

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS
NEONATOLOGIJOS KLINIKA

Giedrė Milkintaitė

**ANKSTYVOS IR VĖLYVOS PNEUMONIJOS ĮTAKA
BRONCHOPLAUTINĖS DISPLAZIJOS DAŽNIUI TARP
NAUJAGIMIŲ GIMUSIŲ 32 IR MAŽIAU SAVAIČIŲ GESTACINIO
AMŽIAUS**

Magistro baigiamasis darbas

Mokslinio darbo vadovai:

Doc. Dr. Rasa Tamelienė

Gyd. Aurelija Juškevičienė

Kaunas

2016

TURINYS

SANTRAUKA	3
ABSTRACT	4
2. PADĖKA	5
3. INTERESŲ KONFLIKTAS	6
4. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS	7
5. SANTRUMPOS	8
6. SĄVOKOS	9
7. ĮVADAS	10
8. DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI	11
8.1 DARBO TIKSLAS:	11
8.2 DARBO UŽDAVINIAI:.....	11
9. LITERATŪROS APŽVALGA	12
9.1 BRONCHOPLAUTINĖ DISPLAZIJA	13
9.2 BRONCHOPLAUTINĖ DISPLAZIJA IR GESTACIJA.....	14
9.3 BRONCHOPLAUTINĖ DISPLAZIJA IR GIMIMO SVORIS	15
9.4 BRONCHOPLAUTINĖ DISPLAZIJA IR PNEUMONIJA	16
10. TYRIMO METODIKA	18
10.1 TYRIMO OBJEKTAS IR ATRANKA	18
11. REZULTATAI	19
11.1 APRAŠOMOJI STATISTIKA.....	19
11.2 ANKSTYVOS IS VĒLYVOS PNEUMONIJŲ DAŽNIS TARP NAUJAGIMIŲ 32 IR MAŽIAU SAVAIČIŲ GA.....	21
11.3 BPD DAŽNIO NUSTATYMAS PAGAL GĀ IR GIMIMO SVORĮ TARP NAUJAGIMIŲ 32 IR MAŽIAU SAVAIČIŲ GA	22
11.4 BPD RYŠYS SU ANKSTYVA IR VĒLYVA PNEUMONIJOMIS TARP NAUJAGIMIŲ 32 IR MAŽIAU SAVAIČIŲ GA.....	25
12. REZULTATŲ APTARIMAS	26
13. IŠVADOS	28
14. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	29
15. LITERATŪROS SĄRAŠAS	30

SANTRAUKA

Darbo autorius: Giedrė Milkintaitė

Darbo pavadinimas: Ankstyvos ir vėlyvos pneumonijos įtaka bronchoplautinės displazijos dažniui (BPD) tarp naujagimių gimusių 32 ir mažiau savaičių gestacinio amžiaus (GA)

Darbo tikslas: Nustatyti ankstyvos ir vėlyvos pneumonijos ryšį su BPD tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių GA.

Darbo uždaviniai: Nustatyti ankstyvos ir vėlyvos pneumonijos dažnį, BPD dažnį pagal GA ir gimimo svorį bei BPD ryšį su ankstyva ir vėlyva pneumonijomis tarp tiriamosios grupės neišnešiotų naujagimių.

Tyrimo metodai: Atliktas kohortinis retrospektyvus tyrimas. Tiriamieji – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Neonatologijos klinikoje 2010 – 2014 metais gydyti neišnešioti 32 savaičių ir mažesnės gestacijos naujagimiai. Statistinei analizei naudotas IBM SPSS 20 versijos statistinis paketas. Koreliacija vertinta naudojant Spearman's testą. P reikšmė <0.05 laikyta statistiškai reikšminga.

Tyrimo dalyviai: Tyrime dalyvavo 853 gimusieji 2010 – 2014 metais. Informacija apie naujagimius surinkta iš ligos istorijų ir NITS duomenų bazės apie sergamumą BPD, ankstyva ir vėlyva pneumonijomis, GA 32 ir mažiau savaičių ir gimimo svorį ne didesnę už 2500g.

Tyrimo rezultatai: Mažiausiai tyrime yra naujagimių – 1 proc., esančių 22 sav. GA ir 1 proc. tų, kurių gimimo svoris <500 g. Daugiausiai yra naujagimių – 23 proc. 32 sav. GA ir 35 proc. tų, kurie svėrė 1001 – 1500g. Pneumonija sirgo 9.5 proc. tiriamųjų. BPD dažnis didesnis tarp mažo GA ($p < 0.0005$) bei gimimo svorio naujagimių. Tarp sergančiųjų BPD statistiškai reikšmingai ankstyva pneumonija sirgo 9 proc. naujagimių ($p = 0.007$), o vėlyva pneumonija 26 proc. ($p < 0.0005$). Nustatyta koreliacija tarp ankstyvos pneumonijos ir BPD ($r = 0.103$; $p = 0.003$) ir tarp vėlyvos pneumonijos ir BPD ($r = 0.312$; $p < 0.0005$).

Išvados: Ankstyvos pneumonijos buvo 3.5 proc., o vėlyvos pneumonijos buvo 6.0 proc. tarp 32 ir mažiau sav. GA naujagimių. BPD dažnis tarp tiriamųjų buvo 12.3 proc. BPD dažniausiai pasireiškė 25 sav. GA naujagimiams. BPD dažnumas svorio grupėje <1000 g yra reikšmingai didesnis. Ryšio tarp BPD ir ankstyvos pneumonijos nėra, ankstyva pneumonija įtakos BPD neturi. Ryšys tarp BPD ir vėlyvos pneumonijos yra, vėlyva pneumonija turi įtakos BPD.

ABSTRACT

Author: Giedrė Milkintaitė

Title: The Impact of Early-onset Pneumonia and Late-onset Pneumonia on the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) Among Neonates up to 32 Weeks of Gestational Age (GA).

Aim: To evaluate the connection between BPD and early-onset and late-onset pneumonias among neonates up to 32 weeks of GA.

Task: To evaluate the frequency of early-onset and late-onset pneumonias, of BPD between GA groups and birth weight groups among participants. To evaluate the relationship between BPD and early-onset and late-onset pneumonias.

Methods: A cohort retrospective study has been made. Participants are neonates who had been treated in Neonatal unit in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas clinics in 2010 – 2014. IBM SPSS Statistics version 20 was used for the statistical analysis. Spearman's Test was used for the evaluation of correlation. P value of <0.05 was held statistically significant.

Research Participants: Total number of participants is 853. The information of participants about BPD, early-onset and late-onset pneumonias, GA up to 32 weeks and birth weight up to 2500 grams was collected from the case-histories and NICU data base.

Results: The lowest number of participants is 1 percent of 22 weeks of GA and 1 percent of those whose birth weight is <500 grams. The highest number of participants is 23 percent of 32 weeks of GA and 35 percent of those whose birth weight is 1001 – 1500 grams. 9.5 percent suffered from pneumonia totally. The lower GA ($p < 0.0005$) and birth weight the higher frequency of BPD. 9 percent suffered from early-onset pneumonia ($p = 0.007$) and 26 percent suffered from late-onset pneumonia ($p < 0.0005$) among the group with BPD. There is no correlation between early-onset pneumonia and BPD ($r = 0.103$; $p = 0.003$) and there is a correlation between late-onset pneumonia and BPD ($r = 0.312$; $p < 0.0005$).

Conclusions: 3.5 percent of participants suffered from early-onset pneumonia and 6 percent suffered from late-onset pneumonia. The frequency of BPD was 12.3 percent. Neonates who were 25 weeks of GA had the highest frequency of BPD. There is a significant higher frequency of BPD among neonates with birth weight <1000 grams. There is no relationship between BPD and early-onset pneumonia, therefore we can not claim that it has an impact on BPD. There is a relationship between BPD and late-onset pneumonia, therefore we can claim that it has an impact on BPD.

2. PADĖKA

Nuoširdžiausia padėka visiems prisidėjusiems prie šio darbo. Išskirtinė padėka mokslinio darbo vadovams: Doc. Dr. Rasai Tamelienei, gyd. Aurelijai Juškevičienei už konsultavimą tyrimo planavimo bei teoriniais klausimais, taip pat Karolinai Parmionovai už pagalbą su tyrimo metodika bei statistine analize.

3. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

4. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

BIOETIKOS CENTRAS

Nr.BEC-MF-401

2015-01-27

5. SANTRUMPOS

BPD – Bronchoplautinė displazija (Angl. Bronchopulmonary dysplasia)

GA – gestacinis amžius

KSS – Kvėpavimo sutrikimo sindromas

NICHHD – Vaikų sveikatos ir žmogaus vystymosi nacionalinis institutas (Angl. “National Institute of Child Health and Human Development”)

LSMU – Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

6. SAŲVOKOS

Gestacinis amžius – naujagimio amžius apskaičiuotas savaitėmis nuo pirmos paskutinių moters mėnesinių dienos iki jo gimimo

Koreguotas gestacinis amžius – suma gestacinio amžiaus su išgyventu laikotarpiu (savaitėmis)

Antenatalinis – laikotarpis iki gimimo

Postnatalinis – laikotarpis po gimimo

Hiperoksija – būklė kuomet audiniai ir organai yra veikiami pertekliniu deguonimi arba didesnio nei normalaus parcialinio slėgio deguonimi

7. ĮVADAS

Medicina sparčiai žengia į priekį neišnešiotų naujagimių išgyvenamumo galimybių pagerinimo link. Mažas GA tapo nebe neišsprendžiama problema, o kompleksas terapinių iššūkių, kurie daugeliu atvejų sėkmingai sprendžiami. Vienas iš tokių iššūkių bei pirminių klinikinių tikslų yra užtikrinti normalią plaučių ventilaciją ir perfuziją, kuomet pasireiškia kvėpavimo nepakankamumo požymiai.[1] Šių uždavinių sprendimo metodai plačiai taikomi praktikoje ir turi teigiamą efektą, tačiau lygiagrečiai neapsieina be komplikacijų. Viena iš neišnešiotiems naujagimiams būdingų komplikacijų yra BPD. Siekiant sėkmingų rezultatų šioje srityje, svarbu suprasti komplikacijų atsiradimo priežastis, kas galbūt galėtų padėti atrasti sprendimą kaip to išvengti.

Jau kuris laikas yra atliekami moksliniai tyrimai, kurie nagrinėja BPD atsiradimo etiopatogenetinius veiksnius. BPD yra kompleksinio etiologinio pobūdžio liga, todėl į ją reikia gilintis iš įvairių perspektyvų. Paskutiniu metu aktualus klausimas yra plaučių infekcijos vaidmuo, kaip vieno iš veiksnių šios ligos atsiradimui, tačiau kryptingų tyrimų atsakant į šį klausimą yra nedaug. Todėl ir yra pasirinktas šis tyrimas, kurio pagrindinis tikslas yra įvertinti pneumonijos (ankstyvos ir vėlyvos) ryšį su BPD tarp naujagimių iki 32 savaičių GA.

8. DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI

8.1 Darbo tikslas:

Nustatyti ankstyvos ir vėlyvos pneumonijos ryšį su bronchoplautine displazija tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių gestacinio amžiaus

8.2 Darbo uždaviniai:

- 1) Nustatyti ankstyvos ir vėlyvos pneumonijų dažnį tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių gestacinio amžiaus
- 2) Nustatyti BPD dažnį pagal gestacinį amžių ir gimimo svorį tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių gestacinio amžiaus
- 3) Nustatyti BPD ryšį su ankstyva pneumonija tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių gestacinio amžiaus

9. LITERATŪROS APŽVALGA

2010-2014 metų gimimų medicininiai statistiniai duomenys rodo, kad kvėpavimo sutrikimo sindromas (KSS) (P22.0) tarp neišnešiotų naujagimių sudaro reikšmingai didelius skaičius. Rodikliai nežymiai svyruoja penkerių metų laikotarpyje, pvz.: ” 2010 metais Lietuvoje gimė 1677 neišnešioti naujagimiai; Kvėpavimo sutrikimų sindromas (P22.0) buvo diagnozuotas 218 neišnešiotų naujagimių arba **13.0** proc. tarp visų neišnešiotų...”[2] “2014 metais Lietuvoje gimė 1520 neišnešiotų naujagimių; (P22.0) buvo diagnozuotas 282 neišnešiotiems naujagimiams arba **18.6** proc. tarp visų neišnešiotų...”[3]

Žinoma, kad KSS etiopatogenezėje surfaktanto stygius yra pagrindinė priežastis. Taip pat tai, kad atskirti KSS nuo ankstyvos pneumonijos klinikiškai požiūriu ligos pradžioje sudėtinga. Pažymėtina, kad uždegimas ar infekcija plaučiuose provokuoja antrinį surfaktanto stygių dėl jo suirimo.

Yra duomenų, kad BPD gali būti viena iš KSS komplikacijų. Remiantis S.Landry MD FRCPC, D. Menzies MD autorių 2011 metais publikuoto straipsnio duomenimis, kuriame buvo tiriami KSS ir BPD atvejų skaičiai pasirinktoje grupėje, nustatyta, kad iš visų sirgusių BPD naujagimių 67% taip pat turėjo KSS.[4]

Neišnešiotų naujagimių sergamumo struktūroje KSS sudaro ženkliai dalį tiek Lietuvoje, tiek kitose šalyse. Kadangi galima susieti KSS, BPD bei ankstyvos pneumonijos atvejus, todėl svarbu smulkiau įvertinti tarpusavio ryšį tarp šių susirgimų.

Postnatalinis uždegimas gali sutrikdyti nebrandžių plaučių alveolizaciją ir yra vertinamas kaip svarbus BPD etiopatogenetinis veiksnys, todėl tikslinga įvertinti vėlyvos pneumonijos ir BPD ryšį.

9.1 Bronchoplautinė displazija

Bronchoplautinė displazija yra neišnešiotų naujagimių susirgimas, su itin retomis išimtimis – yra aprašyti ir pavieniai atvejai išnešiotiems. BPD yra lėtinės plaučių ligos forma, kuri pasižymi kompleksine etiopatogenetine kilme.[5] Ji atspindi plaučių vystymosi stadiją, kuri būdinga iki subrendimo, dėl priešlaikinio nėštumo užsibaigimo, kartu su pažeidimo bei tam tikro uždegimo komponentu. Apibendrinus, tai yra būklė, atspindinti sutrikusį plaučių audinio bei alveolių vystymąsi.[6]

Bronchoplautinės displazijos, kaip ligos, apibrėžimas vartojamas nuo 1967 metų. Tuomet buvo pastebėti tam tikri su kvėpavimo sistema susiję pokyčiai, atsiradę kai kuriems neišnešiotiems naujagimiams, kenčiantiems nuo sunkaus kvėpavimo sutrikimo sindromo, kurių gydymui taikyta papildomo deguonies terapija ir mechaninė ventiliacija.[7] Pagrindiniai diagnostiniai kriterijai tuo metu buvo ilgalaikė deguonies terapija, tame tarpe mechaninė ventiliacija, išliekantys kvėpavimo sutrikimo klinikiniai požymiai, būdingi rentgenologiniai požymiai: bulos, sutankėjimo plotai.

Laikui bėgant buvo atrasti pažangesni, labiau tausojantys nebrandžius naujagimių plaučius deguonies terapijos metodai ir BPD ligos eiga pakito, rentgenologiniai pokyčiai prarado diagnostinę vertę. Buvo bandoma sukonkretizuoti tinkamus kriterijus, kurie tiksliai padėtų apibrėžti ligą, o taip pat padėtų geriau suprasti jos atsiradimo priežastis. Svarbiausi diagnostikai yra deguonies terapijos trukmės kriterijai: diagnozei privaloma papildomo (>21%) deguonies poreikio suminė trukmė ilgiau, nei 28 paras po gimimo. Ligos sunkumo laipsnis nustatomas, atsižvelgiant į papildomo deguonies poreikį 36 savaitių koreguoto GA. Kai kuriuose moksliniuose tyrimuose BPD atvejams priskiriami tik tie, kuriems papildomo deguonies arba kvėpuojamosios terapijos poreikis išlieka iki 36 savaitių KGA.

Vaikų sveikatos ir žmogaus vystymosi nacionalinis institutas (Angl. “National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)”)[7] sukūrė kriterijus, pagal kuriuos liga yra nustatoma. Šie kriterijai, nuo 2001 m. iki dabar, yra taikomi kalbant apie bronchoplautinės displazijos diagnozę.

Pagal NICHD kriterijus būtina BPD diagnozei sąlyga visada yra papildomo deguonies (>21%) poreikis, užtrukęs ilgiau, nei 28 paras po gimimo, bet nebūtinai pirmąsias 28 paras po gimimo iš eilės, gali būti su pertraukomis, tai yra sumuojama. O ligos sunkumo laipsnis nustatomas, atsižvelgiant į GA: <32 sav. gimusiems - 36 sav. KGA, 32 ir daugiau sav. GA – 56 parų amžiuje. Jei

iki to laiko (ar išvykstant namo, jei išvyksta anksčiau to laiko) papildomo deguonies poreikio jau nėra – lengva BPD. Jei reikia palaikyti aplinkoje iki 30% deguonies koncentraciją – vidutinė BPD. Jei reikia daugiau 30% deguonies aplinkoje ir/arba teigiamo slėgio terapijos kvėpavimo funkcijai palaikyti, net ir be papildomo deguonies – sunki BPD.[7, 8, 9]

Besiaiškinant ligos patogenezę, neabejojama, kad BPD etiologija apima daugybę antenatalinių ir postnatalinių veiksnių, tokių kaip: maža gestacija, mechaninė ventiliacija, deguonies toksinis poveikis.[7]

Šie veiksniai, išskyrus mažą gestaciją, sąlygoja ūmų plaučių audinio uždegiminį atsaką. Šis atsakas sąlygoja pažeidimą kvėpavimo takuose: metaplaziją, lygiųjų raumenų hipertrofiją, padidėjusią gleivių sekreciją. Taip pat pažeidžiama plaučių kraujotakos sistema: padidėja pralaidumas, vystosi sienelių lygiųjų raumenų hipertrofija. Įvyksta pokyčiai intersticiume: padaugėja fibronektino, elastazės, sumažėja alveolizacija, sutrikdoma kraujotaka. Viso to pasekoje stebima kvėpavimo takų obstrukcija, emfizema - atelektazė, plaučių edema, plautinė hipertenzija, vystosi fibrozė, mažėja alveolių ir kapiliarų skaičius.[10] Liga įgauna jai būdingą kliniką, o kartu ir radiologinį vaizdą.

Pastarąjį dešimtmetį pasaulyje aktyviai keliamos hipotezės susijusios su BPD, kad galbūt yra ir daugiau veiksnių, galinčių sąlygoti ligos atsiradimą. Veiksnių, kurie galėtų paskatinti papildomo deguonies terapijos skyrimą, o galbūt ir greta to padidinti ligos vystymosi pagreitį. Be visų kitų svarstytinų veiksnių, pastebėtas ir aprašomas plaučių infekcijos vaidmuo šioje sudėtingoje etiopatogenetėje situacijoje.

9.2 Brochoplautinė displazija ir gestacija

Kuomet kalbama apie BPD, vienas iš pagrindinių pabrėžiamų etiologinių veiksnių yra gestacija iki 32 savaičių. Tačiau įvairiuose literatūros šaltiniuose galima rasti ir detalesnį išskyrimą pagal GA, kada ligos pasireiškimas labiausiai tikėtinas.

2011 metais “Pediatrics International” publikuoto Japonijoje atlikto tyrimo tikslas buvo nustatyti perinatalinę riziką BPD išsivystimui tarp naujagimių, kurių svoris buvo ≤ 1500 g. BPD diagnozuota pagal NICHHD kriterijus, kuomet papildomo deguonies poreikis išlieka ≥ 28 dienas. Rezultatai teigia, kad BPD ligos atvejų skaičius yra žymiai didesnis tarp esančių ≤ 30 sav. GA naujagimių nei tarp esančių > 30 sav. GA naujagimių. (80% prieš 19.7%, $p < 0.05$).[11]

Prancūzų autorių darbe publikuotame 2011 metais, apie BPD ir KSS atsiradimą bei sunkumą BPD diagnozuota pagal NICHD kriterijus, kuomet papildomo deguonies poreikis išlieka ≥ 28 dienas. Tyrimas skelbia, kad BPD pasireiškimas didžiausias tarp 195.7 ± 21 dienų (atitiktų 27.9 ± 3 savaites) GA naujagimių.[4] Interpretuojant šiuos duomenis galima būtų teigti, kad pagal gestacinį amžių išskirta jautriausia grupė BPD atsiradimui yra ~ 28 savaičių GA naujagimiai.

Izraelio nacionalinės kohortos 2013 metų tyrimas skelbia: iš išgyvenusių naujagimių, kurių GA buvo 24-25 savaitės – 50.1% diagnozuota BPD. Tarp naujagimių 30-32 sav. gestacinio amžiaus BPD atvejų skaičius siekė 4.1%. Taikytas kriterijus tiriamiesiems yra pagal išlikusį deguonies poreikį iki 36 savaičių KGA.[12]

2014 metais pasirodė straipsnis, kurio tyrimas apie BPD buvo paremtas gyvūnų modeliu. Pasirinkti primatai, babuinų *Papio* rūšies atstovai, kurių plaučiai turi panašius į žmogaus struktūrinius ypatumus. Didžioji dauguma iš tyrime dalyvavusių primatų naujagimių, kuriems diagnozuota BPD yra 28 savaičių GA.[6]

Remiantis NICHD ataskaitos duomenimis, BPD atvejų skaičius didėja mažėjant GA. Šios išvados paskelbtos atlikus multicentrinį tyrimą, kuriame dalyvavo 9575 naujagimiai gimę 2003-2007 metų laikotarpyje. Nustatyta, kad bendras BPD atvejų skaičius, nepaisant kitų veiksnių, tarp 22 - 28 savaičių GA naujagimių yra 42%. BPD diagnozuota pagal kriterijų, kada yra išlikęs papildomo deguonies poreikis iki 36 savaičių KGA.[7]

9.3 Bronchopulautinė displazija ir gimimo svoris

Svarbu paminėti, kad kalbant apie neišnešiotus naujagimius yra taikomas gimimo svorio kriterijus. Naujagimiai sveriantys mažiau nei 2500 g, vadinami mažo svorio naujagimiais.[13]

Pasaulinėje literatūroje galima rasti štai tokį suskirstymą pagal gimimo svorį: [7, 14]

- Itin mažo svorio (Angl. “Extremely Low Birth Weight”(ELBW)) <1000 g
- Labai mažo svorio (Angl. “Very Low Birth Weight”(VLBW)) <1500 g
- Mažo svorio (Angl. “Low Birth Weight”(LBW)) <2500 g

Ne tik mažas GA, tačiau ir mažas gimimo svoris yra neatsiejamas etiologinis veiksnys BPD vystymuisi. Negana to, pastebima, kad šie abu veiksniai tarpusavyje glaudžiai susiję. [12] 2011 metais

publikuotas straipsnis, kuriame analizuoti naujagimių gimusių ≤ 1500 g svorio retrospektyvūs duomenys. Rezultatuose skelbiama, kad tarp 149 anksčiau laiko gimusių naujagimių, kurių svoris yra ≤ 1500 g, 77.8% išgyveno 28-ias dienas ir BPD atvejų skaičius siekė 43.8%. Naujagimiai, kurie gimę svėrė ≤ 1250 g, BPD sirgo reikšmingai daugiau nei tie, kurių gimimo svoris buvo > 1250 g (60% prieš 35.7% $p < 0.05$). BPD diagnozuota pagal NICHHD kriterijus, kuomet papildomo deguonies poreikis išlieka ≥ 28 dienas. [11].

Yra duomenų, kad naujagimių, kuriems nustatyta sunki BPD, gimimo svoris yra labai mažas. Pasitaiko atvejų, tačiau BPD nėra itin būdinga naujagimiams sveriantiems > 1250 g. Apie ketvirtadaliui naujagimių, kurių svoris yra < 1500 g diagnozuojama BPD. [5]

Erik A. Jensen ir Barbara Schmid atlikto tyrimo, publikuoto 2014 metais duomenimis BPD diagnozuota 29.3% naujagimių, kurie priklausė 1000 - 1500 g svorio kategorijai, tačiau net 70% naujagimių, svėrusių ≤ 1000 g. BPD diagnozuota pagal NICHHD kriterijus, kada yra išlikęs papildomo deguonies poreikis iki 36 savaičių koreguoto GA. [12]

Taip pat teigiama, kad tarp naujagimių, kuriems diagnozuota BPD, 97% sudaro tie naujagimiai, kurių svoris ≤ 1250 g. BPD diagnozuota pagal kriterijų, kada yra išlikęs papildomo deguonies poreikis iki 36 savaičių koreguoto GA. [7]

Atsižvelgiant į šaltinių pateikiamus duomenis galima būtų teigti, kad ryšys tarp BPD ir gimimo svorio yra. Jautriausios svorio grupės šios ligos pasireiškimui yra naujagimiai priklausantys itin mažo (< 1000 g) ir 1000 – 1499 g svorio kategorijoms.

9.4 Bronchoplautinė displazija ir pneumonija

Pagrindiniai veiksniai, kurie šiuo metu yra siejami su BPD išsivystymu yra: GA, gimimo svoris, duomenys gauti vertinant pagal Apgar skalę po 1 gimimo minutės, naujagimių pneumonija/sepsis. [4]

Naujagimių infekcijų tarpe pneumonija sudaro ženkliai dalį. Išsivysčiusiose šalyse naujagimių sergamumas pneumonija ir mirštamumas nuo jos yra reikšmingai dideli. [15]

Naujagimių infekcija yra skirstoma į ankstyvą ir vėlyvą. Ankstyva pneumonija vadinama tokia, kuri pasireiškia per pirmas 48-72 valandas nuo gimimo ir dažniausiai yra sukelta mikroorganizmų, patekusių iš mamos, tai yra įgimta. Vėliau pasireiškusi pneumonija (>72 val.), vadinama vėlyva. Ją dažniausiai sukelia nozokominiai mikroorganizmai, patekę gimus iš aplinkos arba patekę nuo gydymo įstaigoje dirbančio personalo.[15, 16]

Skirtingai nei kiti organai, plaučiai baigia bręsti po gimimo. Tai gali trukti iki 8-ių metų amžiaus, iki to laiko alveolių maišai baigia formuotis antriniu būdu. Kuomet naujagimis išvysta pasaulį anksčiau laiko, yra sutrikdoma antenatalinė alveolizacija, o prisidėjus uždegiminiam procesui, kuris gali kilti dėl infekcijos, dėl mechaninės ventilacijos ar hiperoksijos - alveolizacija susilpnėja. Dėl to palankesnės sąlygos išsivystyti BPD. Postnatalinis uždegimas ir/ar infekcija gali būti lokalizuota arba sisteminė.[17]

Tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 1192 neišnešioti naujagimiai, 322-iems nustatyta BPD, iš kurių 121 (37.6%) kartu diagnozuota pneumonija/sepsis. 69 (21.6%) sirgo pneumonija/sepsiu, tačiau neturėjo KSS ar BPD, $p < 0.0001$. Taip pat, 215 (67%) naujagimių, kuriems diagnozuota BPD kartu turi ir KSS diagnozę. BPD diagnozuota pagal NICHHD kriterijus, kuomet papildomo deguonies poreikis išlieka ≥ 28 dienas. [4]

Kinų autorių 2011 metų publikuoto straipsnio duomenimis apie su ventilacija susijusios pneumonijos ir BPD ryšį rašoma, kad ventilacinė pneumonija nustatoma tuomet, kada naujagimis, kuriam taikoma mechaninė plaučių ventilacija, ne mažiau, kaip po 48 val. nuo ventilacijos pradžios, įgyja naujus ir persistuojančius židininis infiltracinius plaučių radiologinius požymius.[11] Ventilacinė pneumonija visada priskiriama prie nozokominių, tai yra įgytų, vėlyvų pneumonijų. Rezultatai rodo, kad iš 56 naujagimių su BPD, ventilacinė pneumonija diagnozuota 55.4% naujagimiams. Iš 60 naujagimių, kurie neturėjo BPD, VSP diagnozuota 8.3%, $p < 0.0005$. BPD diagnozuota pagal NICHHD kriterijus, kuomet papildomo deguonies poreikis išlieka ≥ 28 dienas. [11]

10. TYRIMO METODIKA

10.1 Tyrimo objektas ir atranka

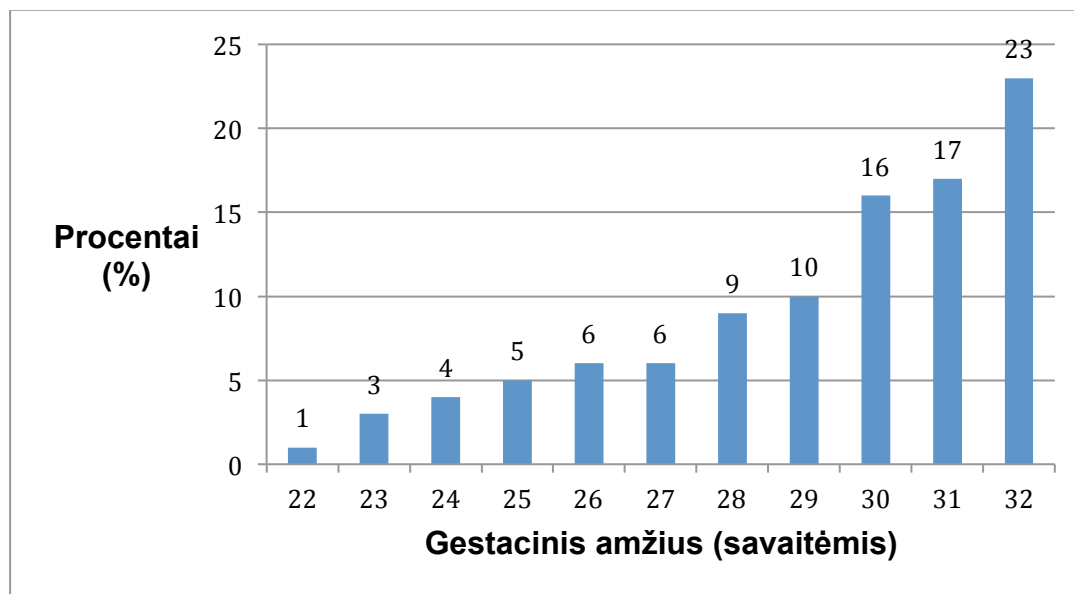
Atliktas kohortinis retrospektyvus tyrimas. Tiriamieji – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Neonatologijos klinikoje 2010 – 2014 metais gydyti neišnešioti 32 savaičių ir mažesnės gestacijos naujagimiai.

Tyrime dalyvavo 853 gimusieji 2010 – 2014 metais. Informacija apie naujagimius surinkta iš ligos istorijų ir NITS duomenų bazės apie sergamumą BPD, ankstyva ir vėlyva pneumonijomis, GA 32 ir mažiau savaičių ir gimimo svorį ne didesnę už 2500 g.

11. REZULTATAI

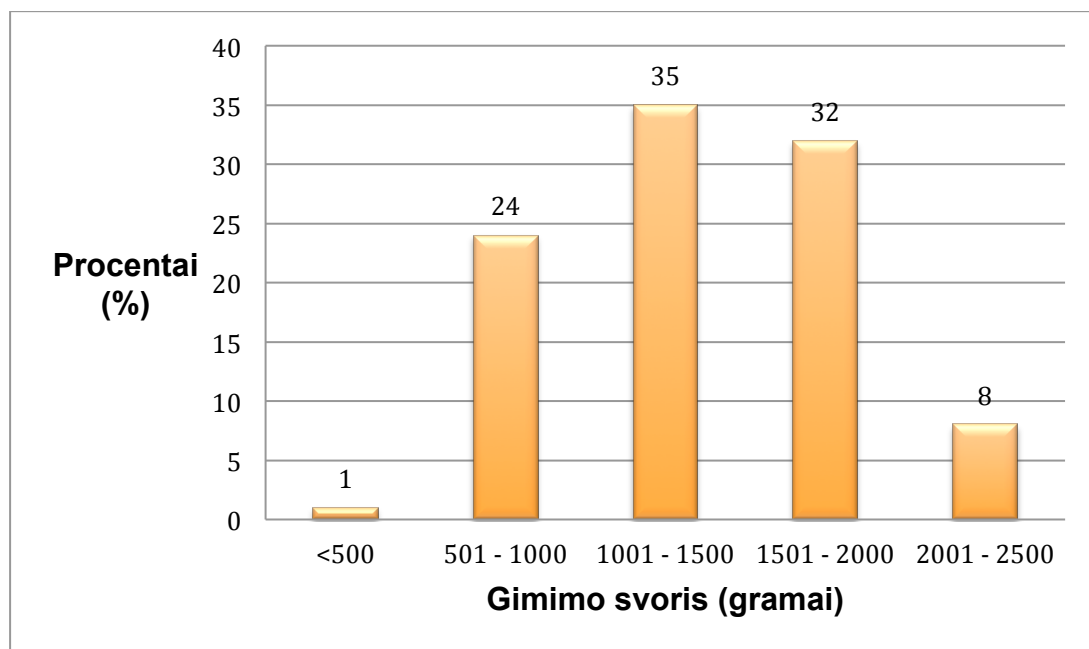
11.1 Aprašomoji statistika

Tiriamųjų skaičius yra 853 naujagimiai. Jie yra nuo 22 iki 32 savaičių gestacinio amžiaus. Mažiausiai tyrime yra naujagimių – 1 proc., esančių 22 sav. GA., o daugiausiai yra naujagimių – 23 proc. 32 sav. GA. Naujagimių procentinį pasiskirstymą pagal atskirą gestacinę savaitę iliustruoja *1 pav.*



1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal gestacinę amžių

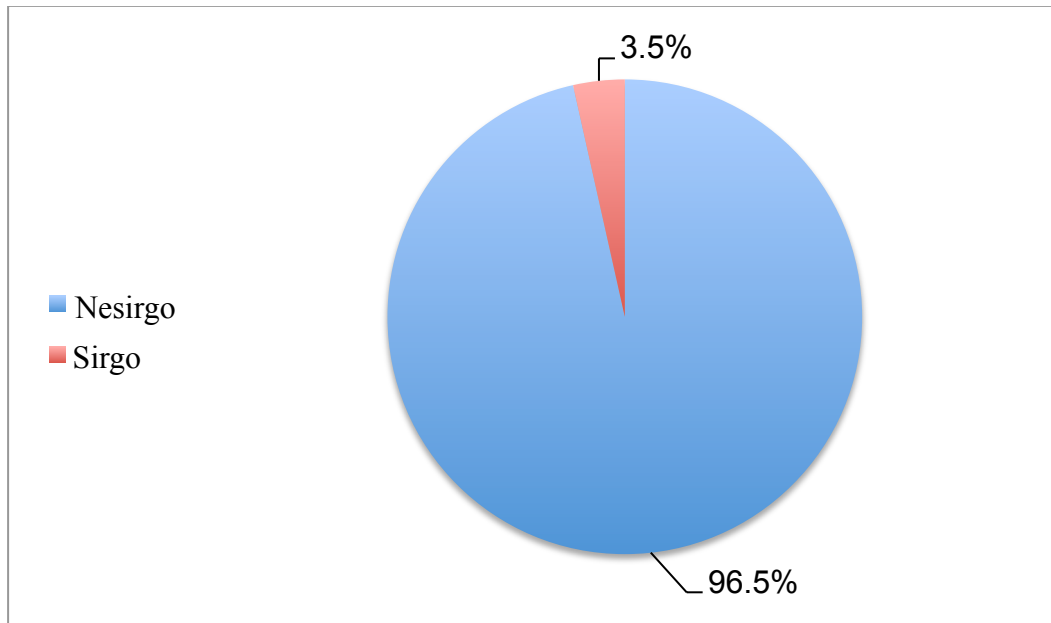
Tiriamųjų gimimo svoris yra 2500 gramų ir mažesnis. Mažiausiai yra naujagimių – 1 proc., kurių gimimo svoris <500g , daugiausiai yra naujagimių – 35 proc., kurie svėrė 1001 – 1500 g. (2 pav.)



2 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal gestacinį amžių

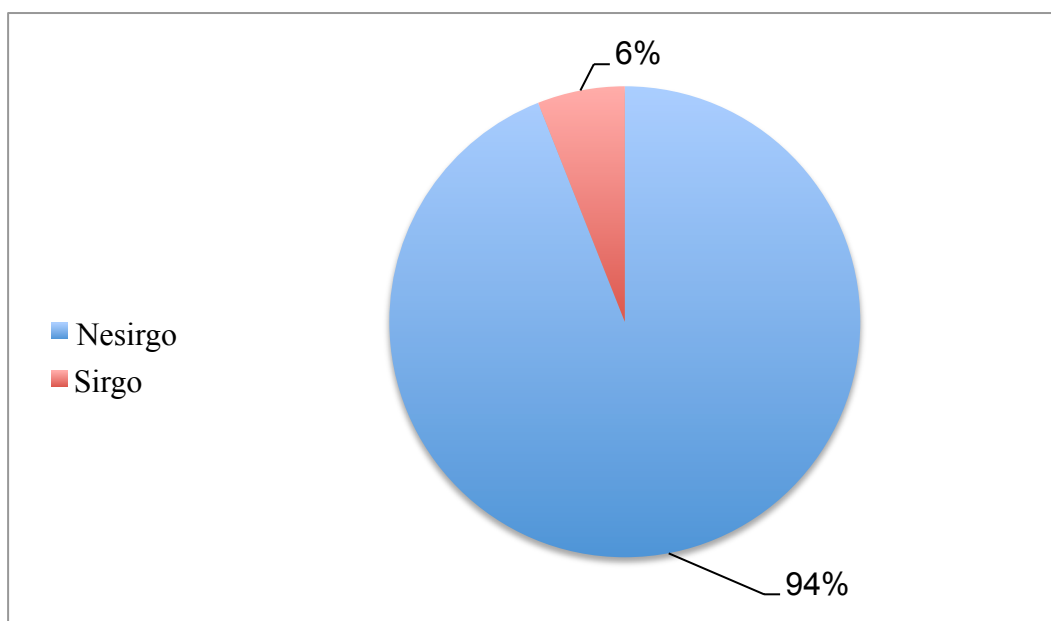
11.2 Ankstyvos ir vėlyvos pneumonijų dažnis tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių GA

3.5 proc. (n = 30) tiriamųjų sirgo ankstyva pneumonija. (3 pav.)



3 pav. Ankstyvos pneumonijos dažnis tarp tiriamųjų

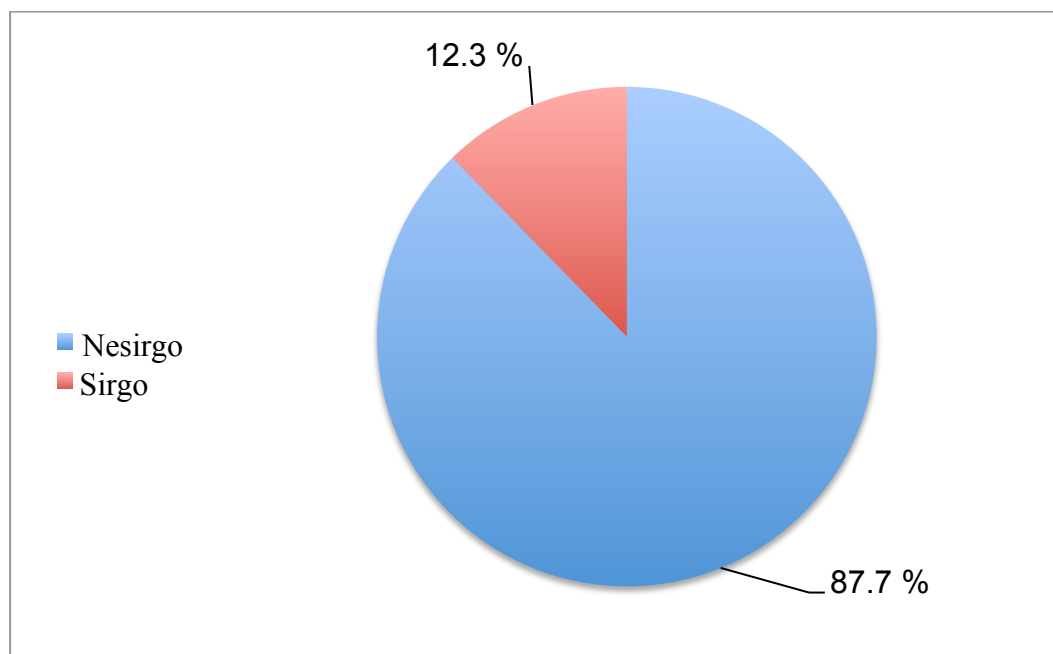
6 proc. (n = 51) tiriamųjų sirgo vėlyva pneumonija. (4 pav.)



4 pav. Vėlyvos pneumonijos dažnis tarp tiriamųjų

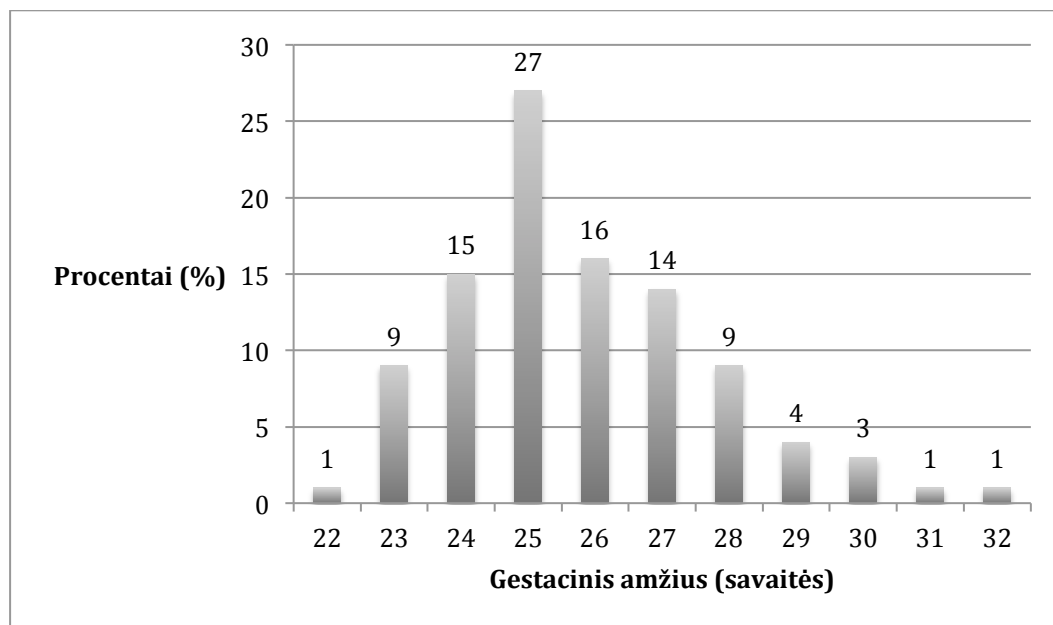
11.3 BPD dažnio nustatymas pagal GA ir gimimo svorį tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių GA

Analizavome koks buvo BPD dažnis tarp tiriamųjų. 12.3 proc. (n = 105) tiriamųjų sirgo BPD. (5 pav.)



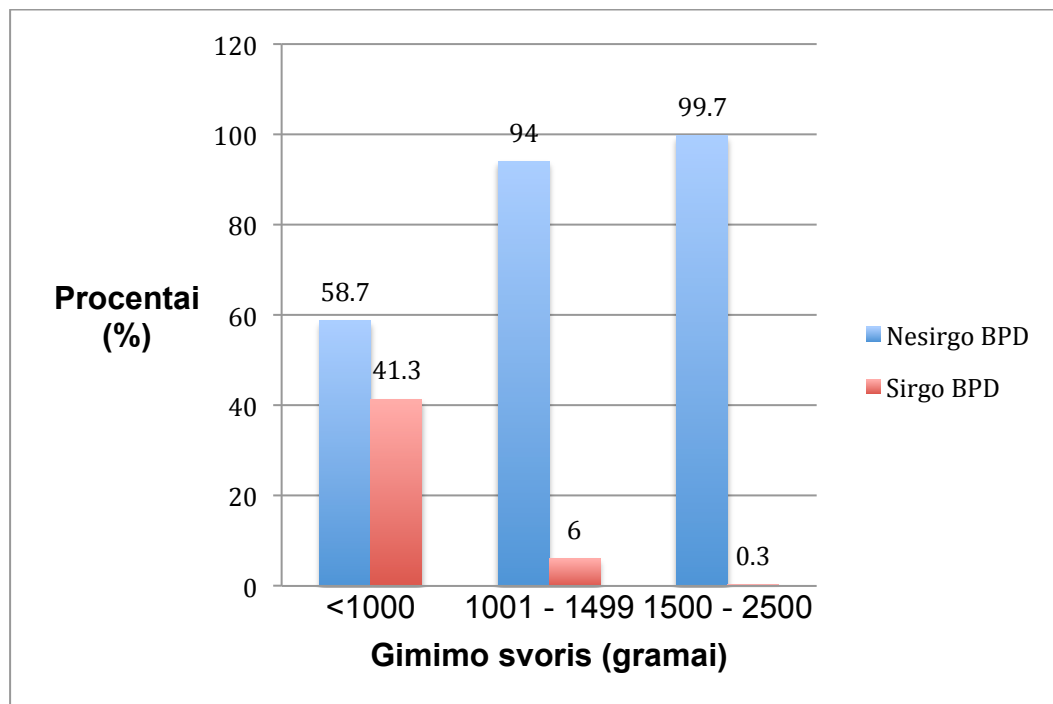
5 pav. BPD dažnis tarp tiriamųjų

Analizavome koks buvo BPD dažnis tarp tiriamųjų atskirose gestacinio amžiaus grupėse. 27 proc. (n = 28) naujagimių sergančių BPD buvo 25 sav. GA (p <0.0005). Tai yra didžiausias naujagimių procentas tarp sergančiųjų BPD. Mažiausiai sergančiųjų buvo 1 proc. (n = 1) 22 sav., 1 proc. (n = 1) 31 sav., 1 proc. (n = 1) 32 sav. GA. (p <0.0005). (6 pav.)



6 pav. BPD dažnis tarp sergančiųjų BPD pagal GA

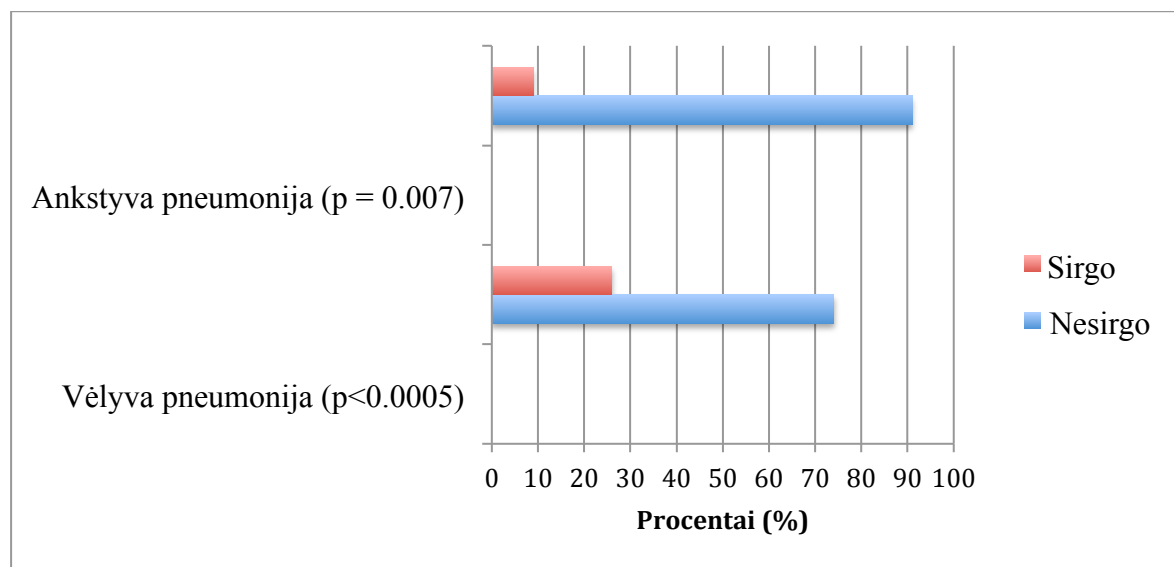
Analizavome koks buvo BPD dažnis tarp tiriamųjų, priklausančių skirtingo gimimo svorio grupėms. Didžiausias BPD dažnis buvo tarp naujagimių, kurių svoris mažiau 1000 g - 41.1 proc. (n = 86) tiriamųjų iš šios gimimo svorio grupės sirgo BPD. Mažiausias BPD dažnis - 0.3 proc. (n = 1), priklausė 1500 – 2500 g gimimo svorio grupei. (7 pav.)



7 pav. BPD dažnis pagal kategorizuotą gimimo svorį

11.4 BPD ryšys su ankstyva ir vėlyva pneumonijomis tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių GA

Tarp sergančiųjų BPD ($n = 105$) ankstyva pneumonija sirgo 9 proc. ($n = 10$) naujagimių, o vėlyva pneumonija 26 proc. ($n = 27$). Galime daryti išvadą, kad vėlyva pneumonija serga beveik tris kartus daugiau pacientų. BPD sirgo, bet nesirgo ankstyva pneumonija 91 proc. ($n = 95$), o BPD sirgo bet nesirgo vėlyva pneumonija 74 proc. ($n = 78$) tiriamieji. (Chi- Square testas) (8 pav.)



8 pav. Ankstyvos ir vėlyvos pneumonijų dažnis tarp tiriamųjų su BPD

BPD ryšiui su ankstyva/vėlyva pneumonijomis tarp naujagimių 32 ir mažiau savaičių GA taikytas Spearman testas, skaičiuojamas koreliacijos koeficientas (r), duomenys laikyti statistiškai patikimais $p < 0.05$.

Nustatėme silpną ryšį tarp ankstyvos pneumonijos ir BPD ($r = 0.103$; $p = 0.003$) ir galime daryti išvadą, kad ankstyva pneumonija BPD įtakos neturi.

Nustatėme vidutinį ryšį tarp vėlyvos pneumonijos ir BPD ($r = 0.312$; $p < 0.0005$) ir galime daryti išvadą, kad vėlyva pneumonija BPD įtakos turi.

12. REZULTATŲ APTARIMAS

Bronchoplautinės displazijos etiopatogenezė yra sudėtinga, nulemta tarpusavyje sąveikaujančių veiksnių. Naujagimių infekcija - pneumonija, sepsis, priskiriama prie priežastinių veiksnių BPD atsiradimui. 2014 metų Ann L Anderson – Berry straipsnio apie naujagimių sepsį duomenimis, 85 proc. ankstyvo sepsio atvejų pasireiškia per pirmas 24 val. nuo gimimo, nustatomi mikroorganizmai yra B grupės streptokokai, *E. Coli*, plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, *H. Influenzae* ir kt., ir dažniausiai greta yra diagnozuojama pneumonija. [22] Taip pat autorius Friedrich Reiterer apie naujagimių pneumoniją straipsnyje teigia, kad pneumonijos dažnis yra 10 proc. tarp neišnešiotų naujagimių.[23] Taigi, mūsų tyrime pirmasis uždavinys yra nustatyti ankstyvos bei vėlyvos pneumonijų dažnį. Rezultatai beveik sutampa ir rodo, kad tarp tiriamųjų 9.5 proc. sirgo pneumonija: ankstyva pneumonija diagnozuota 3.5 proc., o vėlyva pneumonija 6.0 proc. atvejų.

Mūsų rezultatai rodo, kad tarp tiriamųjų BPD dažnis yra 12.3 proc.. Žinome, kad ne tik mažas GA, tačiau ir mažas gimimo svoris yra neatsiejamas etiologinis veiksnys BPD vystymuisi. Nėgana to, pastebima, kad šie abu veiksniai tarpusavyje glaudžiai susiję. [12] Anot 2011 metais “Pediatrics International” publikuoto straipsnio, BPD pasitaiko dažniau tarp naujagimių, esančių ≤ 30 sav. GA, nei tarp naujagimių esančių > 30 sav. GA. (80% prieš 19.7%, $p < 0.05$).[11] Tai sutapo ir su mūsų atlikto tyrimo duomenimis, rezultatai buvo statistiškai reikšmingi.

Prancūzų autorių 2011 metais publikuoto straipsnio, bei kito 2014 metų tyrimo su gyvūnų modeliais duomenimis, dažniausias BPD pasireiškimas yra 28 savaičių GA.[4, 6] Erik A.Jensen 2014 metų tyrimas teigia, kad iš išgyvenusių naujagimių, kurių GA buvo 24-25 savaitės, 50.1 proc. diagnozuota BPD.[12] Mūsų atlikto tyrimo duomenimis didžiausias BPD dažnis pagal gestacinį amžių buvo 25 sav. - 27 proc. tarp sergančiųjų BPD. Mažiausias BPD dažnis tarp sergančiųjų BPD buvo 22 sav. GA - 1 proc., 31 sav. GA - 1 proc., 32 sav. GA - 1 proc. Kadangi tiriamųjų 22 sav. gestacinio amžiaus buvo labai mažas skaičius, tai galėjo turėti įtakos tyrimo rezultatams.

Literatūros duomenimis jautriausios svorio grupės šiam susirgimui yra naujagimiai, priklausantys labai mažo gimimo svorio kategorijoms: itin mažo (< 1000 g) ir 1001-1499g. [5, 7, 11, 12] Mūsų atlikto tyrimo duomenimis didžiausias BPD dažnis buvo tarp naujagimių, kurių svoris mažiau 1000 g - 41.1 proc., o BPD dažnis tarp naujagimių priklausančių 1001-1499g gimimo svorio grupei yra mažesnis - 6 proc. sirgo BPD. Todėl galime teigti, kad duomenys apie naujagimius, kurių svoris mažiau 1000 g sutampa.

Paaiškinimas galėtų būti toks, kad mažas GA ir mažas gimimo svoris lemia nepilnavertį plaučių audinio subrendimą, apsauginių mechanizmų stoką, o tai sumažina atsparumą pažeidimą sukeliantiems veiksniams, dėl ko gali išsivystyti BPD.

Jau anksčiau buvo minėta, kad plaučių infekcija yra svarbus veiksnys BPD atsiradimui. Prancūzų autorių 2011 metais atlikto tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 1192 neišnešioti naujagimiai, 322-iems nustatyta BPD, 37.6 proc. kartu diagnozuota pneumonija/sepsis.[4] 2011 metų Hongs Hang ir bendraautorių publikuoto straipsnio apie ventiliacinę pneumoniją, kuri priskiriama prie vėlyvų, duomenimis, iš 56 naujagimių su BPD, ventiliacinė pneumonija diagnozuota 55.4 proc. naujagimių, $p < 0.0005$. [11] Mūsų tyrimo duomenys rodo, kad tarp 105-ių sergančiųjų BPD pneumonija diagnozuota 35 proc. tiriamųjų: BPD ir ankstyva pneumonija sirgo 9 proc. neišnešiotų naujagimių, o BPD ir vėlyva pneumonija sirgo 26 proc. neišnešiotų naujagimių.

Galiausiai, vertinome asociaciją tarp ankstyvos bei vėlyvos pneumonijų ir BPD. Šiam tikslui buvo skaičiuotas koreliacinis koeficientas (r), pagal kurį vertinome ryšį. Tarp ankstyvos pneumonijos ir BPD ryšio nėra, nes koreliacinis koeficientas gautas mažas ($r = 0.103$; $p = 0.003$), ankstyva pneumonija BPD įtakos neturi. Ryšys tarp vėlyvos pneumonijos ir BPD yra stipresnis, koreliacijos koeficientas yra reikšmingai didesnis ($r = 0.312$; $p < 0.0005$), todėl galime teigti, kad vėlyva pneumonija turi įtakos BPD.

13. IŠVADOS

1. Ankstyvos pneumonijos buvo 3.5 proc., o vėlyvos pneumonijos buvo 6.0 proc. tarp 32 ir mažiau savaičių GA naujagimių.
2. BPD dažnis tiriamųjų grupėje yra 12.3 proc. Didžiausias BPD dažnis pagal gestacinį amžių buvo 25 sav. - 27 proc. tarp sergančiųjų BPD. Mažiausias BPD dažnis tarp sergančiųjų BPD buvo 22 sav. GA - 1 proc., 31 sav. GA - 1 proc., 32 sav. GA - 1 proc. Pagal gimimo svorį didžiausias BPD dažnis buvo tarp naujagimių, kurių svoris mažiau 1000 g - 41.1 proc., o mažiausias buvo tarp priklausančių 1500 – 2500 g gimimo svorio grupės - 0.3 proc.
3. Ryšio tarp ankstyvos pneumonijos ir BPD neradome, ankstyva pneumonija BPD įtakos neturi. Ryšį tarp BPD ir vėlyvos pneumonijos radome, vėlyva pneumonija BPD įtakos turi.

14. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Kadangi, BPD yra kompleksinės etiopatogenetinės kilmės, galima būtų atlikti tyrimą, įtraukiant daugiau tyrimo kriterijų.
2. Tikslinga klinikinėje praktikoje stengtis mažinti vėlyvos pneumonijos atvejų skaičius, nes šios ligos gali turėti tiesioginės įtakos ilgalaikiai neišnešiotų naujagimių kvėpavimo funkcijos prognozei ir BPD dažniui.

15. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Current Perspectives for Management of Acute Respiratory Insufficiency in Premature Infants with Acute Respiratory Syndrome. Springer Science + Business Media New York 2014. Published online: 2014 March 19
2. Higienos instituto sveikatos informacinis centras. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas. Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas. Neonatologijos centras. Gimimų mediciniai duomenys. 2010. Internetinė prieiga: http://sic.hi.lt/data/110_gim.pdf . p. 7
3. Higienos instituto sveikatos informacinis centras. Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas. Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas. Neonatologijos centras. Gimimų mediciniai duomenys. 2014. Internetinė prieiga: http://sic.hi.lt/data/114_gim.pdf . p. 7
4. S.Landry MD FRCPC, D.Menzies MD. Occurrence and Severity of Bronchopulmonary Dysplasia and Respiratory Distress Syndrome After a Preterm Birth (Pranc. L'occurrence et la gravité de la dysplasie bronchopulmonaire et du syndrome de détresse respiratoire après une naissance prématurée". *Pediatric Child Health*. 2011. 16(7):399-403
5. Namasivayam Ambalavanan. Bronchopulmonary dysplasia. 2014 Internetinė prieiga: <http://reference.medscape.com/article/973717-overview#showall>
6. Bradley A. Yoder and Jacqueline J. Coalson. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The preterm baboon models. 2014
7. Ann R. Stark. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. 2015. Internetinė prieiga: http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-features-of-bronchopulmonary-dysplasia?source=search_result&search=Pathogenesis+and+clinical+features+of+bronchopulmonary+dysplasia+Authors&selectedTitle=1%7E150
8. MSD Manual. Bronchopulmonary Dysplasia. Internetinė prieiga: [https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/bronchopulmonary-dysplasia-\(bpd\)](https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/bronchopulmonary-dysplasia-(bpd))
9. Nathalie L. Maitre, Roberta A. Ballard. Respiratory Consequences of Prematurity: Evolution of a Diagnosis and Development of a Comprehensive Approach. *J.Perinatol*. 2015 May. 35(5):313–321
Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt:2048/pmc/articles/PMC4414744/>
10. Eduardo Bancalari. The Newborn Lung. *Neonatology Questions and Controversies*. 2008. p.191
11. Hong Hang, Jianpei Fang, Haobin Su, Miao Chen. Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates Born at ≤ 1500 g (1999-2009). *Pediatrics International*. 2011. 53:915- 920

12. Erik A.Jensen, Barbara Schmid. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. 2014. Internetinė prieiga: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.23235/full>
13. A.Juškevičienė, R.Kregždienė. Neonatologija. IV skyrius. Mažo gimimo svorio naujagimis. Neišnešiotas naujagimis. Kaunas. 2011. p.83 -84
14. G.Buonocore, R.Bracci, M.Weindling. Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Management. Section I Epidemiology and Fetal Neonatal Medicine: 1 Epidemiology: Mortality and Morbidity. 2012. p.2
15. Michael E Speer MD. Neonatal pneumonia. 2015. Internetinė prieiga: http://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia?source=search_result&search=neonatal+pneumonia&selectedTitle=1%7E19
16. OSH Manual of Childhood Infections 3 ed. Chapter 30: Neonatal Infection. 2011 Internetinė prieiga:<http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199573585.001.0001/med-9780199573585-chapter-030>
17. Jherna Balany and Vineet Bhandari. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in The Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. 2015
18. Lietuvos ir Šveicarijos bendradarbiavimo programa. Naujagimių kvėpavimo sutrikimo sindromo diagnostika ir gydymas. 2014. p.14
19. Richard Martin MD. Respiratory distress syndrome. 2015. Internetinė prieiga: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-neonatal-respiratory-distress-disorders-of-transition?source=search_result&search=respiratory+distress+syndrome+etiology&selectedTitle=1%7E150
20. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Age Terminology During the Perinatal Period. 2016
21. F.Kawanishi, M.Yoshinaga, M.Morita, Y.Shibata, T.Yamada, Y.Ooi, A.Ukimura. Risk Factors for Ventilator- associated Pneumonia in Neonatal Intensive Care Unit Patients. Journal of Infection and Chemotherapy. 2014
22. Ann L Anderson – Berry, MD. Neonatal Sepsis. 2014
23. Friedrich Reiterer. Neonatal Pneumonia. 2013. Internetinė prieiga: http://cdn.intechopen.com/pdfs/44446/InTech-Neonatal_pneumonia.pdf