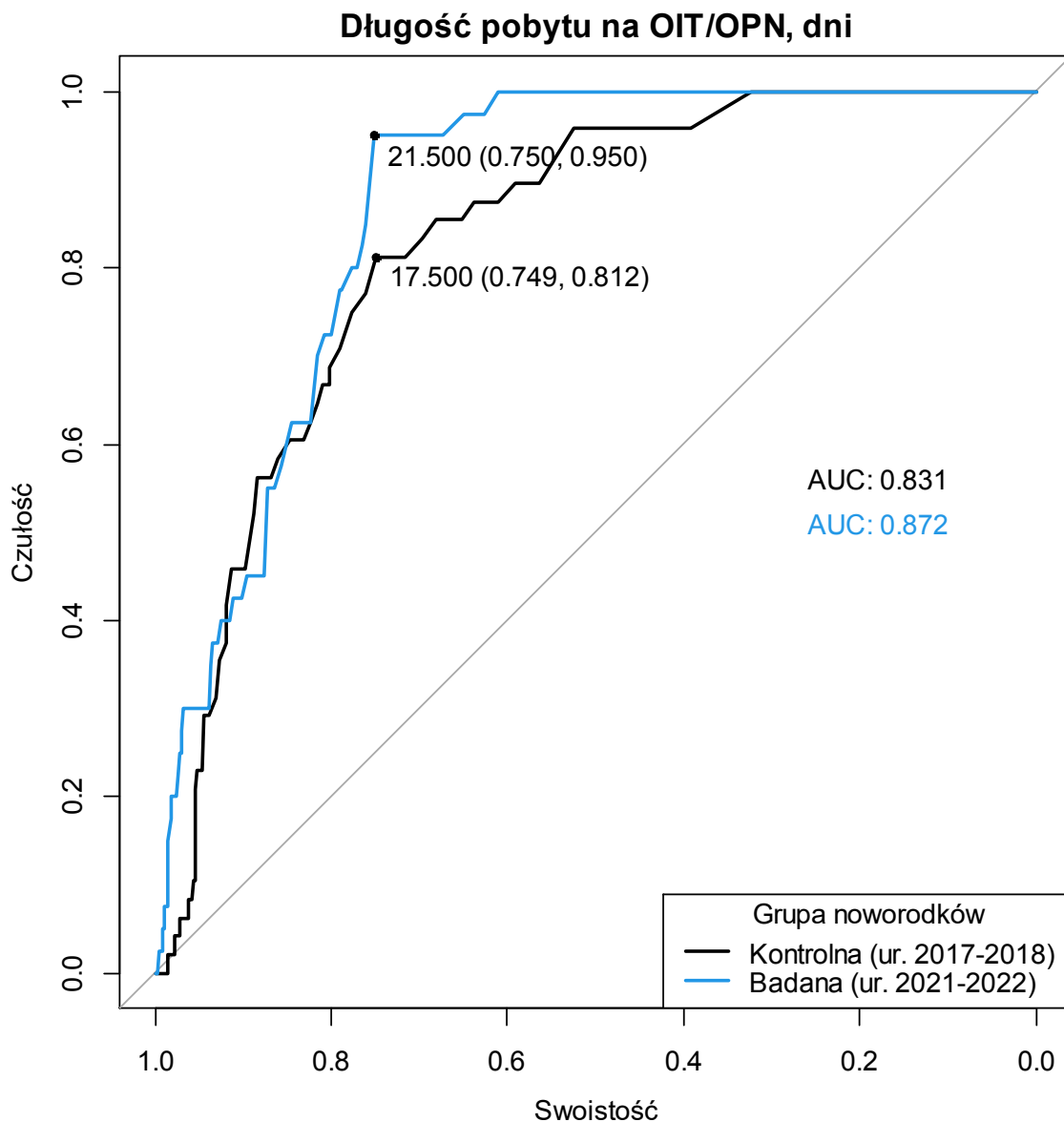
Obie analizy ROC zostały przeprowadzone w grupie badanej i kontrolnej tak, aby istniała możliwość zestawienia wyników dla obu grup i wnioskowania o możliwym wpływie zastosowanych procedur na analizowane obszary.

Analiza badająca możliwości prognostyczne długości pobytu w zakresie kolonizacji patogenem alarmowym wykazała, że istotnym punktem odcięcia w grupie noworodków urodzonych w latach 2017-2018 było 17,50 dni, co oznaczało, że przekroczenie długości pobytu powyżej tego progu wiązało się istotnie z kolonizacją patogenem alarmowym, przy czym czułość tej prognozy wynosiła 81%, a swoistość 75%. Tzw. pole pod krzywą, które świadczyło o jakości prognostycznej długości pobytu, wynosiło 0,831 (95% CI: 0,781;0,880), co dawało dobrą jakość prognostyczną. Z kolei w grupie noworodków urodzonym w latach 2021-2022 istotnym punktem odcięcia było 21,50 dni, co oznaczało, że przekroczenie długości pobytu powyżej tego progu wiązało się istotnie z kolonizacją patogenem alarmowym, przy czym czułość tej prognozy wynosiła 95%, a swoistość 75%. Tzw. pole pod krzywą, które świadczyło o jakości prognostycznej długości pobytu, wynosiło 0,872 (95% CI: 0,835;0,909), co dawało bardzo dobrą jakość prognostyczną, tabela 16. Odpowiadające analizie krzywe ROC zostały przedstawione na rycinie 17.

Tabela 16. Wyniki analizy ROC weryfikującej możliwość wykorzystania długości pobytu w celu oceny szansy na kolonizację patogenami alarmowymi, w obu grupach noworodków

Grupa	n	Opt. punkt odcięcia	AUC (95% CI)	Cz.	Sw.	Dok.	PPV	NPV	p
Kontrolna	562	17,50	0,831 (0,781;0,880)	0,81	0,75	0,75	0,23	0,98	< 0,001
Badana	573	21,50	0,872 (0,835;0,909)	0,95	0,75	0,76	0,22	1,00	< 0,001

Adnotacja: AUC – pole pod krzywą (ang. *area under curve*), CI – przedział ufności, Cz. – czułość, Sw. – swoistość, Dok. – dokładność, PPV – dodatnia wartość predykcyjna (ang. *positive predictive value*), NPV – ujemna wartość predykcyjna (ang. *negative predictive value*).



Rycina 17. Krzywe ROC dla predykcji kolonizacji patogenem alarmowym przy użyciu długości pobytu na OIT/OPN, w obu grupach noworodków

Im wyżej położona krzywa ROC (większe pole AUC pod krzywą jako część całego „kwadratu” pola wykresu) tym lepsza wartość prognostyczna analizowanej zmiennej:

- $AUC \leq 0,5$ – czynnik nie różnicuje grup (równie dobrze można rzucić monetą);
- $0,5 < AUC < 0,6$ – czynnik bardzo słabo różnicuje grupy;
- $0,6 \leq AUC < 0,7$ – czynnik różnicuje grupy w sposób dostateczny;
- $0,7 \leq AUC < 0,8$ – czynnik różnicuje grupy w sposób zadowalający;
- $0,8 \leq AUC < 0,9$ – czynnik różnicuje grupy w sposób bardzo dobry;

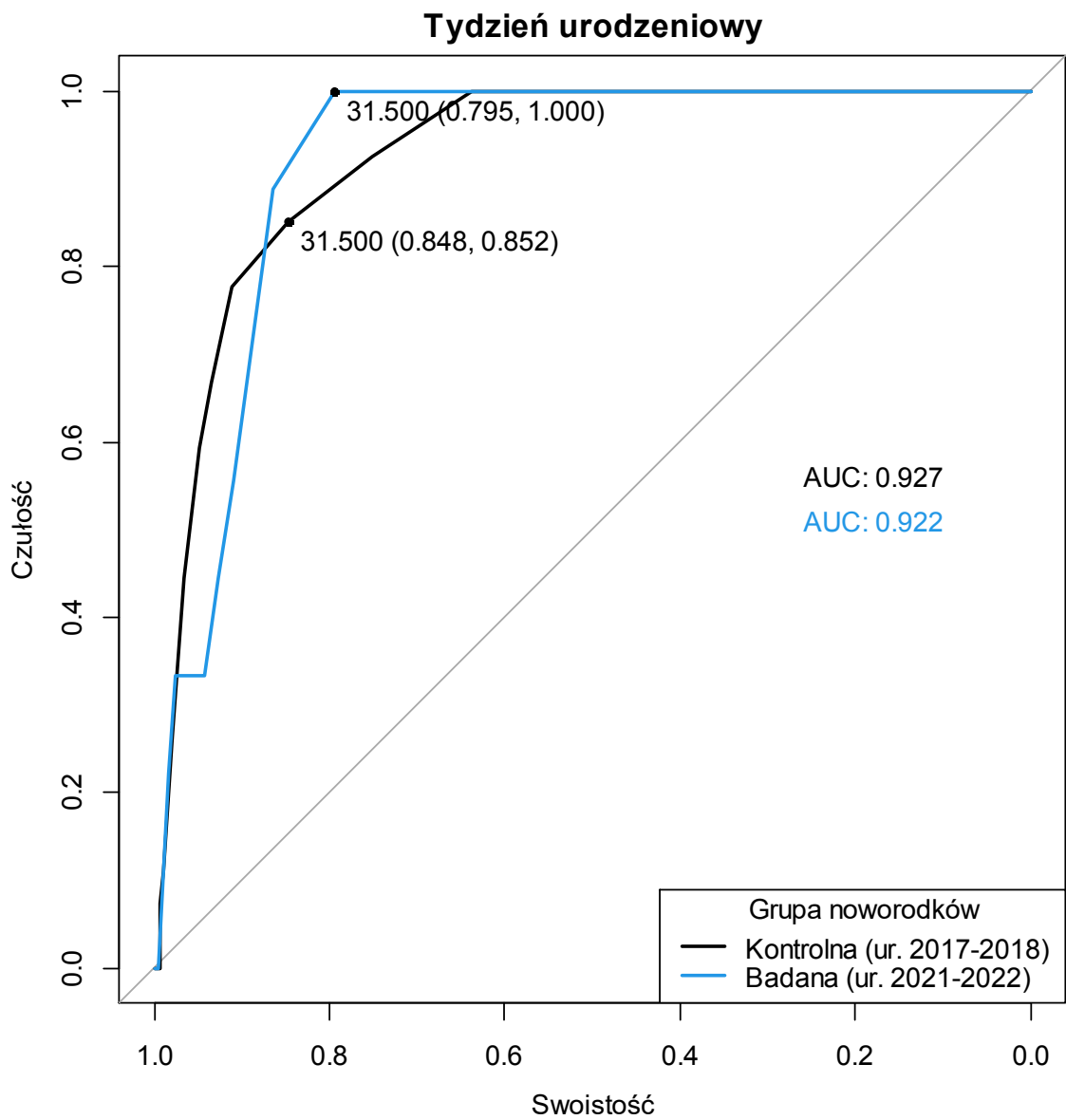
- $AUC \geq 0,9$ – czynnik różnicuje grupy w sposób doskonały.

Analiza badająca możliwości prognostyczne tygodnia urodzeniowego w zakresie wystąpienia sepsy LOS wykazała, że istotnym punktem odcięcia w grupie noworodków urodzonych w latach 2017-2018 był 31,50 tydzień ciąży, co oznaczało, że urodzenie poniżej tego progu wiązało się istotnie z wystąpieniem sepsy LOS, przy czym czułość i swoistość tej prognozy wynosiły 85%. Tzw. pole pod krzywą, które świadczyło o jakości prognostycznej tygodnia urodzeniowego, wynosiło 0,927 (95% CI: 0,892;0,961), co dawało niezwykle wysoką jakość prognostyczną. W grupie noworodków urodzonym w latach 2021-2022 istotnym punktem odcięcia było również 31,50 tydzień ciąży, co oznaczało, że urodzenie poniżej tego progu wiązało się istotnie z wystąpieniem sepsy LOS, przy czym czułość tej prognozy wynosiła 100%, a swoistość 80%. Tzw. pole pod krzywą, które świadczyło o jakości prognostycznej tygodnia urodzeniowego, wynosiło 0,922 (95% CI: 0,882;0,996), co dawało niezwykle wysoką jakość prognostyczną, tabela 17. Odpowiadające analizie krzywe ROC zostały przedstawione na rycinie 18.

Tabela 17. Wyniki analizy ROC weryfikującej możliwość wykorzystania tygodnia urodzeniowego w celu oceny szansy na wystąpienie sepsy LOS, w obu grupach noworodków

Grupa	n	Opt. punkt odcięcia	AUC (95% CI)	Cz.	Sw.	Dok.	PPV	NPV	p
Kontrolna	559	31,50	0,927 (0,892;0,961)	0,85	0,85	0,85	0,22	0,99	< 0,001
Badana	570	31,50	0,922 (0,882;0,963)	1,00	0,80	0,80	0,07	1,00	< 0,001

Adnotacja: AUC – pole pod krzywą (ang. *area under curve*), CI – przedział ufności, Cz. – czułość, Sw. – swoistość, Dok. – dokładność, PPV – dodatnia wartość predykcyjna (ang. *positive predictive value*), NPV – ujemna wartość predykcyjna (ang. *negative predictive value*).



Rycina 18. Krzywe ROC dla predykcji wystąpienia sepsy LOS przy użyciu tygodnia urodzeniowego, w obu grupach noworodków

DYSKUSJA

Jednym z ważniejszych wyzwań współczesnej neonatologii jest prewencja zakażeń wewnątrzszpitalnych. Obniżanie granicy przeżywalności noworodków urodzonych przedwcześnie, narastająca oporność bakterii oraz brak nowych antybiotyków, wymaga od nas nieustannego rozwoju i modyfikacji sposobu postępowania, w oparciu o najnowsze badania naukowe i dostępne lokalnie środki zapobiegawcze. Uzyskane wyniki bazujące na doświadczeniach danych ośrodków klinicznych, pozwalają na lepsze zrozumienie problemu, a także pozwalają na refleksję i dyskusję nad poprawą wyników leczenia. Niniejsza praca odnosi się do dwóch istotnych powikłań związanych z hospitalizacją w Oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka – sepsy o późnym początku (LOS) oraz kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii. Kluczowym aspektem w ich prewencji jest przestrzeganie odpowiednich zasad aseptyki przez personel medyczny – w tym omawianej tu procedury „Strefy Pacjenta” oraz standardu postępowania zgodnego z Aseptic Non Touch Technique. Informacja zwrotna uzyskana po szczegółowym opracowaniu statystycznym zebranych danych, przedstawia wymierne efekty epidemiologiczne i pozwala na bardziej ukierunkowaną modyfikację postępowania na rzecz redukcji zakażeń nozokomialnych.

Analiza danych wykazała, że grupy badana i kontrolna charakteryzowały się istotnymi różnicami w zakresie wywiadu położniczego i pewnych cech noworodków, co uznano za czynniki mogące zakłócać porównanie tych grup. Dlatego dla każdego parametru odnoszącego się do chorób dziecka i interwencji, zastosowano analizę regresji logistycznej. W zakresie składowych chorób matki, statystycznie istotną różnicę między grupami potwierdzono dla: rodzaju porodu ($p = 0,023$), mnogości ciąży ($p = 0,013$), odsetka PPRM ($p = 0,012$), występowania cukrzycy u matki ($p = 0,029$), struktury w zakresie odbytych kursów sterydoterapii prenatalnej ($p < 0,001$), profilaktyki GBS ($p < 0,001$), występowania konfliktu serologicznego ($p = 0,001$) i występowania niedokrwistości ($p < 0,001$). W przypadku rodzaju porodu, w grupie badanej więcej porodów odbywało się za pomocą cięcia cesarskiego niż w grupie kontrolnej (82,7% vs. 77,4%). Poród drogą cięcia cesarskiego ma wpływ na krótko- i długoterminowe efekty zdrowotne noworodka (69), jak również na kolonizację florą bakteryjną skóry czy jelit, co może wpływać na predyspozycje do dysbiozy (70). W zakresie mnogości ciąży w grupie badanej obserwowano niższy odsetek ciąż pojedynczych (51,5% vs. 62,3%

w grupie kontrolnej). Cięższe ciąży są obciążone wyższym odsetkiem powikłań i porodów przedwczesnych oraz wiążą się ze zwiększonym ryzykiem przyjęcia na OITN, co z kolei naraża je na dalsze potencjalne zagrożenia(71,72) . PPRM występował w grupie badanej o 22% rzadziej niż w grupie kontrolnej, RR = 0,78, CI₉₅ [0,64;0,94], p = 0,012. Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego w zależności od wieku ciążowego i obecności objawów *chorioamnionitis* u matki, jest związane z podwyższonym ryzykiem EOS (nie LOS) i komplikacji poporodowych u noworodka, co zostało wykazane przez badaczy ze Stanów Zjednoczonych czy Chin (73,74). Występowanie cukrzycy u matki było o 28% częstsze w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, RR = 1,28, CI₉₅ [1,03;1,60], p = 0,029, a jej rozpoznanie wg. doniesień Diabetes Research and Clinical Practice, ma niekorzystny wpływ na zdrowie matki jak i dziecka (75). Istotna różnica była obserwowana również dla zakresu kursu sterydoterapii prenatalnej: w grupie badanej obserwowano niższy odsetek pełnych kursów (60,1% vs. 88,1% w grupie kontrolnej). Analiza badań naukowych wykazuje korzystny wpływ sterydoterapii prenatalnej na rezultaty neonatologiczne, jednakże bezpośrednio nie wpływa na rozpoznanie LOS (76). Konflikt serologiczny występował o blisko połowę rzadziej (45% rzadziej) w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,55, CI₉₅ [0,38;0,79], p = 0,001, co może być efektem skuteczniejszego postępowania profilaktycznego w latach 2021-2022 niż 2017-2018. Niedokrwistość u matki pojawiała się o 79% częściej w grupie badanej, RR = 1,79, CI₉₅ [1,39;2,30], p < 0,001, jednakże tylko w ciężkich przypadkach ma to wpływ na częstość przyjęć noworodków z tego powodu na OITN. W przypadku pozostałych parametrów w zakresie choroby matki różnice statystycznie istotne między grupami nie zostały potwierdzone (p > 0,05 w każdym przypadku).

W zakresie analizowanych parametrów i czynników noworodkowych, w grupie badanej rodziły się dzieci z niższą punktacją w skali Apgar, niż te niż w grupie kontrolnej w: pierwszej, trzeciej i piątej minucie życia (p = 0,046, p < 0,001 i p = 0,005, odpowiednio), natomiast różnica istotna statystycznie 10. minucie życia nie została potwierdzona (p = 0,057), stąd noworodki po czynnościach stabilizujących na salach porodowych trafiały w podobnym stanie na OITN. Jednak sama punktacja w skali Apgar, nie jest dobrym długofalowym predyktorem rokowniczym dla noworodków i w kontekście tej pracy badawczej, nie jest szerzej analizowana, zgodnie z zaleceniami American Academy of Pediatrics (77). W Polsce w ostatnich latach, dominuje trend

dążący do redukcji czasu stosowania MV (78) i można było to również zaobserwować w niniejszym badaniu obserwacyjnym. Odsetek zastosowania NIV i MV był niższy w grupie badanej, o 44% i 39%, odpowiednio, RR = 0,56, CI₉₅ [0,38;0,82], p = 0,004 i RR = 0,61, CI₉₅ [0,45;0,82], p = 0,001. Potwierdzono również istotną różnicę w czasie stosowania MV, przy czym był on o 1,00 dzień krótszy w przypadku grupy badanej, MD = -1,00, CI₉₅ [-2,00;0,00], p = 0,029. Ma to istotny aspekt kliniczny związany z szkodliwym wpływem MV na układ oddechowy noworodka jak również i ryzyka VAP, zgodnie z pracą opublikowaną w BMC Infectious Diseases (79). W wyniku dalszych przeprowadzonych porównań między grupami, istotną różnicę potwierdzono dla odsetka dzieci, u których zastosowano dowolny rodzaj wkłucia centralnego, jak również każdy z poszczególnych typów wkłucia (p < 0,001 w każdym przypadku). Dla ogólnego odsetka dzieci, u których stosowano wkłucie centralne, jak również dla EEC, stwierdzono, że odsetki dzieci były istotnie niższe w grupie badanej (RR = 0,54, CI₉₅ [0,45;0,65] i RR = 0,28, CI₉₅ [0,22;0,37], odpowiednio). Z kolei w przypadku UVC i UAC odsetki dzieci mających dany rodzaj wkłucia były istotnie wyższe w grupie badanej (RR = 2,60, CI₉₅ [1,75;3,86] i RR = 24,57, CI₉₅ [3,34;180,68], odpowiednio). Potwierdzono również istotną różnicę w czasie stosowania EEC i UVC, przy czym był on o 4,00 dni krótszy w grupie badanej w przypadku EEC, MD = -4,00, CI₉₅ [-5,00;-2,00], p < 0,001 i o 2,18 dni dłuższy w grupie badanej w przypadku UVC, MD = 2,18, CI₉₅ [1,37;3,00], p < 0,001. Jest to ważny aspekt kliniczny, gdyż Philip L. Graham III dowodzi, że każdy kolejny dzień zastosowania wkłucia centralnego zwiększa ryzyko CLABSI (38). Zostało to potwierdzone przez zespół badaczy pod kierownictwem Lori. A. Duesing et al. (39). Ponadto odsetki stosowania żywienia parenteralnego czy stosowania wlewu glukozy były niższe w grupie badanej (RR = 0,84, CI₉₅ [0,74;0,96], p = 0,010 i RR = 0,48, CI₉₅ [0,33;0,69], p < 0,001, odpowiednio). Potwierdzono również istotną różnicę w czasie stosowania żywienia pozajelitowego, przy czym był on o 2,00 dni krótszy w grupie badanej, MD = -2,00, CI₉₅ [-3,00;-2,00], p < 0,001. Niewątpliwie z punktu epidemiologicznego redukcji ryzyka zakażeń wewnątrzszpitalnych, uzyskano korzystniejsze wyniki wykorzystywania wkłuc centralnych w latach 2021-2022, w szczególności CLABSI (80). Z drugiej strony, w grupie badanej odsetek dzieci karmionych pokarmem mieszanym (pokarm naturalny i mleko modyfikowane) był wyższy niż w grupie kontrolnej (65,8% vs. 48,2%). Mogło być to związane z ograniczeniami dostępności mleka pochodzącego z Banku Mleka Kobiecego lub osobniczych zmiennych wśród matek noworodków przebywających na OITN. Nie ulega

wątpliwości kwestia, że pokarm naturalny jest najlepszym rodzajem pokarmu dla wcześniaków i wpływu na ich układ odpornościowy, czego dowodzi Mary Ann Hylander et al (81).

Jeśli chodzi o ciężkie powikłania, nie uzyskano wyników statystycznie istotnych dla występowania NEC, BPD, PDA, powikłań OUN ogółem, ani dla żadnego z poszczególnych, z wyjątkiem IVH 2-go stopnia ($p > 0,05$ w każdym przypadku). W grupie badanej zaobserwowano trzykrotną redukcję rozpoznawalności IVH 2-go stopnia ($n= 21$ grupa kontrolna vs $n= 7$ grupa badana). Choć krwawienia dokomorowe u noworodków mają złożoną przyczynę i do czynników ryzyka możemy zaliczyć m.in.: wcześniactwo, urazy, zaburzenia krzepnięcia, malformacje naczyniowe, podłoże genetyczne czy infekcje- to właśnie redukcja LOS w grupie badanej, mogła przyczynić się również do obniżenia częstości rozpoznania tego powikłania (82). Według profesora Andrew Whitelaw'a z Wielkiej Brytanii, w pracy opublikowanej w 2018 roku, izolowane łagodne krwawienia dokomorowe (do IVH 2 włącznie wg. klasyfikacji Papille'a), związane były z dobrym rozwojem neurologicznym (83) , jednakże najnowsze metaanalizy wykazują korelację z podwyższonym ryzykiem zaburzeń neurologicznych u dzieci z rozpoznaniem jakiegokolwiek stopnia IVH, w szczególności w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie lub z LBW (84–86).

Analiza statystyczna wykazała, że czynnikami istotnymi klinicznie związanymi z ryzykiem LOS jest: urodzeniowa masa ciała i tydzień ciąży, stosowanie wkłucia centralnego, czas prowadzenia żywienia pozajelitowego, niewydolność oddechowa i rodzaj wspomagania oddychania/wentylacji zastępczej, czas pobytu na OITN, antybiotykoterapia i koincydencja innych infekcji w toku hospitalizacji. Jest to zgodne z aktualnymi obserwacjami opublikowanymi w Neoreviews w 2022 roku (19). Opisane podjęte działania prewencyjne uzyskały pozytywny efekt w redukcji LOS, jednak nie wyeliminowały problemu całkowicie. Częstość LOS 1.6 % i redukcja o 68% w grupie badanej vs grupa kontrolna z $p = 0,002$ jest korzystnym rezultatem, plasującym na wysokiej pozycji w odniesieniu do światowych wyników, mieszczących się w granicach 0.61%, a 14.2% (13), lecz wciąż pozostawiającym miejsce na dalszą poprawę. Doświadczenia ośrodków z Chin wprowadzających do protokołu dezynfekcji rąk zastosowanie niejałowych rękawiczek z ich dodatkową dezynfekcją przed kontaktem z pacjentem, w porównaniu do samej dezynfekcji rąk, wykazuje wyższość pierwszego

sposobu w redukcji LOS jak również i NEC w grupie noworodków VLBW(87). Doniesienia te potwierdza badanie przeprowadzone w Czechach, wykazujące brak rozpoznania LOS podczas 7-miesięcznej obserwacji w grupie noworodków urodzonych > 32+0 – 36+6 tygodnia ciąży, podczas zastosowania równocześnie rękawiczek i środka dezynfekcyjnego(88). Kolejna aplikacja płynu antybakteryjnego ma uzasadnienie w fakcie, że niejałowe rękawiczki są skolonizowane bakteriami, choć konieczność mycia rąk przed ich założeniem jest poddawana w wątpliwość przez niektórych badaczy. W randomizowanym badaniu Clare Rock et al. dowodzi, że mycie rąk przed założeniem niejałowych rękawiczek, nie redukuje liczby bakterii na ich powierzchni (89). W grupie badanej nie stosowano obligatoryjnie rękawiczek przed każdym kontaktem z pacjentem, więc nie można bezpośrednio odnieść się do nadmienionych danych, ale dodatkowe zastosowanie protokołu dezynfekcji rąk wraz z użyciem niejałowych rękawiczek, mogłoby potencjalnie przyczynić się do dalszej redukcji LOS, stanowiąc nowy obiekt badań naukowych w tym zakresie. Podjęte działania prewencyjne miały również wpływ na redukcję występowania innych rodzajów infekcji. Odsetek ten był o 54% niższy w grupie badanej, RR = 0,46, CI₉₅ [0,29;0,71], p = 0,001. W grupie badanej dominującym patogenem wywołującym LOS był *S.Agalactiae* (n = 5 / 55.6%), mimo częściej zastosowanej pełnej profilaktyki antybiotykowej GBS w tej grupie (p < 001). Wyniki te zwracają uwagę, gdyż LOS wywołane GBS, wiązane jest z jedną trzecią seps noworodkowych wywołanych tym szczepem bakterii, jednakże cechuje się większą śmiertelnością niż EOS wywołane przez GBS (LOS 7.7% vs EOS 5.2 %)(90) . Może być to spowodowane narastającą opornością tej bakterii GBS, powstałą na skutek wieloletniej, powszechnie stosowanej antybiotykoterapii, co zaobserwowano na przykład w Anglii (91). Jest to również nietypowe odkrycie, pod tym względem, że dostępne piśmiennictwo wskazuje bakterie CONS jako główną przyczynę LOS (13,14) – z potwierdzeniem tych doniesień w grupie kontrolnej z dominującym patogenem - *Sthapylococcus epidermidis* (n = 9).

W badaniu porównawczym istotną różnicę potwierdzono dla struktury wykrytych patogenów alarmowych między grupą badaną, a kontrolną, p = 0,010. W grupie badanej obserwowano niższy odsetek *K. Pneumoniae* (47,5% vs. 71,4% w grupie kontrolnej) i wyższy odsetek *E.Coli* (35,0% vs. 28,6% w grupie kontrolnej). W grupie badanej wykryto również: *P.Aeruginosa* (n = 2), *E.Cloacae* (n = 4) i *S.Aureus* (n = 1), które nie były rozpoznane w grupie kontrolnej. Wyniki te mogą sugerować, że kolejne lata

stosowania antybiotykoterapii mogą sprzyjać pojawianiu się szerszej gamy bakterii z mechanizmami oporności na OITN. Odsetek dzieci, u których stosowano antybiotykoterapię był również o 54% niższy w grupie badanej, RR = 0,46, CI₉₅ [0,32;0,64], p < 0,001; również niższy o 45% był odsetek dzieci, u których stosowano antybiotykoterapię empiryczną, RR = 0,55, CI₉₅ [0,47;0,66], p < 0,001.– co jest zgodne z światowymi trendami ku redukcji ich użycia(92). Odnosząc się do braku wykazania redukcji kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii – wykryto je w 8,7% noworodków grupie kontrolnej vs 7,0% w badanej (p = 0,332), należy szerzej spojrzeć na problem. OITN są szczególnie podatne na wybuchy epidemii bakteriami lekoopornymi, nawet w porównaniu do innych typów Oddziałów Intensywnej Terapii. Średni współczynnik śmiertelności na OITN podczas takiego zagrożenia epidemiologicznego wynosi 6.4 %, w blisko połowie przypadków nie udaje się ustalić jego źródła (93). Petra Gastmeier et al. wskazują, że jest to związane z stosunkowo długim pobytem wcześniaków w szpitalu, ich obniżoną odpornością oraz ekspozycją na liczne, ale niezbędne inwazyjne procedury medyczne(93). Przegląd dostępnej literatury wskazuje bakterie Gram-ujemne jako najczęstsze patogeny wywołujące zagrożenie epidemiologiczne w OITN (94). W niniejszej pracy potwierdziło się to w największym odsetku dodatnich wymazów zarówno w grupie kontrolnej – K. Pneumoniae 71.% / E. Coli 28.6%, jak i w grupie badanej: K.Pneumoniae 47.5% / E.Coli 35.0%. Jedną z potencjalnych przyczyn niewykazania ograniczenia kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii, mogła być niewystarczająca realizacja założeń procedury Strefy Pacjenta w codziennej praktyce. Zakres rygorystycznej kontroli przestrzegania jej zasad nie jest możliwy w każdym jej aspekcie. Wpływ mogły mieć również czynniki nieuwjęte w analizie (opisane w tej dyskusji). Przykładem mogą być niedopatrzona sterylizacyjna i organizacja czyszczenia oddziału, które stanowią potencjalne ryzyko epidemiologiczne, jak rezerwuuar alarmowych szczepów bakterii Enterobacter, w niewystarczająco dezynfekowanych inkubatorach noworodkowych (95). Korzystne byłoby podjęcie dochodzenia epidemiologicznego w tym zakresie, celem potwierdzenia lub wykluczenia tych przypuszczeń. Z braku możliwości pozyskania odpowiednich informacji, nie uwzględniono ilości położnych/pielęgniarek przypadającego na danego pacjenta, a także ilości pacjentów na oddziale. Skrajnie przedwcześnie urodzeni pacjenci OITN są wyeksponowani na bardzo dużą liczbę kontaktu fizycznego z rękami personelu medycznego, co stanowi dla nich potencjalne ryzyko przy zachowaniu niewłaściwych zasad higieny. Zaobserwowano, że podczas jednej zmiany personelu pielęgniarskiego,

noworodek jest dotykany średnio 78 razy (96). Dlatego przeciążenie pracą personelu medycznego lub zbyt duża ilość pacjentów na możliwości przestrzenne oddziału, może mieć niekorzystny wpływ na wyniki epidemiologiczne. Również sam wybór sposobu dezynfekcji rąk ma znaczenie, z lepszymi wynikami przestrzegania higieny z użyciem środka dezynfekcyjnego na bazie alkoholu, niż podczas stosowania antybakteryjnego mydła(96,97). Zaobserwowany dłuższy prognostyczny czas pobytu, po którym rośnie ryzyko kolonizacji patogenem alarmowym w grupie badanej o 4 dni, sugeruje dobry kierunek zmian, jednakże przyszłe badania naukowe ukierunkowane na to zagadnienie, mogłyby pomóc w szerszej analizie tego problemu. Wydłużona hospitalizacja ma negatywne oddziaływanie na samego pacjenta, rodzinę, personel medyczny oraz ma przełożenie na zwiększenie kosztów leczenia, co podkreśla Sharon Kirkby et al (98). Dzieci z sepsą LOS były hospitalizowane o 45,00 dni dłużej niż dzieci bez LOS ($p = 0,002$) w grupie badanej oraz o 40.5 dnia w grupie kontrolnej ($p < 0,001$) . Środowisko OITN i ekspozycja na światło, hałas czy procedury medyczne związane jest ze zwiększonym ryzykiem powikłań, również tych neurologicznych, co zostało dowiedzione w wielu obserwacjach naukowych (72,99–101). Rodzice wcześniaków, którzy po porodzie spędzają długi czas w szpitalu, narażeni są na zwiększone ryzyko depresji poporodowej lub zespołu stresu pourazowego alarmuje Debra S. Lefkowitz et al (102). Opracowywane przez Susan R. Hintz et al. modele predykcji czasu wypisu noworodka urodzonego przedwcześnie, w zależności od jego stanu klinicznego, stanowią dodatkową pomoc w oszacowaniu potencjalnego ryzyka wydłużonej hospitalizacji (103).

Badania obserwacyjne z założenia mają swoje ograniczenia i są bardzo trudne do zaprojektowania, aby uwzględnić wszystkie czynniki zaburzające, a także precyzyjnie określić związki przyczynowo-skutkowe podjętych działań. Podjęte działania prewencyjne: szkolenie i techniki ANTT oraz wprowadzenie Procedury Strefy Pacjenta, były stosowane łącznie i ich wspólny celem była poprawa wyników epidemiologicznych. Obszary ich zastosowania miały wspólne punkty uchwytu i działały synergistycznie. Nie można też z tego powodu w pełni obiektywnie oceniać efektów tych interwencji osobno, mimo ich ukierunkowania na wybrane pola działania. ANNT było zorientowane głównie na redukcję CLABSI oraz najczęstsze procedury przeprowadzane na OITN , natomiast Strefa Pacjenta na ograniczenie kolonizacji patogenami alarmowymi i ich transmisji między pacjentami.

Wydawać by się mogło, że noworodki urodzone przedwcześnie ze względu na obniżoną funkcję układu odpornościowego, konieczność stosowania wkłuc centralnych i przebywaniu w niekorzystnym środowisku OITN, są szczególnie narażone na CLABSI i możliwe jest jedynie ograniczenie, ale nie wyeliminowanie tego powikłania. Jednakże doświadczenia innych ośrodków pokazują, że jest to możliwe nie tylko w OITN - udokumentowane ponad 600 dni bez CLABSI (104), ale i w całym szpitalu przez okres 7 lat (105) w Stanach Zjednoczonych. Na uzyskiwane wyniki epidemiologiczne nie wpływa jedynie stopień determinacji, ale również nakłady finansowe przeznaczane na sektor ochrony zdrowia i sposób jego finansowania, stąd bezpośrednie porównywanie naszych wyników z wiodącymi ośrodkami w wysoko rozwiniętych krajach, jest nie do końca współmierne. Dodatkowym ograniczeniem tego badania, w wykorzystaniu do szerszej analizy porównawczej jest fakt, że nie wyodrębniono spośród LOS odsetka CLABSI.

11 marca 2020 roku World Health Organization (WHO) ogłosiła stan pandemii COVID-19. Miało to odbicie pod postacią zmiany stopnia zabezpieczenia ochrony osobistej personelu (noszenie masek / odzieży ochronnej) , a także ograniczenie wizyt rodzicielskich. Związana z pandemią szeroko stosowana antybiotykoterapia doprowadziła do ogólnego wzrostu oporności bakterii na świecie (106), co miało swoje odzwierciedlenie w hodowli bardziej zróżnicowanej lekoopornej flory w grupie badanej w latach 2021-2022. We Włoszech w latach 2020-2022 na OITN zaobserwowano obniżenie częstości opornych bakterii Gram-ujemnych (107) , natomiast w grupie badanej w Polsce - Gram-ujemne *K.Pneumoniae* i *E.Coli* pozostały dominującymi patogenami alarmowymi.

W badaniu nie uwzględniono pełnego statusu epidemiologicznego matki (ujęto tylko kolonizację GBS). Znane są liczne drogi transmisji wertykalnej bakterii przez matkę na dziecko(108) , zarówno tej pożądananej flory bakteryjnej, jak i tej patogennej stanowiącej potencjalne źródło zagrożenia (109,110). Podjęte działania epidemiologiczne i przeprowadzone obserwacyjne badanie naukowe, nie ingerowały dodatkowo w stopień kontaktu rodzica z dzieckiem, który był zależny jedynie od aktualnej sytuacji epidemiologicznej lub regulacji wewnątrzszpitalnych.

Uwzględniając powyższe czynniki, mocne strony jak i ograniczenia tego badania, uzyskane wyniki dowodzą, że wprowadzenie działania są efektywne i nie wymagają dużego wkładu finansowego do wprowadzenia. Kluczowym aspektem jest czynnik ludzki i wspólne działania całego personelu medycznego danej jednostki na rzecz poprawy wyników epidemiologicznych. Mają one bezpośrednie przełożenie na obniżenia współczynnika chorobowości pacjentów oraz skrócenie ich pobytu w szpitalu. Uzasadnia to słuszność podjęcia dalszych działań w tym kierunku i stanowi to dobry punkt odniesienia na poczet dalszych badań naukowych w tym zakresie.

WNIOSKI

1. Podjęte działania prewencyjne: szkolenie z zakresu ANTT i wprowadzenie procedury Strefy Pacjenta, przyczyniły się do znaczącej redukcji odsetka noworodków z rozpoznaniem LOS.
2. W wyniku przeprowadzonych porównań między grupami, nie potwierdzono istotnej różnicy w częstości kolonizacji patogenem alarmowym – dalsze badania naukowe powinny zostać przeprowadzone w tym zakresie.
3. Grupą noworodków najbardziej narażonych na LOS są wcześniaki urodzone < 32 tygodnia ciąży – wymagają one szczególnego nadzoru epidemiologicznego.
4. Hospitalizacja na OITN powyżej 21 dni, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kolonizacji alarmowym szczepem bakterii.

PIŚMIENICTWO

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. 2002.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection HE INCREASED SURVIVAL OF EX [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
3. Briffa C, Di Fabrizio C, Kalafat E, Giorgione V, Bhate R, Huddy C, et al. Adverse neonatal outcome in twin pregnancy complicated by small-for-gestational age: twin vs singleton reference charts. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022 Mar 1;59(3):377–84.
4. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal Increase in Cost and Excess Length of Stay Associated With Nosocomial Bloodstream Infections in Surviving Very Low Birth Weight Infants [Internet]. 2004. Available from: www.cms.hhs.gov/medicare/ippswage.asp.
5. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. Vol. 37, *Clinics in Perinatology*. 2010. p. 547–63.
6. Presentation of European project models of organising access to intensive care for very preterm births in Europe (MOSAIC): Using European diversity to explore models for the care of very preterm babies. Vol. 118, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2005. p. 272–4.
7. Gerberding JL, Director David Fleming MW, Snider DE, Thacker SB, Ward JW, Hewitt SM, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force Centers for Disease Control and Prevention. Vol. 51. 2002.
8. Pessoa-Silva CL, Dharan S, Hugonnet S, Touveneau S, Posfay-Barbe K, Pfister R, et al. Dynamics of Bacterial Hand Contamination During Routine Neonatal Care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Mar;25(3):192–7.
9. Ellen Kane, Gwen Bertz; Reduction in Coagulase-Negative Staphylococcus Infection Rates in the NICU Using Evidence-Based Research; Neonatal Network, 2011, VOL. 30 NO. 3
10. Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. Vol. 93, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2023. p. 1141–8.
11. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. Vol. 88, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2020. p. 14–26.
12. Sharma R, Hudak ML. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. Vol. 40, *Clinics in Perinatology*. 2013. p. 27–51.

13. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Available from: <http://fn.bmj.com/>
14. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late-onset Neonatal Sepsis - A 10-year Review from North Queensland, Australia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017 Sep 1;36(9):883–8.
15. Maródi L. Neonatal innate immunity to infectious agents. Vol. 74, *Infection and Immunity*. 2006. p. 1999–2006.
16. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Vol. 17, *International Immunology*. 2005. p. 1–14.
17. Villamor-Martinez E, Lubach GA, Rahim OM, Degraeuwe P, Zimmermann LJ, Kramer BW, et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with neonatal sepsis among preterm infants: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Immunol*. 2020;11.
18. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014 Jan;33(1).
19. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. Vol. 23, *NeoReviews*. NLM (Medline); 2022. p. 738–55.
20. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *Journal of Pediatrics*. 2013;162(6).
21. Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. Vol. 17, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 177–88.
22. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2015 Dec 8;32(7):675–82.
23. Greenberg RG, Kandefor S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000-2011. Vol. 36, *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 774–9.
24. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, Demauro SB, Greenberg RG, et al. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Sep 1;106(5):F467–73.
25. Bright HR, Babata K, Allred EN, Erdei C, Kuban KCK, Joseph RM, et al. Neurocognitive Outcomes at 10 Years of Age in Extremely Preterm Newborns with Late-Onset Bacteremia. *Journal of Pediatrics*. 2017 Aug 1;187:43-49.e1.
26. Leviton A, Dammann O, Allred EN, Joseph RM, Fichorova RN, O'Shea TM, et al. Neonatal systemic inflammation and the risk of low scores on measures of reading and mathematics achievement at age 10 years among children born extremely preterm. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2018 May 1;66:45–53.

27. Sewell E, Roberts J, Mukhopadhyay S. Association of Infection in Neonates and Long-Term Neurodevelopmental Outcome. Vol. 48, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2021. p. 251–61.
28. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection HE INCREASED SURVIVAL OF EX [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
29. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: A 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1314–9.
30. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To Tap or Not to Tap: High Likelihood of Meningitis Without Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants. 2004.
31. Flannery DD, Jensen EA, Tomlinson LA, Yu Y, Ying GS, Binenbaum G. Poor postnatal weight growth is a late finding after sepsis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 May 1;106(3):F298–305.
32. Fu M, Song W, Yu G, Yu Y, Yang Q. Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review. Vol. 11, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2023.
33. Sullivan BA, Nagraj VP, Berry KL, Fleiss N, Rambhia A, Kumar R, et al. 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):553–61.
34. Robert Schelonka CL, Michele Chai CK, COL Bradley Yoder LA, Hensley D, COL Royce Brockett LM, COL David Ascher LP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. Vol. 129, *J Pediatr*. 1996.
35. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection [Internet]. 1998. Available from: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/4/e41;
36. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. Vol. 39, *Journal of Perinatology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 893–903.
37. Hornik CP, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012 Aug;31(8):803–7.
38. Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Central Venous Access in the Pediatric Population with Emphasis on Complications and Prevention Strategies. Vol. 31, *Nutrition in Clinical Practice*. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 490–501.
39. Graham PL. Simple Strategies to Reduce Healthcare Associated Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: Line, Tube, and Hand Hygiene. Vol. 37, *Clinics in Perinatology*. 2010. p. 645–53.
40. Corso L, Buttera M, Candia F, Sforza F, Rossi K, Lugli L, et al. Infectious Risks Related to Umbilical Venous Catheter Dwell Time and Its Replacement in Newborns: A Narrative Review of Current Evidence. Vol. 13, *Life*. MDPI; 2023.

41. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):595–602.
42. Von Wintersdorff CJH, Penders J, Van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, Van Alphen LB, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. Vol. 7, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
43. Branstetter JW, Barker L, Yarbrough A, Ross S, Stultz JS. Challenges of antibiotic stewardship in the pediatric and neonatal intensive care units. Vol. 26, *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. Pediatric Pharmacy Advocacy Group, Inc.; 2021. p. 659–68.
44. Gilmartin HM, Hessels A. Journal Club: Commentary on “Risk factors for MRSA colonization in the neonatal ICU: A systematic review and meta-analysis.” Vol. 45, *American Journal of Infection Control*. Mosby Inc.; 2017. p. 1405–6.
45. Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Mylonakis E. MRSA colonization and risk of infection in the neonatal and pediatric icu: A meta-analysis. Vol. 133, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2014.
46. Sands K, Carvalho MJ, Portal E, Thomson K, Dyer C, Akpulu C, et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. *Nat Microbiol*. 2021 Apr 1;6(4):512–23.
47. Zou H, Jia X, He X, Su Y, Zhou L, Shen Y, et al. Emerging Threat of Multidrug Resistant Pathogens From Neonatal Sepsis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Jul 12;11.
48. Lambe KA, Lydon S, Madden C, Vellinga A, Hehir A, Walsh M, et al. Hand hygiene compliance in the ICU: A systematic review. Vol. 47, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1251–7.
49. Patrick DR, Findon G, Miller □□□ T E. Residual moisture determines the level of touch-contact-associated bacterial transfer following hand washing. Vol. 119, *Epidemiol. Infect*. Cambridge University Press; 1997.
50. Pessoa-Silva CL, Dharan S, Hugonnet S, Touveneau S, Posfay-Barbe K, Pfister R, et al. Dynamics of Bacterial Hand Contamination During Routine Neonatal Care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Mar;25(3):192–7.
51. Lam BCC, Lee J, Lau YL. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: A multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5).
52. D.Pittet et al.; Effectivness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene; *The Lancet* 2000, VOL 356
53. Janota J, Šebková S, Višňovská M, Kudláčková J, Hamplová D, Zach J. Hand hygiene with alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset sepsis in preterm neonates. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2014 Oct 1;103(10):1053–6.
54. Clare S, Rowley S. Implementing the Aseptic Non Touch Technique (ANTT®) clinical practice framework for aseptic technique: a pragmatic evaluation using a

- mixed methods approach in two London hospitals. *J Infect Prev.* 2018 Jan 1;19(1):6–15.
55. Khurana S, Saini S, Sundaram V, Dutta S, Kumar P. Reducing Healthcare-associated Infections in Neonates by Standardizing and Improving Compliance to Aseptic Non-touch Techniques: A Quality Improvement Approach. Vol. 748, *INDIAN PEDIATRICS*. 2018.
 56. Shettigar S, Somasekhara Aradhya A, Ramappa S, Reddy V, Venkatagiri P. Reducing healthcare-associated infections by improving compliance to aseptic non-touch technique in intravenous line maintenance: A quality improvement approach. *BMJ Open Qual.* 2021 Aug 3;10.
 57. Aseptic non-touch technique.
 58. Balachander B, Rajesh D, Pinto BV, Stevens S, Rao PN S. Simulation training to improve aseptic non-touch technique and success during intravenous cannulation—effect on hospital-acquired blood stream infection and knowledge retention after 6 months: The snowball effect theory. *Journal of Vascular Access.* 2021 May 1;22(3):353–8.
 59. Pearlman SA. Quality Improvement to Reduce Neonatal CLABSI: The Journey to Zero. Vol. 37, *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020. p. S14–7.
 60. Kirkby S, Biggs C. Cell phones in the neonatal intensive care unit. *Advances in Neonatal Care.* 2016 Dec 1;16(6):404–9.
 61. Beckstrom AC, Cleman PE, Cassis-Ghavami FL, Kamitsuka MD. Surveillance study of bacterial contamination of the parent’s cell phone in the NICU and the effectiveness of an anti-microbial gel in reducing transmission to the hands. *Journal of Perinatology.* 2013 Dec;33(12):960–3.
 62. Isaacs D. Unnatural selection: Reducing antibiotic resistance in neonatal units. Vol. 91, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2006.
 63. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):1006–15.
 64. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):717–22.
 65. Cleminson J, McGuire W. Topical emollient for preventing infection in preterm infants. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 1998.
 66. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human Milk Feedings and Infection Among Very Low Birth Weight Infants [Internet]. 1998. Available from: <http://www>.
 67. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
 68. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.




69. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 1349–57.
70. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. Vol. 9, *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. Cambridge University Press; 2018. p. 590–7.
71. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2016;354.
72. Santos J, Pearce SE, Stroustrup A. Impact of hospital-based environmental exposures on neurodevelopmental outcomes of preterm infants. Vol. 27, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 254–60.
73. Ofman G, Vasco N, Cantey JB. Risk of Early-Onset Sepsis following Preterm, Prolonged Rupture of Membranes with or without Chorioamnionitis. In: *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016. p. 339–42.
74. Yu H, Wang X, Gao H, You Y, Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends*. 2015;9(1):35–41.
75. Li MF, Ma L, Yu TP, Zhu Y, Chen MY, Liu Y, et al. Adverse maternal and neonatal outcomes in pregnant women with abnormal glucose metabolism. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Mar 1;161.
76. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
77. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Eichenwald EC, Goldsmith J, et al. The apgar score. *Pediatrics*. 2015 Oct 1;136(4):819–22.
78. Wilinska M, Bachman T, Swietlinski J, Gajewska E, Meller J, Helwich E, et al. Impact of the shift to neonatal noninvasive ventilation in Poland: A population study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014 Feb;15(2):155–61.
79. Wu IH, Tsai MH, Lai MY, Hsu LF, Chiang MC, Lien R, et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus. *BMC Infect Dis*. 2017 Jul 3;17(1).
80. Pearlman SA. Quality Improvement to Reduce Neonatal CLABSI: The Journey to Zero. Vol. 37, *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020. p. S14–7.
81. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human Milk Feedings and Infection Among Very Low Birth Weight Infants [Internet]. 1998. Available from: <http://www>.
82. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. Vol. 22, *European Journal of Paediatric Neurology*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 690–717.
83. Whitelaw A. Core Concepts: Intraventricular Hemorrhage [Internet]. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/>

84. Rees P, Callan C, Bchir MB, Chadda KR, Vaal M, Diviney J, et al. Preterm Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. Vol. 150, *Pediatrics*. 2022.
85. Zhou M, Wang S, Zhang T, Duan S, Wang H. Neurodevelopmental outcomes in preterm or low birth weight infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Pediatric Research*. Springer Nature; 2023.
86. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. Vol. 136, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2015. p. 1132–43.
87. Ng PC, Wong HL, Lyon DJ, So KW, Liu F, Lam RKY, et al. Combined use of alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Jul;89(4).
88. Janota J, Šebková S, Višňovská M, Kudláčková J, Hamplová D, Zach J. Hand hygiene with alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset sepsis in preterm neonates. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2014 Oct 1;103(10):1053–6.
89. Rock C, Harris AD, Reich NG, Johnson JK, Thom KA. Is hand hygiene before putting on nonsterile gloves in the intensive care unit a waste of health care worker time? - A randomized controlled trial. *Am J Infect Control*. 2013 Nov;41(11):994–6.
90. O’Sullivan CP, Lamagni T, Patel D, Efstratiou A, Cunney R, Meehan M, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days, 2014–15: a prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan 1;19(1):83–90.
91. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: The neonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jan;96(1).
92. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: A systematic review. Vol. 73, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2018. p. 569–80.
93. Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, et al. Outbreaks in neonatal intensive care units-They are not like others. *Am J Infect Control*. 2007 Apr;35(3):172–6.
94. Johnson J, Quach C. Outbreaks in the neonatal ICU: A review of the literature. Vol. 30, *Current Opinion in Infectious Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 395–403.
95. Hernandez-Alonso E, Bourgeois-Nicolaos N, Lepointeur M, Derouin V, Barreault S, Waalkes A, et al. Contaminated Incubators: Source of a Multispecies *Enterobacter* Outbreak of Neonatal Sepsis. *Microbiol Spectr*. 2022 Aug 31;10(4).
96. Cohen B, Saiman L, Cimiotti J, Larson E. Factors associated with hand hygiene practices in two neonatal intensive care units.
97. Weinstein A, Widmer AF. SPECIAL SECTION: HEALTH CARE EPIDEMIOLOGY Replace Hand Washing with Use of a Waterless Alcohol Hand Rub? [Internet]. Vol. 31, *Clinical Infectious Diseases*. 2000. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>

98. S. Kirkby et al. Clinical Outcomes and Cost of the Moderately Preterm Infant; *Advances in Neonatal Care*, VOL 7
99. Hintz SR, Bann CM, Ambalavanan N, Cotten CM, Das A, Higgins RD. Predicting time to hospital discharge for extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1).
100. kirkby2007.
101. Merritt TA, Pillers DA, Prows SL. Early NICU discharge of very low birth weight infants: A critical review and analysis. Vol. 8, *Seminars in Neonatology*. W.B. Saunders Ltd; 2003. p. 95–115.
102. Lefkowitz DS, Baxt C, Evans JR. Prevalence and correlates of posttraumatic stress and postpartum depression in parents of infants in the neonatal intensive care unit (NICU). *J Clin Psychol Med Settings*. 2010 Sep;17(3):230–7.
103. Hintz SR, Bann CM, Ambalavanan N, Cotten CM, Das A, Higgins RD. Predicting time to hospital discharge for extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1).
104. Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is zero central line-associated bloodstream infection rate sustainable? A 5-year perspective. *Pediatrics*. 2015 Jun 1;135(6):e1485–93.
105. Seven years of zero central-line-associated bloodstream infections.
106. Sulayyim HJ Al, Ismail R, Hamid A Al, Ghafar NA. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022.
107. Graziano G, Notarbartolo V, Priano W, Maida CM, Insinga V, Rinaudo G, et al. Surveillance of Multidrug-Resistant Pathogens in Neonatal Intensive Care Units of Palermo, Italy, during SARS-CoV-2 Pandemic. *Antibiotics*. 2023 Sep 19;12(9):1457.
108. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. Vol. 13, *Nature Reviews Genetics*. 2012. p. 260–70.
109. Miselli F, Frabboni I, Di Martino M, Zinani I, Buttera M, Insalaco A, et al. Transmission of Group B Streptococcus in late-onset neonatal disease: a narrative review of current evidence. Vol. 9, *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. SAGE Publications Ltd; 2022.
110. Benito D, Lozano C, Jiménez E, Albújar M, Gómez A, Rodríguez JM, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from faeces of healthy neonates and potential mother-to-infant microbial transmission through breastfeeding. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015 Feb 3;91(3).
111. Richard A. Pollin, Mervin C. Yoyder; *Neonatologia w Praktyce*; 13. Sepsa Noworodka
ISBN 978-83-64737-46-6

ZAŁĄCZNIKI:

1. Strefa Pacjenta

		PROCEDURA		Nr identyf.	PN11
				Ilość stron	3
UNIWERSYTECKIE CENTRUM ZDROWIA KOBIEТЫ I NOWORODKA WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO				Wydanie	1
				Data wydania	01.01.2021

PROCEDURA:

STREFA PACJENTA W ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII NOWORODKA




WSTĘP, UZASADNIENIE, CELE

W Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka (OITN) wokół każdego pacjenta istnieje tzw. "Strefa Pacjenta".

Ma to na celu ograniczenie przenoszenia patogenów (głównie bakterii) ze środowiska szpitalnego na pacjenta i jego bezpośrednie otoczenie oraz ograniczenie przenoszenia patogenów pomiędzy pacjentami.

Nie jest możliwe utrzymanie sprzętów otaczających pacjenta w jałowości. Zarówno pacjent, jak i jego bezpośrednie otoczenie, zostają z czasem skolonizowane bakteriami.

	Stanowisko:	Imię i Nazwisko	Data	Podpis
Opracowała	Lekarz	Lek. Justyna Romańska		
Sprawdził:	Kierownik Oddziału	Dr n. med. Paweł Krajewski		
Zatwierdził	Kierownik Kliniki	Prof dr hab.n.med. Miroslaw Wielgoś		
	Członek Zarządu	Robert Wilanowski		
	dyr. ds. Medycznych	Dr n. med. Paweł Krajewski		
	Naczelną Pielęgniarka	mgr Barbara German		
	Pielęgniarka Oddziałowa	mgr Ewa Korniluk-Krogulec		

 	PROCEDURA		Nr identyf.	PN11
			Ilość stron	3
<i>UNIwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego</i>			Wydanie	1
			Data wydania	01.01.2021

Przestrzeganie zasad "Strefy pacjenta" ogranicza możliwość przenoszenia się patogenów pomiędzy pacjentami redukując ryzyko zakażenia szpitalnego.

BARIERY

Przekonanie, że ręce powinny być dezynfekowane jedynie przed bezpośrednim kontaktem z pacjentem lub wykonywaniem specjalistycznych procedur.

Przekonanie, że dotykanie pomp, respiratora, monitora nie wymaga uprzedniej dezynfekcji rąk.



Przekonanie, że dezynfekcja rąk po dotknięciu sprzętów z otoczenia pacjenta nie ma znaczenia.

PRZEBIEG PROCEDURY

W skład "Strefy Pacjenta" wchodzi

- pacjent,
- cały inkubator wraz z okryciem,
- asystor lub jego zastępnik ze wszystkimi rzeczami, które się w nim znajdują,
- respirator lub inne urządzenie służące do wspomagania oddechu,
- stojak oraz pompy,
- urządzenia służące monitorowaniu pacjenta,
- koszyk na sondy i cewniki do odsysania,
- rękawiczki jednorazowe niejałowe,
- inny sprzęt dedykowany temu pacjentowi np. urządzenie do leczenia metodą hipotermii całego ciała itd.

Każdorazowo, przed dotknięciem jakiegokolwiek rzeczy znajdującej się w "Strefie Pacjenta" lub pacjenta, obowiązuje staranna dezynfekcja rąk. Przykładowo, zmiana ustawień respiratora, czy zmiana ustawień pompy, bez uprzedniej dezynfekcji rąk, nie powinna mieć miejsca.

	PROCEDURA		Nr identyf.	PN11
			Ilość stron	3
UNIwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego			Wydanie	1
			Data wydania	01.01.2021

W przypadku dotykania kolejno różnych rzeczy należących do "Strefy Pacjenta" nie trzeba każdorazowo dezynfekować rąk. Wyjątek stanowi sytuacja, w której dotykamy samego pacjenta albo wykonujemy u pacjenta procedurę. W sytuacjach wątpliwych zalecana jest kolejna dezynfekcja rąk.

Mimo bliskości poszczególnych stref pacjenta, odkładanie sprzętu służącego danemu pacjentowi do strefy innego pacjenta, "pożyczanie" sprzętu jednego pacjenta dla innego pacjenta lub korzystanie z asystora innego pacjenta nie powinno mieć miejsca.

Nie można dopuszczać do kontaktu rzeczy takich jak karty zleceń, przybory do pisania, kalkulatory czy telefony z rzeczami pozostającymi w "Strefie Pacjenta".

Nie należy opierać się o inkubatory oraz inne sprzęty znajdujące się w "Strefie Pacjenta".

Po opuszczeniu "Strefy Pacjenta" należy zdezynfekować ręce.

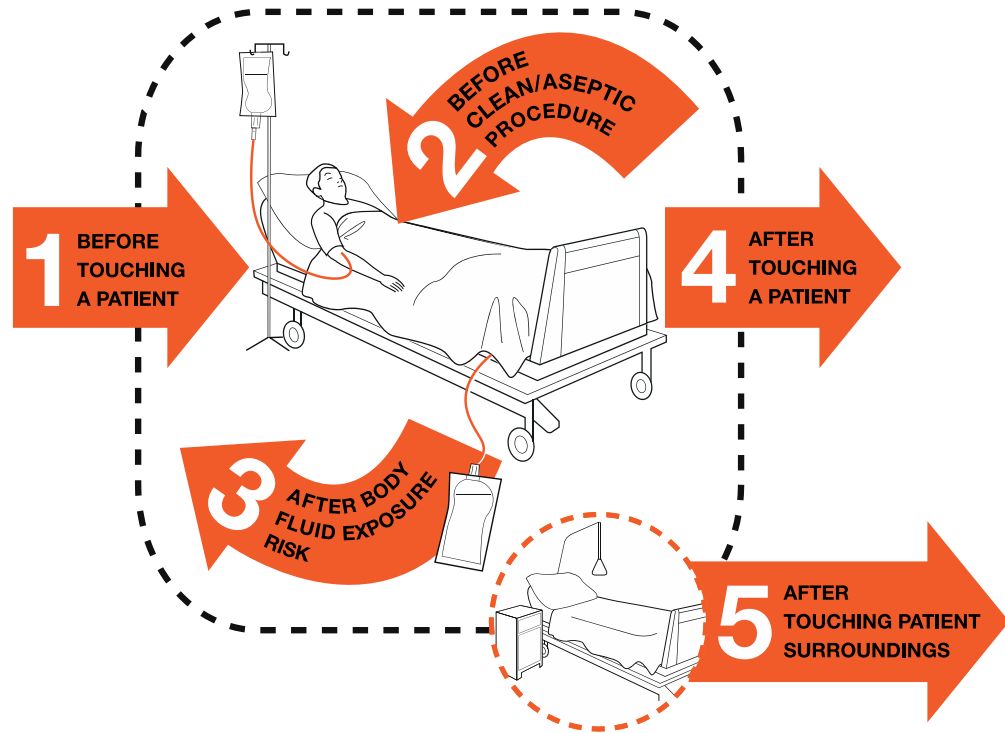
W sytuacjach nagłych, w których na pierwszym miejscu stawiamy szybkość działania, należy w miarę możliwości dążyć do przestrzegania zasad "Strefy Pacjenta".

Celem przypomnienia o istnieniu "Strefy Pacjenta" każdy noworodek leczony w OITN będzie miał w swojej strefie umiejscowioną dotyczącą tego informację.

Celem ułatwienia przynajmniej częściowej obserwacji noworodka bez konieczności uprzedniej dezynfekcji rąk zaleca się, aby okrycie inkubatora było uchylone.

2. 5 momentów higieny rak

Your 5 Moments for Hand Hygiene



1	BEFORE TOUCHING A PATIENT	WHEN?	Clean your hands before touching a patient when approaching him/her.
		WHY?	To protect the patient against harmful germs carried on your hands.
2	BEFORE CLEAN/ASEPTIC PROCEDURE	WHEN?	Clean your hands immediately before performing a clean/aseptic procedure.
		WHY?	To protect the patient against harmful germs, including the patient's own, from entering his/her body.
3	AFTER BODY FLUID EXPOSURE RISK	WHEN?	Clean your hands immediately after an exposure risk to body fluids (and after glove removal).
		WHY?	To protect yourself and the health-care environment from harmful patient germs.
4	AFTER TOUCHING A PATIENT	WHEN?	Clean your hands after touching a patient and her/his immediate surroundings, when leaving the patient's side.
		WHY?	To protect yourself and the health-care environment from harmful patient germs.
5	AFTER TOUCHING PATIENT SURROUNDINGS	WHEN?	Clean your hands after touching any object or furniture in the patient's immediate surroundings, when leaving – even if the patient has not been touched.
		WHY?	To protect yourself and the health-care environment from harmful patient germs.



World Health Organization

Patient Safety

A World Alliance for Safer Health Care

SAVE LIVES
Clean Your Hands

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this document. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use. WHO acknowledges the Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), in particular the members of the Infection Control Programme, for their active participation in developing this material.

May 2009

3. Case Report Form

CASE REPORT FORM

„Ocena skuteczności działań prewencyjnych celem redukcji częstotliwości sepsy o późnym początku oraz kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka. ” J.Lipa

Inicjały Matki / Płeć Dziecka: /

Data urodzenia dziecka : Nr. Ks. Gł : Grupa

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Historia Choroby Matki

Poród	C	P	PSN / CC			Tydzień	Dzień
Płyn owodniowy	Mnogość	Czas	Godz.	Min.	PROM	PPROM	
Cukrzyca	Sterydoterapia prenatalna						
GBS profilaktyka	Chorioamionitis						
Inna antybiotykoterapia	Niedokrwistość						
Tarczyca	Ciśnienie krwi						

Dodatkowe uwagi Matka:

Dodatkowe uwagi Dziecko:

--

Historia Choroby Dziecka						
pH UA	Apgar 1	Apgar 3	Apgar 5	Apgar 10	Waga	Centyl
Dni	Rooming -in		OIT/OPN		Status	
Niewydolność oddechowa	Rodzaj	NCPAP	NIV	MV	HFNC	Łącznie
	DNI					

Rodzaj sepsy	Doba życia	Patogen	Antybiotyki		Dni
EOS					
LOS					

Wklucie centralne	ECC	UVC	UAC
DNI			

Karmienie parenteralne	TPN	PPN
Dni		

Wymaz z odbytu	Patogeny alarmowe

Grzybica	Lek	Dni

Pokarm	Inna infekcja	Antybiotykoterapia	NEC	BPD
Powikłania neurologiczne	Max. CRP LOS	Antybiotykoterapia empiryczna	Punkcja L	PDA

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym uznała badanie za zgodne z zasadami etyki badań naukowych, wyrażając pozytywną opinię o numerze **AKBE/59/2023**