

lek. Izabela Lehman

Niepowodzenia wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach
oddechowych u noworodków urodzonych przed ukończeniem 33.
tygodnia ciąży.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

PROMOTOR:

prof. dr hab. n. med. Barbara Królak-Olejek

Katedra i Klinika Neonatologii

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, 2023

lek. Izabela Lehman

Katedra i Klinika Neonatologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego, ul. Borowska 213, Wrocław

*Chciałabym złożyć serdeczne podziękowania mojej promotor
Pani Profesor dr hab. n. med. Barbarze Królak – Olejnik
za nieocenioną pomoc merytoryczną i wsparcie w przygotowaniu pracy,
wrozumiałość, życzliwość i poświęcony czas.*

Pracę dedykuję moim dzieciom, Alicji i Franciszkowi.

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	3
ABSTRACT	6
WYKAZ SKRÓTÓW	9
WYKAZ SKRÓTÓW NAZW MIAR STATYSTYCZNYCH	11
WYKAZ TABEL	12
WYKAZ WYKRESÓW	14
WYKAZ RYCIN	14
WSTĘP	15
Wcześnieactwo.....	16
Dane epidemiologiczne	17
Przyczyny wcześniactwa.....	19
Powikłania wcześniactwa	19
Rozwój układu oddechowego oraz przebieg procesu adaptacji u noworodków urodzonych przedwcześnie	20
Farmakologiczna stymulacja dojrzewania płuc płodu.....	25
Niewydolność oddechowa u noworodków urodzonych przedwcześnie	28
Surfaktant	30
Tlenoterapia	32
Wentylacja nieinwazyjna.....	32
Wentylacja inwazyjna.....	34
Powikłania niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie	37
Wspomaganie oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie	42
ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	43
MATERIAŁ I METODY	44
Dane ogólne i kryteria doboru grupy	44
Punkty końcowe badania	45
Charakterystyka parametrów procesu diagnostyczno- leczniczego	45
Zastosowane metody statystyczne	48
Charakterystyka badanej populacji noworodków.....	50
Zakończenie hospitalizacji	52
WYNIKI I ANALIZA	53
Steroidoterapia prenatalna	53
Postępowanie na sali porodowej	62

Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych zastosowane jako wczesne wsparcie oddechowe u noworodków urodzonych < 33. tygodnia ciąży	65
Leczenie surfaktantem	71
Występowanie zespołu zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przed ukończeniem < 33. tygodnia ciąży	82
Dysplazja oskrzelowo - płucna u noworodków urodzonych przed ukończeniem < 33. tygodnia ciąży	87
Podsumowanie wyników.....	94
DYSKUSJA	96
WNIOSKI.....	118
BIBLIOGRAFIA.	119

STRESZCZENIE

WSTĘP

Zastosowanie optymalnego wsparcia oddechowego jest ważnym aspektem leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie. Wraz z postępowaniem wiedzy oraz rozwojem technologii, możliwe jest wspomaganie oddychania u coraz bardziej niedojrzałych wcześniaków. Podkreśla się znaczenie jak najmniej inwazyjnych metod leczenia niewydolności oddechowej, przy znaczącym udziale profilaktyki zaburzeń oddychania. Powszechne zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP), jako początkowego wsparcia oddechowego u wcześniaków, stało się nowym wyzwaniem w neonatologii oraz zasadniczo zmieniło postępowanie z noworodkiem we wczesnym okresie życia.

CEL PRACY

Zasadniczym celem pracy była retrospektywna analiza niepowodzeń wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, w grupie noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży ($\leq 32 + 6/7$), u których zastosowano CPAP jako wczesne wsparcie oddechowe.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną noworodków urodzonych w okresie od stycznia 2018 do grudnia 2020 roku, których pełny proces diagnostyczno - leczniczy miał miejsce w Klinice Neonatologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Grupę badaną stanowiły noworodki urodzone przed ukończeniem < 33 . tygodnia ciąży ($\leq 32 + 6/7$). Dane uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów. Do badania włączono 228 noworodków spełniających kryteria włączenia, ostatecznie analizie statystycznej poddano 216 noworodków ($N = 216$). Pierwotnym punktem końcowym badania było niepowodzenie wentylacji nieinwazyjnej ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP-f), definiowane jako konieczność intubacji pacjenta oraz zastosowania wentylacji inwazyjnej przed ukończeniem 72. godziny życia. Ustanowiono również wtórne punkty końcowe: wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania, całkowity czas trwania wspomaganie oddychania, zastosowanie wentylacji inwazyjnej oraz całkowity czas jej trwania,

podaż surfaktantu, całkowity czas trwania hospitalizacji, powikłania wcześniactwa: dysplazja oskrzelowo - płucna, zespoły ucieczki powietrza, przetrwały przewód tętniczy, krwawienia dokomorowe III i IV stopnia, retinopatia wcześniaków wymagająca leczenia, zgon pacjenta.

WYNIKI

Niepowodzenie CPAP występowało rzadziej u noworodków matek, które otrzymały przedporodowo glikokortykosteroidy w pełnym kursie. Podaż prenatalna steroidów w zakresie 1 – 7. dni przed porodem miała najbardziej korzystny wpływ na wydolność oddechową noworodka oraz zwiększała punktację w skali APGAR w 5. minucie życia. Wykazano istotny wpływ wieku ciążowego, na niepowodzenie CPAP. Zwiększenie wieku ciążowego o 1 tydzień, obniżało ryzyko niepowodzenia CPAP o 46%. Stwierdzono istotny wpływ zapotrzebowania na tlen (FiO_2) w pierwszej dobie życia na skuteczność wentylacji nieinwazyjnej. Zwiększenie FiO_2 w pierwszej dobie życia o 1%, zwiększało ryzyko niepowodzenia CPAP o 17%. Wśród czynników prenatalnych, istotny wpływ na niepowodzenie CPAP, miał całkowity czas trwania odpływania wód płodowych - każda dodatkowa godzina trwania pPROM podwyższała ryzyko wystąpienia CPAP-f o 1%. Na nieskuteczność CPAP miał wpływ nikotynizm matki w czasie ciąży – ryzyko intubacji u noworodków matek palących papierosy w czasie ciąży, było około 45 razy wyższe niż u noworodków matek niepalących. U noworodków z rozpoznanym zespołem zaburzeń oddychania (ZZO) występowało 12 - krotnie wyższe ryzyko niepowodzenia CPAP, istotny wpływ miał również stopień ZZO. Wykazano istotny wpływ krwawienia dokomorowego (IVH) na niepowodzenie CPAP - obecność IVH zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f prawie 4-krotnie. Wczesne niepowodzenie CPAP zwiększało ryzyko zgonu około 32-krotnie. Wykazano, że prawdopodobieństwo CPAP-f wzrastało około 30 - krotnie u dzieci, które wymagały leczenia surfaktantem, w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały surfaktantu. Maksymalne FiO_2 przed podażą surfaktantu miało istotny wpływ na niepowodzenie CPAP. Im większa była wartość FiO_2 przed podażą surfaktantu, tym ryzyko wystąpienia CPAP-f było wyższe. Wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy wystąpieniem dysplazji oskrzelowo – płucnej (BPD) a wiekiem ciążowym. Wykazano istotną zależność pomiędzy wystąpieniem BPD a urodzeniową masą ciała noworodka - średnia urodzeniowa masa ciała noworodków, u których wystąpiło BPD była o około 400 g niższa, niż u wcześniaków, które nie spełniły kryteriów rozpoznania BPD. Stwierdzono istotną zależność między wczesnym niepowodzeniem CPAP a wystąpieniem BPD. Wczesne niepowodzenie CPAP

w pierwszych 72. godzinach życia, zwiększało ryzyko BPD 5,5 - krotnie. Całkowity czas trwania wentylacji inwazyjnej u wcześniaków, które spełniły kryteria rozpoznania BPD, był ponad 3,3 razy dłuższy, niż u noworodków bez rozpoznanej dysplazji oskrzelowo- płucnej. Czas hospitalizacji wcześniaków z BPD był o około 35 dni dłuższy, niż wynosiła średnia dla badanej populacji.

WNIOSKI

1. Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, zastosowane jako wczesne wsparcie oddechowe, jest skuteczną metodą wentylacji u noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży.
2. Wykazano korzystny wpływ prenatalnej kortykosteroidoterapii, podanej w optymalnym czasie przed zakończeniem ciąży, na wydolność oddechową noworodków i skuteczność nieinwazyjnej wentylacji.
3. Prenatalnym czynnikiem prognostycznym niepowodzenia wczesnej nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem, może być przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz nikotynizm u matki.
4. Czynnikiem ryzyka niepowodzenia CPAP może być niski wiek ciążowy, ocena w skali APGAR w 5. minucie życia oraz krwawienie dokomorowe, niezależnie od jego stopnia.
5. Cechy narastającej niewydolności oddechowej, ze wzrastającym zapotrzebowaniem na tlen w pierwszej dobie życia, u noworodków leczonych CPAP, mogą być istotnym czynnikiem prognostycznym niepowodzenia tej metody wentylacji.
6. Konieczna jest wczesna podaż surfaktantu wraz z zastosowaniem nieinwazyjnego wspomaganie oddychania ciągłym dodatnim ciśnieniem, w celu minimalizacji ryzyka niepowodzenia terapii.
7. Niepowodzenie wentylacji CPAP, zwiększa ryzyko dysplazji oskrzelowo – płucnej oraz zgonu u noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży.

ABSTRACT

INTRODUCTION

The optimal respiratory support is an important aspect of treating preterm newborns. With the advancement of knowledge and the development of technology, it is possible to provide respiratory support for extremely preterm infants. However, respiratory therapy for extreme prematurity, is very complicated and fraught with complications. The importance of treating respiratory failure as minimally invasively as possible, with a significant contribution to the prevention of respiratory distress, is emphasized. The widespread use of continuous positive airway pressure (CPAP) as initial respiratory support in premature infants has become a new challenge in neonatology and has fundamentally changed the management of the newborn in early life.

AIM OF THE STUDY

The primary objective of this study was to retrospectively analyze the failure of non – invasive ventilation with continuous positive airway pressure, in a group of infants born before 33 weeks of gestation ($\leq 32 + 6/7$) who received CPAP as early respiratory support.

MATERIAL AND METHODS

The medical records of newborns, born between January 2018 and December 2020, whose complete diagnostic and treatment process took place in the Department of Neonatology at the University Clinical Hospital in Wroclaw, were retrospectively analyzed.

The study group consisted of newborns born before the < 33 weeks of gestation ($\leq 32 + 6/7$). Data were obtained from analysis of the patients' medical records. 228 neonates meeting the inclusion criteria, were included in the study, and finally 216 neonates were statistically analyzed (N = 216). The primary endpoint of the study was failure of continuous positive airway pressure (CPAP-f) ventilation, defined as the need to intubate the patient and use invasive ventilation before the end of 72. hours of life. Secondary endpoints were also established: onset of respiratory distress syndrome and severity, total duration of respiratory support, use of invasive ventilation and total duration of ventilation, surfactant administration, total duration of hospitalization, complications of prematurity: bronchopulmonary dysplasia, air leak

syndrome, patent ductus arteriosus, grade III and IV intraventricular hemorrhages, retinopathy of prematurity, and death.

RESULTS

CPAP failure was less common in newborns of mothers who received antenatal glucocorticosteroids. Prenatal supply of steroids in the range of 1st - 7th days before delivery, had the most favorable effect on neonatal respiratory capacity and increased APGAR scores at the 5th minute of life. There was a significant effect of gestational age, on CPAP failure. Increasing gestational age by 1 week, reduced the risk of CPAP failure by 46%. There was a significant effect of FiO₂ in the first day of life, on the effectiveness of CPAP. Increasing FiO₂ by 1%, increased the risk of CPAP failure by 17%. Among prenatal factors, the total duration of preterm premature rupture of membranes (pPROM) had a significant impact on CPAP failure - each additional hour of pPROM increased the risk of CPAP-f by 1%. CPAP failure was influenced by maternal nicotine during pregnancy - the risk of intubation in newborns of mothers who smoked during pregnancy, was approximately 45 times higher, than in newborns of non-smoking mothers. Newborns with respiratory distress syndrome (RDS) had a 12-fold higher risk of CPAP failure, and the degree of RDS also had a significant effect. Intraventricular hemorrhage (IVH) was shown to have a significant effect on CPAP failure - the presence of IVH increased the risk of CPAP-f by almost 4-fold. Early CPAP failure increased the risk of death by about 32 times. The probability of CPAP-f was shown to increase about 30-fold in children, who required surfactant treatment, compared to children who did not receive surfactant. Maximum FiO₂ before surfactant administration had a significant effect on CPAP failure. The higher the FiO₂ before surfactant supply, the higher the risk of CPAP-f was. There was an inverse relationship between the occurrence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and gestational age. A significant relationship was found between the occurrence of BPD and neonatal birth weight - the average birth weight of neonates who developed BPD was about 400 g lower than that of premature infants who did not meet the criteria for BPD diagnosis. A significant relationship was found between early CPAP failure and BPD onset. Early CPAP failure in the first 72 hours of life, increased the risk of BPD 5.5 - fold. The total duration of invasive ventilation in premature infants who met the criteria for BPD diagnosis was more than 3.3 times longer than in infants without BPD. The duration of hospitalization for premature infants with BPD was about 35 days longer than the average for the study population.

CONCLUSIONS

1. Continuous positive airway pressure, applied as early respiratory support, is an effective method of ventilation in neonates born before 33. weeks of gestation.
2. Prenatal corticosteroid therapy, administered at the optimal time interval, has been shown to have a beneficial effect on neonatal respiratory capacity and the effectiveness of non-invasive ventilation.
3. Prenatal predictors of failure of early positive pressure ventilation, may be premature rupture of fetal membranes and nicotine use in the mother.
4. The APGAR score at the 5th minute of life and ultrasound confirmation of intraventricular hemorrhage, regardless of its degree, may be a predictor of CPAP failure.
5. Features of increasing respiratory distress, with an increase in oxygen demand in the first day of life, in newborns treated with CPAP, may be an important risk factor in the failure of this method of ventilation.
6. Early supply of surfactant along with the use of non-invasive support of breathing with continuous positive pressure is necessary to minimize the risk of therapy failure.
7. Failure of CPAP ventilation, may increase the risk of bronchopulmonary dysplasia and death before hospital discharge, in infants born before 33. weeks of gestation.

WYKAZ SKRÓTÓW

Skrót	Nazwa oryginalna	Nazwa polska
ANC	<i>antenatal corticosteroids</i>	prenatalna podaż kortykosteroidów
BiPAP	<i>Bi-level positive airway pressure</i>	dwufazowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
BPD	<i>bronchopulmonary dysplasia</i>	dysplazja oskrzelowo - płucna
CPAP	<i>continous positive airway pressure</i>	ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych-
GUS		Główny Urząd Statystyczny
hbd	<i>fac. hebdomas</i>	tydzień ciąży
HFNC	<i>high flow nasal cannula</i>	kaniule donosowe z wysokim przepływem gazów
LPCAT1	<i>lysophosphatidylcholine acyltransferase 1</i>	acyltransferaza lizofosfatydylocholiny 1
MNRR1	<i>mitochondrial nuclear retrograde regulator 1</i>	
mRNA	<i>messenger riboucleic acid</i>	matrycowy RNA
NEC	<i>necrotizing enterocolitis</i>	martwicze zapalenie jelit
nHFO	<i>non- invasive high frequency oscillatory ventilation</i>	nieinwazyjna wentylacja oscylacyjna
NIPPV	<i>nasal intermittent positive pressure ventilation</i>	nosowa przerywana wentylacja dodatnim ciśnieniem
NIV	<i>non- invasive ventialtion</i>	wentylacja nieinwazyjna
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>	

NICHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>	
PIE	<i>pulmonary interstitial emphysema</i>	rozedma śródmiąższowa płuc
P/IVH	<i>periventricular/intraventricular hemorrhage</i>	krwawienie około- i dokomorowe
PLV	<i>pressure limited ventilation</i>	wentylacja ciśnieniowa
PMA	<i>Post menstrual age</i>	Wiek skorygowany
PPROM	<i>preterm premature rupture of membranes</i>	przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed terminem
PROM	<i>preterm rupture of membranes</i>	przedwczesne pęknięcie błon płodowych
RDS	<i>respiratory distress syndrome</i>	zespół zaburzeń oddychania
RNA	<i>ribonucleic acid</i>	kwasy rybonukleinowe
ROP	<i>retinopathy of prematurity</i>	retinopatia wcześniaków
TV	<i>tidial volume</i>	objętość oddechowa
UNICEF	<i>United Nations International Children's Emergency Fund</i>	Fundusz Narodów Zjednoczonych na Rzecz Dzieci
USG	<i>ultrasonography</i>	ultrasonografia
USK		Uniwersytecki Szpital Kliniczny
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
VILI	<i>ventilator-induced lung injury</i>	uszkodzeniem płuc indukowanym przez respirator
VLBW	<i>very low birth weight</i>	bardzo mała urodzeniowa masa ciała
VTV	<i>volume targeted ventilation</i>	wentylacja objętościowa
ZZO		Zespół zaburzeń oddychania

WYKAZ SKRÓTÓW NAZW MIAR STATYSTYCZNYCH

N – wielkość próby;

n, n_{obs} – próbka populacji;

M – średnia;

SD – odchylenie standardowe;

Mdn – mediana;

Min i $Maks.$ – najniższa i najwyższa wartość rozkładu;

$Sk.$ – skośność;

$Kurt.$ – kurtoza;

H_0 – hipoteza zerowa.

H_1 – hipoteza alternatywna;

χ^2 – statystyka testu chi-kwadrat Pearsona;

p_{adj} – wartość p skorygowana;

φ_c – miara siły związku phi Yule'a;

W – statystyka testu Shapiro-Wilka;

df – stopnie swobody;

V – miara siły związku Cramera;

β – współczynnik uogólnionego modelu liniowego;

SE – błąd standardowy;

t – Statystyka t ;

z – statystyka z ;

$Pr(>|z|)$ – wartość p testu modelu regresji logistycznej;

$Pr(>|t|)$ – wartość p testu modelu regresji liniowej;

AIC – kryterium informacyjne Akaike

WYKAZ TABEL

Tabela 1. *Fazy rozwoju płuc.*

Tabela 2. *Przyczyny niewydolności oddechowej u noworodków.*

Tabela 3. *Definicja BPD dla noworodków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży (32 + 6/7).*

Tabela 4. *Statystyki opisowe wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała w odniesieniu do płci (N=228).*

Tabela 5. *Liczba noworodków urodzonych w danym tygodniu ciąży.*

Tabela 6. *Statystyki opisowe wieku ciążowego w odniesieniu do podaży steroidów (N=216).*

Tabela 6. *Statystyki opisowe wieku ciążowego w odniesieniu do przedporodowej podaży glikokortykosteroidów (N=216).*

Tabela 7. *Częstości (udziały %) rozkładu czasu od ostatniej dawki GKS do porodu w odniesieniu do tygodnia ciąży wraz z wynikami testu niezależności (N=175).*

Tabela 8. *Częstości (udziały %) rozkładu czasu od ostatniej dawki GKS do porodu w odniesieniu do CPAP-failure wraz z wynikami testu niezależności (N=175).*

Tabela 9. *Częstości (udziały %) rozkładu czynnika pełnego/niepełnego kursu steroidów w odniesieniu do CPAP-f, z wynikami testu niezależności (N=175).*

Tabela 10. *CPAP-f i rozpoczęcie wentylacji inwazyjnej (N=83) w zależności od czasu podaży ANS - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.*

Tabela 11. *Czas trwania hospitalizacji w zależności od czasu podaży ANS - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.*

Tabela 12. *Całkowity czas trwania tlenoterapii w zależności od czasu podaży ANS - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.*

Tabela 13. *Statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego oraz rozkład zmiennej punktacji w skali APGAR w 5. minucie życia.*

Tabela 14. *Czas trwania wentylacji inwazyjnej a statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.*

Tabela 15. *Statystyki opisowe zastosowania CPAP w zależności od wieku ciążowego oraz od urodzeniowej masy ciała (N=216).*

Tabela 16. *Czas trwania wentylacji CPAP a statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.*

Tabela 17. *CPAP-f a statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 18. *FiO₂ w 1. dobie życia a CPAP- f - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 19. *Wpływ czynników prenatalnych na niepowodzenie CPAP.*

Tabela 20. *Wpływ czynników postnatalnych na niepowodzenie CPAP.*

Tabela 21. *CPAP - f a wtórne punkty końcowe - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 22. *Częstości (udziały %) rozkładu czynnika podaży pierwszej i drugiej dawki surfaktantu z wynikami testu niezależności (N=216).*

Tabela 23. *Statystyki opisowe czasu od urodzenia do podaży pierwszej (N=105) oraz drugiej (N=24) dawki surfaktantu.*

Tabela 24. *Statystyki opisowe maksymalnego FiO₂ przed podażą pierwszej i drugiej dawki surfaktantu.*

Tabela 25. *Częstości (udziały %) rozkładu podaży pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu w zależności od prenatalnej terapii GKS (N=216).*

Tabela 26. *Częstości (udziały %) rozkładu podaży surfaktantu w zależności od rozpoznania ZZO (N=216).*

Tabela 27. *Częstości (udziały %) rozkładu podaży surfaktantu w zależności od stopnia klinicznego ZZO (N=135).*

Tabela 28. *Leczenie surfaktantem a konieczność zastosowania CPAP - statystyki dopasowania jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 29. *Podaż surfaktantu a CPAP – f - statystyki dopasowania jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 30. *Czas podaży surfaktantu po urodzeniu a niepowodzenie CPAP - statystyki dopasowania dwuczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 31. *Rozpoznanie ZZO u noworodka (wraz ze stopniem klinicznym) a czynniki prenatalne.*

Tabela 31. *Wybrane czynniki prenatalne a rozpoznanie ZZO u noworodka (wraz ze stopniem klinicznym).*

Tabela 32. *Rozkład czynnika BPD (udziały %) w zależności od uprzedniego rozpoznania ZZO (N=216).*

Tabela 34. *Niepowodzenie CPAP a wystąpienie BPD - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 35. *Wczesny CPAP oraz leczenie surfaktantem a rozpoznanie BPD - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Tabela 36. *Częstości (udziały %) rozkładu BPD w zestawieniu ze zgonem (N=216).*

WYKAZ WYKRESÓW

Wykres 1. *Porównanie wartości maksymalnego FiO_2 na sali porodowej, w odniesieniu do intubacji na sali porodowej.*

Wykres 2. *Metody podaży surfaktantu w badanej grupie noworodków (N=216).*

Wykres 3. *Podaż pierwszej dawki surfaktantu a średnie miary wieku ciążowego.*

Wykres 4. *Podaż drugiej dawki surfaktantu a średnie miary wieku ciążowego.*

Wykres 5. *Podaż pierwszej dawki surfaktantu w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.*

Wykres 6. *Podaż drugiej dawki surfaktantu w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.*

Wykres 7. *Porównanie występowania RDS w zależności od średnich miar wieku ciążowego.*

Wykres 8. *Porównanie stopni klinicznych ZZO w zależności od średnich miar wieku ciążowego.*

Wykres 9. *Rozpoznanie ZZO w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.*

Wykres 10. *Porównanie stopnia RDS w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.*

Wykres 11 . *Porównanie występowania dysplazji oskrzelowo - płucnej w zależności od średnich miar wieku ciążowego.*

Wykres 12. *Porównanie występowania BPD w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.*

Wykres 13. *Porównanie średnich miar czasu trwania wentylacji inwazyjnej a wystąpieniem BPD.*

Wykres 14. *Porównanie średnich miar całkowitego czasu hospitalizacji w zależności od rozpoznania dysplazji oskrzelowo - płucnej.*

WYKAZ RYCIN

Rycina 1. *Wskazania do zastosowania wentylacji inwazyjnej.*

Rycina 2. *Sposób zakończenia ciąży.*

WSTĘP

Dzięki postępowi, jaki dokonał się w opiece perinatalnej oraz w neonatologii w ciągu ostatnich dekad, odnotowano powolną, ale stałą poprawę wyników leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie [1, 2]. Mimo to, wcześniactwo nadal w nieproporcjonalnie dużym stopniu przyczynia się do zwiększonej zachorowalności, umieralności i długoterminowej niepełnosprawności [1-3]. Optymalne postępowanie diagnostyczno - lecznicze stanowi wyzwanie dla współczesnej neonatologii. Zapewnienie nowoczesnej terapii najmniejszym i najbardziej niedojrzałym noworodkom, jest kluczowe dla poprawy wyników leczenia oraz ograniczenia powikłań wcześniactwa.

Zastosowanie optymalnego wsparcia oddechowego jest ważnym aspektem leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie. Wraz z postępem wiedzy oraz rozwojem technologii, możliwe jest wspomaganie oddychania u coraz bardziej niedojrzałych wcześniaków. Jednak terapia oddechowa w przypadku skrajnego wcześniactwa, jest bardzo skomplikowana i obciążona powikłaniami. Podkreśla się znaczenie jak najmniej inwazyjnych metod leczenia niewydolności oddechowej, przy znaczącym udziale profilaktyki zaburzeń oddychania. Podejście polegające na wczesnej intubacji i podaży surfaktantu przez rurkę dotchawiczą, zostało w ostatnich latach zakwestionowane. Zgodnie z aktualnymi, europejskimi rekomendacjami, u noworodków oddychających spontanicznie, zalecane są tryby wentylacji, nie wymagające intubacji pacjenta [4]. Powszechne zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP), jako początkowego wsparcia oddechowego u wcześniaków, stało się nowym wyzwaniem w neonatologii oraz zasadniczo zmieniło postępowanie z noworodkiem we wczesnym okresie życia. Na przestrzeni ostatnich lat nieinwazyjne wspomaganie oddychania okazało się metodą optymalną i skuteczną nawet u noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie [5]. Wentylacja nieinwazyjna jest obecnie szeroko stosowana w niewydolności oddechowej u wcześniaków, co znacznie poprawiło wyniki leczenia w porównaniu z inwazyjną wentylacją mechaniczną [5, 6].

Wentylację nieinwazyjną ciągłym dodatnim ciśnieniem, pierwszy raz zastosowano u noworodków w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku [7]. Do badania włączono wówczas 20 wcześniaków oddychających spontanicznie, z rozpoznaniem zespołu zaburzeń oddychania. Wykorzystano plastikową komorę ciśnieniową, dzięki której możliwe było uzyskanie dodatniego

ciśnienia w drogach oddechowych bez rurki intubacyjnej. Efekt był znakomity, ponieważ przeżyło 16 noworodków, w tym 10 z masą ciała poniżej 1500 g. W kolejnych latach zmodyfikowano metody oraz urządzenia generujące dodatkowo ciśnienie [8]. W latach osiemdziesiątych zaprojektowano pierwsze kaniule donosowe, które umożliwiły skuteczną wentylację zarówno noworodków donoszonych, jak i wcześniaków z małą urodzeniową masą ciała [9].

Zespół zaburzeń oddychania (RDS) pozostaje istotną przyczyną niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie. Chociaż metody leczenia stopniowo ewoluowały na przestrzeni lat, skutkując poprawą przeżywalności wcześniaków, odsetek pacjentów z dysplazją oskrzelowo – płucną (BPD), wciąż utrzymuje się na nieakceptowalnym poziomie [10]. Począwszy od 2006 roku, co 3 lata, publikowane są europejskie zalecenia dotyczące optymalnego postępowania w zespole zaburzeń oddychania u noworodków, w celu osiągnięcia jak najlepszych wyników leczenia. „European Consensus Guidelines for the Management of Respiratory Distress Syndrome” po raz pierwszy opublikowano w 2007 roku i aktualizowano w latach 2010, 2013, 2016 i 2019 [4, 11-14]. Wytyczne zostały zatwierdzone przez European Society for Paediatric Research i wprowadzone jako obowiązujące w Polsce.

Wcześnieactwo

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, 11. rewizji (ICD-11), zgodnie ze Światową Organizacją Zdrowia (WHO), zdefiniowano poród przedwczesny jako zakończenie ciąży przed ukończeniem 37. tygodnia lub przed 259. dniem od daty pierwszego dnia ostatniej miesiączki [15]. Nie określono jednocześnie dolnej granicy wieku ciążowego. Również ICD-11 zaleca włączenie do klasyfikacji wszystkie żywo urodzone noworodki, niezależnie od wieku ciążowego [15-16].

Noworodki urodzone przedwcześnie narażone są na szereg wczesnych i późnych powikłań, które różnią się w zależności od tygodnia ciąży, masy ciała oraz różnorodnych czynników matczynych i płodowych [3]. Zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie liczby powikłań wczesniactwa, z wyjątkiem dysplazji oskrzelowo - płucnej, której odsetek zwiększył się wśród dzieci urodzonych w ciągu ostatnich 20 lat [17]. Przeżywalność wyraźnie wzrosła dla noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie w 23. i 24. tygodniu ciąży. Wzrósł również

odsetek pacjentów bez poważnych powikłań wcześniactwa, urodzonych w 25 - 28. tygodniu ciąży [3, 17]. Powikłania porodu przedwczesnego były główną przyczyną zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie w 2020 roku, odpowiadając za około 16% wszystkich zgonów w populacji pediatrycznej i 35% zgonów wśród noworodków [15].

Dane epidemiologiczne

Każdego roku około 15 milionów noworodków przychodzi na świat przedwcześnie [15]. W odniesieniu do całkowitej liczby urodzonych dzieci - 1 na 10 jest wcześniakiem. Wskaźnik przedwczesnych porodów wzrasta w prawie wszystkich, gromadzących wiarygodne dane, krajach świata [15-16]. Z uwagi na brak dostępności informacji z systemów administracyjnych wielu krajów, dokładna ocena liczby przedwczesnych porodów jest utrudniona. Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości dokładnego określenia czasu trwania ciąży, co jest kluczowe dla zaklasyfikowania porodu, jako przedwczesnego. Poprawne gromadzenie informacji dotyczących wcześniactwa zostało określone jako priorytet w programie „Every Newborn Action Plan”, prowadzonym wspólnie przez WHO i Fundusz Narodów Zjednoczonych na Rzecz Dzieci (UNICEF) [18].

W ostatnich latach ukazały się trzy międzynarodowe analizy, dotyczące globalnego problemu porodów przedwczesnych [19-21]. W 2019 roku opublikowano przegląd systematyczny, dotyczący wcześniactwa, w 194 państwach członkowskich WHO od 1990 do 2014 roku [21]. Oszacowano również reprezentatywne wskaźniki dla populacji krajów, w których brakuje danych lub są one ograniczone. 12 milionów (81%) przedwczesnych porodów miało miejsce w Azji i Afryce Subsaharyjskiej. Regionalne wskaźniki przedwczesnych urodzeń wahały się od 13,4 % w Afryce Północnej, do 8,7 % w Europie. Indie, Chiny, Nigeria, Bangladesz i Indonezja odpowiadały za prawie 58 milionów (41%), ze 140 milionów żywych urodzeń i 6 milionów (40%) przedwczesnych porodów na świecie. Spośród 38 krajów, posiadających wysokiej jakości dane, wskaźniki przedwczesnych porodów wzrosły od 2000 roku w 26 krajach, a obniżyły się w 12 krajach. Oszacowano, że globalny wskaźnik wcześniactwa wynosił 9,8 % w 2000 roku i 10,6 % w 2014 roku. Prawie 85% przedwczesnych porodów miało miejsce między 32. a 37. tygodniem ciąży. 11% stanowiły wcześniaki urodzone między 28. a 32. tygodniem ciąży, natomiast odsetek noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie wynosił 4%.

Pomimo postępu, jaki dokonał się w pediatrii i neonatologii w ciągu ostatnich dekad, szacuje się, że w 2020 roku 6,3 miliona dzieci zmarło, głównie z przyczyn, którym można było zapobiec [15]. Spośród wszystkich zgonów przed ukończeniem 14. roku życia, zgony w okresie noworodkowym stanowiły 40% (2,5 mln), natomiast zgony niemowląt (1 - 12. miesiąc życia) - 24% (1,6 mln). Zgony dzieci do 5. roku życia stanowią łącznie 85% (5,4 mln). W populacji pediatrycznej, ryzyko zgonu jest największe w 1. miesiącu życia. W 2020 roku umieralność noworodków szacowana była w skali globalnej, na 18 zgonów na 1000 żywych urodzeń. Prawdopodobieństwo śmierci po 1. miesiącu życia i przed osiągnięciem wieku 12. miesięcy, wynosiło 12 na 1000, a prawdopodobieństwo zgonu między 1. a 5. rokiem życia, wynosiło 10 na 1000. Szanse na przeżycie wzrosły w ostatniej dekadzie dla całej populacji pediatrycznej, jednak postęp był nierównomierny w poszczególnych grupach wiekowych dzieci [22]. Największa poprawa w zakresie przeżywalności nastąpiła w grupie wiekowej 1 - 4. lat - umieralność obniżyła się o 60%, od 2000 do 2017 roku. Umieralność noworodków zmniejszyła się we wszystkich regionach świata, ale wciąż obniża się wolniej, niż wśród dzieci ze starszych grup wiekowych [22]. Ryzyko zgonu noworodka w 1. miesiącu życia jest około 50 razy większe w kraju o najwyższym współczynniku, niż w kraju o najniższym [22]. Umieralność noworodków obniżyła się o 41 %, natomiast wśród niemowląt w wieku 1 - 12. miesięcy zmniejszyła się o 51%. Pierwszy miesiąc jest kluczowym okresem dla przeżycia dziecka. W skali globalnej szacuje się, że 2,5 mln noworodków zmarło w 2017. roku, co wynosi około 7000 zgonów każdego dnia. Większość noworodków zmarło w pierwszych 7. dobach życia. Około 36% zmarło w dniu urodzenia, a blisko 75% - w pierwszym tygodniu życia. Globalny współczynnik umieralności noworodków obniżył się ponad dwukrotnie - z 37 zgonów na 1000 żywych urodzeń w 1990 roku, do 18/1000 w 2017 roku. W Europie wskaźnik umieralności noworodków wynosi 3/1000 żywych urodzeń. W poszczególnych regionach i krajach, istnieją dysproporcje dotyczące przeżycia noworodków. W Europie, która ma jeden z najniższych regionalnych wskaźników umieralności w populacji pediatrycznej, 54% wszystkich zgonów wśród dzieci poniżej 5. roku życia, nastąpiło w okresie noworodkowym [22].

Z danych dotyczących Polski [22-23], wynika, że wskaźnik umieralności dzieci poniżej pierwszego roku życia, wynosił w 2017 roku 5/1000, podczas gdy w 1990 roku wynosił 17/1000. Zgodnie z aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [23], odsetek wcześniactwa w populacji polskiej wynosi 7,27 % i, zgodnie z trendem globalnym, stopniowo

wzrasta. W Polsce, w 2020 roku około 26.000 dzieci urodziło się przedwcześnie, z czego około 1500 noworodków - skrajnie przedwcześnie. Współczynnik skrajnego wcześniactwa wynosi 1,2% i należy do najwyższych w Unii Europejskiej.

Wskaźnik umieralności noworodków jest odwrotnie proporcjonalny do wieku płodowego. Według danych WHO i UNICEF, umieralność wcześniaków wynosi: w grupie dzieci urodzonych < 25. tygodnia ciąży - 58%, w 26-27. tygodniu- 15%, w 28-29. tygodniu- 13%, w 30-31. tygodniu- 5% [15, 22]. Dzięki postępowi opieki perinatalnej oraz stałemu ulepszaniu metod intensywnej terapii noworodka, przeżywalność wcześniaków, zwłaszcza urodzonych skrajnie przedwcześnie, wzrosła na przestrzeni ostatnich lat.

Przyczyny wcześniactwa

Przedwczesne porody mogą być klasyfikowane jako spontaniczne (czynność skurczowa lub przedwczesne pęknięcie błon płodowych) lub jatrogenne (cesarskie cięcie lub indukcja porodu, ze wskazań matczynych lub płodowych). Chociaż wiele czynników, w tym: socjodemograficznych, biologicznych i środowiskowych może zwiększyć ryzyko spontanicznego porodu przedwczesnego, przyczyna tego zjawiska nie jest w pełni poznana. Odnosząc się do danych opublikowanych w 2016 roku [24], ponad połowa porodów przedwczesnych rozpoczyna się spontanicznie [24]. Wśród czynników ryzyka porodu przedwczesnego wymienia się: ciążę mnogą, infekcje dróg rodnych, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, krwotok, niewydolność cieśniowo - szyjkową oraz wrodzone wady macicy, które łącznie odpowiadają za około 20 - 25% przypadków zakończenia ciąży przed terminem. Natomiast 15-20% porodów przedwczesnych, jest wynikiem nadciśnienia indukowanego ciążą, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostania płodu, wad wrodzonych, urazów i innych powikłań występujących w ciąży. Dwa najistotniejsze czynniki ryzyka wystąpienia idiopatycznego porodu przedwczesnego to niski status socjoekonomiczny oraz poprzedni poród przedwczesny [24-25].

Powikłania wcześniactwa

Prawie milion dzieci umiera rocznie z powodu powikłań związanych z wcześniactwem [15]. Wcześniactwo jest główną przyczyną zgonów noworodków, a obecnie drugą, po zapaleniu płuc, przyczyną zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie [15]. Powikłania wcześniactwa są

najczęstszą przyczyną ponad 1/4 zgonów (26,8 %) noworodków i niemowląt w Polsce [23]. Globalny postęp w zakresie przeżywalności i zdrowia dzieci, nie może być osiągnięty bez rozwiązania problemu wzrastającej liczby porodów przedwczesnych. Optymalna opieka prenatalna oraz postnatalna nad matką i noworodkiem, stanowi inwestycję w zdrowie całego społeczeństwa. Głównym celem jest obniżenie liczby porodów przedwczesnych, a w przypadku braku możliwości zakończenia ciąży w terminie - optymalne postępowanie z kobietą ciążarną oraz przedwcześnie urodzonym noworodkiem. W krajach rozwiniętych udaje się uratować większość noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie, natomiast w krajach rozwijających się, gdzie opieka okołoporodowa oraz neonatologiczna jest na niedostatecznym poziomie, połowa dzieci urodzonych w 32. tygodniu ciąży, umiera [21].

Najczęstszymi powikłaniami, występującymi u noworodków urodzonych przedwcześnie, są: zespół zaburzeń oddychania, dysplazja oskrzelowo-płucna, martwicze zapalenie jelit, leukomalacja okołokomorowa, krwotok dokomorowy, infekcje, trudności w karmieniu, encefalopatia niedotlenieniowo - niedokrwienna, retinopatia wcześniacza, niedosłuch, porażenie mózgowe. Poród przedwczesny wiąże się ze znacznymi kosztami dla systemów opieki zdrowotnej, a rodziny wcześniaków często doświadczają trudności psychologicznych i finansowych [21].

Rozwój układu oddechowego oraz przebieg procesu adaptacji u noworodków urodzonych przedwcześnie

Poród przedwczesny zaburza prawidłowy rozwój układu oddechowego. Niedojrzałość morfologiczna oraz czynnościowa płuc jest przyczyną niewydolności oddechowej. Optymalne wspomaganie oddychania jest szczególnie istotne u noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie.

Głównym celem oddychania jest zapewnienie wymiany gazowej między komórkami organizmu a hemoglobina krwinek czerwonych. W czasie oddychania komórkowego, zachodzą reakcje chemiczne utleniania substancji organicznych, uwarunkowane stałym dostarczeniem tlenu oraz usuwaniem dwutlenku węgla, który jest końcowym produktem fosforylacji oksydacyjnej. Dzięki tym procesom komórki produkują energię, potrzebną do utrzymania funkcji życiowych. Nieprzerwane dostarczanie tlenu do komórek i usuwanie z nich dwutlenku węgla, stanowi

niezbędny warunek życia. Hipoksja prowadzi początkowo do zaburzenia czynności tkanek, a następnie do ich nieodwracalnego uszkodzenia. Rezerwy tlenu w organizmie są znikome, dlatego wymiana gazowa musi odbywać się ustawicznie, co jest możliwe przy prawidłowym współdziałaniu układu oddechowego oraz sercowo - naczyniowego. Na synchronizację funkcjonalną pomiędzy układem oddechowym i krążeniowym mają wpływ czynniki mechaniczne - zmiany ciśnień w klatce piersiowej oraz interakcje nerwowe pomiędzy receptorami, neuronami i ośrodkami koordynującymi funkcje życiowe [26].

Rozwój ontogenetyczny układu oddechowego jest procesem wieloetapowym, rozpoczynającym się już w 3. tygodniu po zapłodnieniu [27]. Począwszy od okresu zarodkowego, aż do około 8. roku życia, płuca przechodzą kolejne etapy rozwoju, uzyskując dojrzałość morfologiczną oraz czynnościową [27-28].

W Tabeli 1. wyróżnione zostały ramy czasowe poszczególnych okresów rozwoju płuc. Poniżej w tekście dokonano charakterystyki poszczególnych etapów [27].

Tabela 1. *Fazy rozwoju płuc.*

Faza rozwoju płuc	Tydzień ciąży
<i>Embrionalna</i>	4- 6
<i>Pseudogruczołowa</i>	6-16
<i>Kanalikowa</i>	16- 27
<i>Woreczkowa</i>	27-36
<i>Pęcherzykowa</i>	> 36

W okresie embrionalnym, z endodermy prajelita przedniego, rozwijają się przewodzące drogi oddechowe - tchawica, oskrzela główne i płatowe, natomiast z mezodermy różnicują się naczynia krwionośne, limfatyczne, tkanka łączna, mięśnie i chrząstki.

Podczas organogenezy, w fazie pseudogruczołowej, rozpoczyna się proces rozgałęziania dróg oddechowych. W wyniku podziałów dychotomicznych, powstaje 16 generacji drzewa

oskrzelowego. Na tym etapie płuca podzielone są na płaty i segmenty otoczone opłucną. Wraz z podziałami oskrzeli, zachodzi rozwój unaczynienia, głównie tętnic zewnątrzpęcherzykowych.

W kolejnej fazie - kanalikowej, dochodzi do tworzenia się obwodowych części płuc. Formuje się obszar wymiany gazowej - nabłonek oddechowy, a także mięsz płucny. Następuje różnicowanie się nabłonka oddechowego oraz powstawanie połączeń oskrzelowo-pęcherzykowych. Nabłonek oddechowy tworzą pneumocyty I oraz II typu. Pod pneumocytami I typu dochodzi do rozplemu gęstej sieci naczyń włosowatych wewnątrzpęcherzykowych. Obecność zróżnicowanych pneumocytów I i II typu w nabłonku oddechowym stwierdza się około 22. tygodnia ciąży, natomiast pierwsze ciała lamellarne, produkujące surfaktant, pojawiają się w pneumocytach II typu około 23. – 24. tygodnia ciąży. Skrajne wcześniaki przychodzą na świat w fazie kanalikowej rozwoju płuc. Tkanka płucna jest wówczas bardzo niedojrzała, z niewielką powierzchnią wymiany gazowej, ubogim unaczynieniem oraz niedostateczną ilością surfaktantu. Stosunek wentylacji do perfuzji jest bardzo duży i maleje wraz z dojrzewaniem płuc. Obecnie, zgodnie z danymi naukowymi, granica przeżycia noworodków urodzonych przedwcześnie wynosi 22+0/7 tygodnie ciąży. W płucach skrajnych wcześniaków, urodzonych w fazie kanalikowej, istnieje możliwość wymiany gazowej, przy istotnym udziale współczesnej medycyny. Około 27. tygodnia ciąży rozpoczyna się faza woreczkowa. Postępuje również proces alweoryzacji, czyli tworzenia i podziałów pęcherzyków płucnych.

Ostatnia faza – pęcherzykowa, rozpoczyna się po 36. tygodniu ciąży i trwa do około 8. roku życia. Zachodzi intensywnie ostatni kluczowy proces, czyli alweoryzacja, w wyniku której liczba pęcherzyków płucnych ulega zwielokrotnieniu. Jednocześnie na drodze angiogenezy tworzy się sieć kapilarna. Zdolność do alweolaryzacji tkanki płucnej, jest istotna dla regeneracji płuc. W płucach noworodka urodzonego o czasie, znajduje się około 50% docelowej liczby pęcherzyków płucnych [27]. W płucach 12. - tygodniowego niemowlęcia znajduje się około 55 milionów pęcherzyków płucnych, podczas gdy dorosły człowiek ma ich około 300 milionów [27]. Z uwagi na wieloetapowość i złożoność rozwoju układu oddechowego, płuca są narażone na różne czynniki, wpływające korzystnie lub niekorzystnie na ich rozwój. W okresie prenatalnym są to zarówno czynniki matczyne, jak i płodowe.

W okresie postnatalnym tkanka płucna, jest silnie stymulowana przez zmianę warunków utleniania krwi oraz czynniki hormonalne (hormony płciowe, kortykosteroidy, hormony

tarczycy), czynniki wzrostu, uwarunkowania genetyczne (płeć, rasa), objętość wolnej przestrzeni w klatce piersiowej dziecka, stosowane leki, narażenie na dym tytoniowy [27]. Procesy patologiczne, mające miejsce w życiu płodowym, mogą prowadzić do hipoplazji płuc, która uniemożliwia podjęcie wydolnej pracy oddechowej [27-28]. Istotnym czynnikiem, mającym wpływ na prawidłowy rozwój układu oddechowego, jest sposób wentylacji stosowany po urodzeniu. Obecnie rekomendowane są nieinwazyjne formy wspomagania oddechu, u noworodków z zaburzeniami oddychania [4].

Proces adaptacji płodowo – noworodkowej jest złożony z następujących sekwencyjnie anatomicznych oraz czynnościowych zmian w układzie oddechowym oraz krążeniowym, umożliwiających rozprężenie pęcherzyków płucnych oraz rozpoczęcie samodzielnego oddychania. W okresie zarodkowym, narządem wymiany gazowej jest trofoblast. Po ukończeniu pierwszego trymestru ciąży, jego funkcję przejmuje łożysko. W życiu płodowym płuca nie biorą udziału w wymianie gazowej. Pierwszy oddech noworodka powoduje rozprężenie pęcherzyków płucnych i uruchamia wieloetapową wymianę gazową.

W życiu płodowym płuca stanowią narząd wydzielniczy wypełniony płynem, którego objętość u noworodka donoszonego wynosi około 30 ml/ kg masy ciała [27]. Płyn płucny produkowany jest przez komórki nabłonka dróg oddechowych. Jego niedostateczna ilość skutkuje nieprawidłowym rozwojem tkanki płucnej, a w skrajnych przypadkach hipoplazją płuc, uniemożliwiającą podjęcie procesu oddychania po urodzeniu. Produkcja płynu zostaje zahamowana w okresie przedporodowym, w mechanizmie zależnym od hormonów, głównie steroidów kory nadnerczy [27]. Usuwanie płynu następuje dwuetapowo - początkowo w czasie pierwszych oddechów, płyn transportowany jest z pęcherzyków płucnych do naczyń krwionośnych, pozostała część gromadzi się w okołonaczyniowych przestrzeniach limfatycznych. Dzieje się to w mechanizmie absorpcji, regulowanej hormonalnie, głównie przez adrenalinę. Resorpcja płynu jest najbardziej intensywna w ostatnich dwóch tygodniach ciąży. W czasie porodu naturalnego, poziom adrenaliny u noworodka jest najwyższy, co powoduje szybkie wchłanianie płynu płucnego do układu krążenia. Dodatkowo płyn płucny jest mechanicznie wyciskany z dróg oddechowych dziecka, podczas przechodzenia przez kanał rodny. Noworodki urodzone przedwcześnie, pozbawione są mechanizmów umożliwiających prawidłowe usuwanie płynu płucnego, co dodatkowo, poza niedojrzałością morfologiczną, przyczynia się do problemów z wentylacją płuc i pogłębienia niewydolności oddechowej.

Pęcherzyki płucne podlegają siłom retrakcji, których ważnym elementem jest napięcie powierzchniowe. Powstaje ono na wewnętrznej powierzchni pęcherzyków płucnych, na granicy fazy powietrze - płyn. Surfactant, czyli czynnik powierzchniowy, wydzielany jest do światła pęcherzyków płucnych przez pneumocyty typu II. Stanowi mieszaninę złożoną z dipalmitoylofosfatydylocholino (90%) oraz białka nośnego - apoproteiny (10%) [27]. Jego główną rolą jest obniżanie napięcia powierzchniowego, a tym samym zapobieganie zapadaniu się pęcherzyków płucnych i zmniejszanie wysiłku oddechowego. Wykazuje także działanie przeciwobrzękowe, ułatwiając wchłanianie płynu płucnego do naczyń. Apoproteiny surfaktantowe pełnią również funkcje metaboliczne oraz odpornościowe, ponieważ wchodzi w interakcje z makrofagami obecnymi w układzie oddechowym, aktywując fagocytozę. Produkcja surfaktantu rozpoczyna się w fazie woreczkowej, natomiast jego niewielkie ilości stwierdzone są w płucach płodu już w 23-24. tygodniu ciąży [27]. Do 30–32. tygodnia ciąży, pneumocyty typu II produkują presurfaktant, który jest mieszaniną ubogą w fosfolipidy i białka. Dopiero po 36. tygodniu ciąży, stwierdza się całkowicie dojrzały surfaktant, a tym samym możliwy jest wydolny proces oddechowy. Pęcherzyki płucne u noworodków urodzonych przedwcześnie, mają tendencję do zapadania się podczas wydechu, co skutkuje mniejszą podatnością na wentylację, większą pracą oddechową oraz powstawaniem ognisk niedodmy.

Najsilniejszym stymulatorem procesu oddechowego po urodzeniu jest niedotlenienie - hipoksemia oraz hiperkapnia. Pobudzone są wówczas chemoreceptory aktywujące ośrodek oddechowy w pniu mózgu. Wraz z pierwszym oddechem, w układzie oddechowym oraz sercowo – naczyniowym dochodzi do szeregu zmian czynnościowych oraz anatomicznych, mających wpływ na proces adaptacji. Po zaciśnięciu pępowiny, przepływ krwi przez krążenie płucne zwiększa się 20 – krotnie. Mechaniczne wypełnienie płuc powietrzem, powoduje wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu w pęcherzykach płucnych, który przechodząc przez barierę krew – powietrze doprowadza do spadku oporu naczyń w krążeniu płucnym. Odłączenie od niskooporowego krążenia łożyskowego powoduje znaczny wzrost oporu i ciśnienia w krążeniu systemowym. Przeciążenie objętościowe lewej komory, będące skutkiem drożnego przewodu tętniczego, doprowadza w konsekwencji do szybko rozwijającej się niewydolności krążenia, która jest ściśle powiązana z niewydolnością oddechową. Dodatkowym czynnikiem, mającym negatywny wpływ na wymianę gazową, jest wysoki opór w naczyniach płucnych [28].

Istotną składową procesu adaptacji płodowo - noworodkowej, stanowi przekształcenie się płuc z narządu wydzielniczego, w narząd wymiany gazowej. Płuca przejmują tę funkcję w momencie zaciśnięcia pępowiny i ustania krążenia łożyskowego. U zdrowych, donoszonych noworodków, kolejne etapy adaptacji krążeniowo - oddechowej przebiegają kolejno, bez konieczności wspomagania zewnętrznego. Odmienna sytuacja występuje u noworodków urodzonych przedwcześnie, u których prawidłowa adaptacja pourodzeniowa jest znacznie zaburzona, z uwagi na niedojrzałość morfologiczną narządów oraz niedostateczne wykształcenie mechanizmów umożliwiających podjęcie wydolnego procesu oddechowego.

Farmakologiczna stymulacja dojrzewania płuc płodu

Prenatalna podaż glikokortykosteroidów jest jednym z kluczowych elementów terapii w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego. Steroidy kory nadnerczy zostały pierwszy raz zastosowane u ciężarnych owiec w 1969 roku [29]. Badając mechanizm działania deksametazonu, stwierdzono, że płuca jagniąt, których matki otrzymały prenatalnie steroidy, były bardziej dojrzałe i wydolne, w porównaniu z jagniętami z ciąży grupy kontrolnej. Sugerowano, że prenatalna podaż steroidów mogła mieć wpływ na przyspieszone pojawienie się surfaktantu w pęcherzykach płucnych. W 1972 roku przeprowadzono pierwsze randomizowane badanie kliniczne z podaniem betametazonu kobietom ciężarnym z zagrażającym porodem przedwczesnym [30]. Hipotezą badawczą było zmniejszenie częstości występowania zespołu zaburzeń oddychania u noworodków matek, które otrzymały prenatalnie steroidy, poprzez przyspieszenie czynnościowego dojrzewania płuc płodu. Wykazano pięciokrotne zmniejszenie ryzyka zgonu w okresie noworodkowym w grupie badanej oraz istotne zmniejszenie częstości zespołu zaburzeń oddychania oraz krwawień dokomorowych, w porównaniu z grupą kontrolną. Znamienny wpływ prenatalnej steroidoterapii został potwierdzony dla wcześniaków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży, których matki otrzymały betametazon co najmniej 24 godziny przed porodem. Potwierdzenie hipotezy oraz obiecujące wyniki, stanowiły bazę do dalszych badań, a następnie sformułowania wytycznych postępowania w zagrażającym porodzie przedwczesnym.

Molekularny mechanizm działania steroidów w leczeniu przedporodowym polega na modulowaniu syntezy kwasu rybonukleinowego (RNA), który koduje poszczególne białka

biorące udział w szlakach biosyntezy fosfolipidów oraz procesów dojrzewania tkanki płucnej płodu. Większość badań określających wpływ steroidów na rozwój płuc, koncentrowała się na modelach zwierzęcych [31-33]. Począwszy od lat 70-tych, sugerowano, że steroidy kory nadnerczy stymulują produkcję surfaktantu oraz powstanie jego aktywnej postaci [24]. W badaniach przeprowadzonych na tkance płucnej szczurów, stwierdzono, że kortykosteroidy zwiększają produkcję mRNA, kodującego białka surfaktantu [34]. Podobne badania przeprowadzono z wykorzystaniem hodowli tkankowych płuc płodów ludzkich, uzyskując podobny efekt, zależny od dawki steroidów [35]. Wykazano znaczący wpływ na dojrzewanie pneumocytów II typu, produkujących surfaktant. Kluczowym białkiem, niezbędnym do produkcji surfaktantu w płucach jest acyltransferaza lizofosfatydylocholiny 1 (LPCAT1). Mechanizmy odpowiedzialne za jej regulację w czasie ciąży są dotychczas słabo poznane. W badaniach oceniających molekularne mechanizmy regulujące ekspresję LPCAT1 w łożysku po podaniu przedporodowo glikokortykoidów, wykazano, że deksametazon zwiększa aktywność LPCAT1 poprzez szlak zależny od aktywatora transkrypcji MNRR1 (Mitochondrial nuclear retrograde regulator 1). Komórki łożyska poddane działaniu deksametazonu przez 24 godziny, wykazywały dwukrotny wzrost poziomu LPCAT1 w porównaniu do komórek kontrolnych. Poziom białka LPCAT1 może być oznaczony w osoczu matki i wzrasta przez cały okres ciąży osiągając najwyższe stężenia w trzecim trymestrze oraz w odpowiedzi na prenatalną steroidoterapię [36].

Wykazano oddziaływanie steroidów na przyspieszenie procesu alwearyzacji, poprzez tworzenie nowych pętli kapilar krążenia płucnego. Pomimo, że alwearyzacja, stymulowana steroidami, postępuje szybko, całkowita liczba pęcherzyków płucnych jest mała [25, 26]. Prawdopodobnie wynika to z zahamowania tworzenia się wtórnych przegród międzypęcherzykowych, etapu niezbędnego w podziale pęcherzyków płucnych. Dodatkowo na modelu zwierzęcym stwierdzono również zmniejszenie masy ciała u małą Rhesus, którym podawano steroidy przedporodowe [33]. Zahamowanie wzrastania było najbardziej znamienne, gdy leki były stosowane we wczesnym okresie ciąży, niż gdy podawano je później, oraz gdy stosowano wyższe dawki kortykosteroidów.

Glikokortykosteroidy przyspieszają alwearyzację u płodu w krytycznym momencie, kiedy poród przedwczesny może skutkować ostrą niewydolnością oddechową u noworodka. Wykazano, że aby uzyskać najbardziej korzystny efekt terapeutyczny, wymagany odstęp pomiędzy podażą

steroidów a porodem, musi wynosić nie mniej, niż 24 godziny [37]. W badaniach przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich 40 lat, wykazano korzystny wpływ glikokortykosteroidów, podanych celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodu u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym [37]. W grupie badanej, która liczyła ponad 11 000 matek oraz noworodków, wykazano, że leczenie przedporodowe kortykosteroidami zmniejsza ryzyko zgonu okołoporodowego, zgonu noworodka, zespołu zaburzeń oddychania oraz prawdopodobnie zmniejsza ryzyko krwawień dokomorowych. Wykazano również prawdopodobny korzystny wpływ steroidów na obniżenie ryzyka zaburzeń neurorozwojowych w przyszłości. Prenatalna steroidoterapia nie wydaje się być związana z jakimkolwiek znaczącym działaniem niepożądanym u matki oraz u dziecka w perspektywie krótkoterminowej [37]. Przeprowadzono badania czynnościowe układu oddechowego u dzieci sześciolletnich, urodzonych przez matki, które otrzymały steroidy przed porodem. W perspektywie długoterminowej nie wykazano niekorzystnego wpływu deksametazonu na objętości płuc i wydolność oddechową [38]. Kortykosteroidy przedporodowe nie wydają się mieć istotnego wpływu na wzrost somatyczny [39] oraz rozwój psychomotoryczny [40].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami WHO, rekomendowana jest przedporodowa terapia kortykosteroidami dla kobiet z ryzykiem porodu przedwczesnego przed ukończeniem 34. tygodnia ciąży [35]. Optymalny odstęp między podażą leku a porodem wynosi więcej niż 24 godziny i mniej niż 7 dni od rozpoczęcia steroidoterapii. Wykazano redukcję korzyści z leczenia po upływie 14. dni od prenatalnej steroidoterapii [41]. Zaawansowana akcja porodowa nie powinna być powodem do rezygnacji z terapii, ponieważ korzystne działanie pierwszej dawki rozpoczyna się już w ciągu kilku godzin od podania [42]. Leczenie steroidami jest wskazane u kobiet z przedwczesnym przedporodowym pęknięciem błon płodowych (PPROM), u których nie występują kliniczne objawy infekcji, nie jest natomiast zalecana u pacjentek z objawami zapalenia błon płodowych. Leczenie steroidami można zastosować u pacjentek z nadciśnieniem w ciąży oraz u kobiet z cukrzycą, u których istnieje ryzyko nieuchronnego porodu przedwczesnego. Prenatalna podaż steroidów jest zalecana również w przypadku wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu (IUGR) [41].

W leczeniu stosuje się domięśniowo deksametazon lub betametazon, łącznie 24 mg, w dawkach podzielonych. Pojedynczy powtórny kurs kortykosteroidu przedporodowego jest zalecany jeśli poród przedwczesny nie wystąpił w ciągu 7. dni od podaniu pierwszej dawki,

a późniejsza ocena kliniczna wykazała, że istnieje wysokie ryzyko porodu przedwczesnego w ciągu kolejnych dni [41]. Jest to zalecenie warunkowe, w oparciu o umiarkowanej jakości dowody dotyczące wyników u noworodków i niskiej jakości dowody dotyczących wyników matczyńskich.

Niewydolność oddechowa u noworodków urodzonych przedwcześnie

Słabo rozwinięte mięśnie oddechowe, niedostateczna ilość glikogenu mięśniowego oraz duże opory w doprowadzających drogach oddechowych są przyczyną zwiększenia wysiłku oddechowego oraz szybkiego wyczerpania rezerw metabolicznych mięśni, co skutkuje zmniejszeniem wentylacji płuc u noworodków urodzonych przedwcześnie. Pęcherzyki płucne wcześniaków mają tendencję do rozdęcia, czyli zwiększenia pojemności powyżej bezpiecznej normy, co może doprowadzić do zespołów ucieczki powietrza. Naczynia łożyska płucnego są początkowo wysokooporowe i niskoprzepływowe oraz bardziej podatne na nadciśnienie płucne spowodowane wpływem hipoksemii, kwasicy i hiperkapnii, niż noworodki donoszone. Dodatkowo wymiana gazowa jest utrudniona przez dużą odległość między przegrodami pęcherzyków płucnych a siecią naczyń włosowatych, zatem zmniejszeniu ulega powierzchnia perfuzji. Niedojrzałe są również mechanizmy ośrodkowej oraz obwodowej regulacji procesu oddechowego. Niedostateczne wykształcenie chemoreceptorów skutkuje obniżoną reakcją na hiperkapnię oraz hipokseміę, co jest przyczyną złej tolerancji niedotlenienia i znacznego zaburzenia równowagi kwasowo - zasadowej u noworodków urodzonych przedwcześnie. Znacząco wpływa na homeostazę całego organizmu i objawia się pod postacią bezdechów ośrodkowych. Przyczyną bezdechów jest również niedojrzałość mechanizmów kontroli procesu oddechowego, która skutkuje wystąpieniem oddechu periodycznego oraz niedostateczną zmianą częstości i pogłębienia oddechu, uniemożliwiając kompensacyjne wyrównanie hipoksemii i hiperkapnii. Wszystkie powyższe odrębności układu oddechowego noworodków urodzonych przedwcześnie, łącznie z niedoborem surfaktantu, prowadzą do niewydolności oddechowej [27-28, 43].

W przebiegu niewydolności oddechowej, dochodzi do zaburzenia wymiany gazowej, prowadzącej do hipoksemii lub hipoksemii z hiperkapnią. Zaburzenia czynności układu oddechowego są skutkiem zaburzeń wentylacji, dyfuzji gazów lub nieprawidłowego stosunku

wentylacji do perfuzji. Częstość występowania niewydolności oddechowej jest odwrotnie proporcjonalna do wieku płodowego [43].

Niewydolność oddechowa jest zespołem objawów, w którym wysycenie krwi tlenem oraz usuwanie z niej dwutlenku węgla jest niewystarczające. Główne przyczyny niewydolności oddechowej u noworodków, mogą mieć pochodzenie płucne i pozapłucne [43]. W Tabeli 2. wyróżniono jednostki chorobowe, będące jej przyczyną.

Tabela 2. *Przyczyny niewydolności oddechowej u noworodków [43].*

<i>Płucne</i>	<i>Pozapłucne</i>
Zespół zaburzeń oddychania	Bezdech centralny (skrajne wcześniactwo, zamartwica, hipotermia, krwawienie śródczaszkowe, leki, anemia, arytmia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
Zapalenie płuc	Wady serca
Zespoły ucieczki powietrza	Porażenie nerwu przeponowego
Bezdech zaporowy (wiotkość krtani, zapadanie się górnych dróg oddechowych)	Choroby genetyczne (rdzeniowy zanik mięśni, dystrofie mięśniowe, miopatie)
Dysplazja oskrzelowo-płucna	Wiotkość klatki piersiowej
Wady wrodzone (hipoplazja płuc, przepuklina przeponowa, pierścień naczyniowy, zespół Pierre'a Robina)	
Zespół aspiracji smółki	
Przetrwałe nadciśnienie płucne (PPHN)	

Zespół zaburzeń oddychania (ZZO) jest główną przyczyną niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie. Dane statystyczne wskazują, że częstość występowania tego zespołu jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego, w którym nastąpił przedwczesny poród. Zespół zaburzeń oddychania występuje u 5% noworodków urodzonych po 35. tygodniu ciąży, u 12% wcześniaków urodzonych między 33. a 34. tygodniem

cięży, 20-37% urodzonych między 28. a 32. tygodniem oraz u 50% noworodków urodzonych przed ukończeniem 27. tygodnia ciąży [21].

Klasyczny opis kliniczny zespołu zaburzeń oddychania, zmieniał się na przestrzeni lat wraz z rozwojem metod leczenia. Dzięki zastosowaniu ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, wczesnej terapii surfaktantem oraz przedporodowej steroidoterapii, obecnie rzadko obserwuje się radiologiczny obraz „mlecznej szyby”. Definicje oparte na analizie gazometrii są również coraz mniej istotne, ponieważ klinicyści skłaniają się ku bardziej pragmatycznemu podejściu, polegającemu na podawaniu surfaktantu na podstawie klinicznej oceny wydolności układu oddechowego i zapotrzebowania na tlen od pierwszych godzin życia [4]. Z uwagi na zastosowanie wczesnej terapii, na podstawie pierwszych objawów klinicznych, trudno jest określić, ile dzieci spełnia kryteria rozpoznania ZZO. Na podstawie europejskich danych z 2017 roku, ZZO rozpoznano u około 80% dzieci urodzonych w 28. tygodniu ciąży oraz u 90% wcześniaków urodzonych w 24. tygodniu ciąży [4, 44].

Surfaktant

Dotchawicza podaż surfaktantu odgrywa istotną rolę w leczeniu ZZO, ponieważ zmniejsza ryzyko powikłań oddechowych i poprawia przeżywalność noworodków. Leczenie surfaktantem wymaga określonych wskazań, które zmieniały się na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. Przed 2013 rokiem, gdy stosowanie wentylacji nieinwazyjnej w OITN nie było powszechne, profilaktyczna podaż surfaktantu była zalecana u najmniejszych wcześniaków, z uwagi na poprawę przeżywalności [45]. Wraz z upowszechnieniem przedporodowej steroidoterapii oraz wczesnym zastosowaniem CPAP, wykazano, że najbardziej korzystne jest leczenie surfaktantem noworodków wykazujących kliniczne objawy ZZO [4].

Terapia surfaktantem powinna być zastosowana, jeśli, w trakcie stabilizacji wcześniaka na sali porodowej, konieczna jest intubacja [4]. U wielu noworodków, wczesna podaż surfaktantu pozwala na uniknięcie intubacji i zapewnienie prawidłowej wentylacji płuc z zastosowaniem nieinwazyjnego wsparcia oddechowego [47]. U noworodków z ZZO wentylacja płuc pogarsza się stopniowo, co klinicznie objawia się zwiększoną pracą oddechową i wzrostem zapotrzebowaniem na tlen. Spontaniczna poprawa wydolności oddechowej rozpoczyna się zwykle po 48–72. godzinach, a niektóre noworodki z ZZO I stopnia, mogą poradzić sobie bez

surfaktantu, unikając w ten sposób laryngoskopii i skutków intubacji. W badaniach wykazano, że wczesna podaż surfaktantu jest bardziej korzystna, jeśli chodzi o zmniejszenie ryzyka zespołów ucieczki powietrza i uniknięcie mechanicznej wentylacji [46]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania w ZZO, surfaktant powinien być podany, gdy zapotrzebowanie na tlen wzrasta powyżej 30% ($FiO_2 > 0,30$) dla noworodków urodzonych przedwcześnie [4].

W profilaktyce i leczeniu ZZO stosowany jest syntetyczny surfaktant pochodzenia zwierzęcego [47]. Zalecana jest podaż surfaktantu alfa w dawce 200 mg/kg [4]. Możliwe jest podanie kolejnych dawek surfaktantu ze wskazań klinicznych [4].

Podaż surfaktantu jest procedurą o różnym stopniu inwazyjności, w zależności od wybranej metody. W przypadku noworodków wentylowanych mechanicznie, surfaktant podaje się bezpośrednio do rurki intubacyjnej, w jednym bolusie. W większości dotychczasowych badań klinicznych stosowano bolus z dystrybucją surfaktantu przy użyciu rurki intubacyjnej oraz przerywanej wentylacji dodatkim ciśnieniem, a następnie zakończenie mechanicznej wentylacji w miarę poprawy podatności płuc. Kolejna metoda – IN-SUE-E (Intubate- Surfactant- Extubate) – opiera się na zaintubowaniu dziecka, podaży surfaktantu, a następnie ekstubowaniu pacjenta. Technika IN-SUR-E pozwala na podaż surfaktantu bez konieczności stosowania wentylacji mechanicznej i jest zalecana z uwagi na mniejsze ryzyko dysplazji oskrzelowo – płucnej [48]. Przewidywanie niepowodzenia podaży surfaktantu metodą IN-SUR-E na podstawie kryteriów klinicznych i oznaczeń gazometrii krwi mogłoby określić populację pacjentów, u których należałoby rozważyć utrzymywanie mechanicznej wentylacji przez pewien czas po podaniu surfaktantu [49]. Ograniczeniem metody IN-SUR-E jest konieczność intubacji oraz krótkotrwałej sedacji pacjenta. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, najkorzystniejsza jest podaż surfaktantu mało-inwazyjną metodą LISA (Less Invasive Surfactant Administration) za pomocą cienkiego cewnika umieszczonego w tchawicy. Warunkiem podaży jest spontaniczny oddech noworodka, wspomagany nieinwazyjnie. Technika LISA zmniejsza zapotrzebowania na mechaniczną wentylację oraz obniża ryzyko zgonu i BPD [50]. Eksperti German Neonatal Network, zalecają metodę LISA jako optymalną formę podaży surfaktantu u dzieci stabilnych, oddychających spontanicznie, u których zastosowano nieinwazyjne wspomaganie oddechu [4]. Zaletą tej metody jest wyeliminowanie intubacji oraz mechanicznej wentylacji po podaży surfaktantu.

Tlenoterapia

Tlenoterapia jest podstawową metodą leczenia hipoksemii. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia RDS, docelowe wartości saturacji u noworodków leczonych tlenem, wynoszą od 90 do 94%. Jednak idealne wartości docelowe saturacji są nadal nieznane [51]. Utrzymywanie niższych wartości (85-89 vs. 91-95%) zmniejsza ryzyko ciężkiej retinopatii wcześniaczej (ROP), ale kosztem zwiększenia ryzyka martwiczego zapalenia jelit (NEC) oraz wzrostu umieralności [52].

W stabilnych noworodków z hipokseją, u których nie występuje hiperkapnia, można zastosować tlenoterapię bierną, poprzez podanie tlenu bezpośrednio do inkubatora. Jeżeli, pomimo stosowania tlenoterapii biernej, saturacja wynosi < 90% oraz noworodek wykazuje cechy wzmożonego wysiłku oddechowego, konieczne jest wspomaganie oddychania [53].

Wentylacja nieinwazyjna

Nieinwazyjne wspomaganie oddychania jest metodą leczenia niewydolności oddechowej, bez konieczności intubacji pacjenta. Stosowane ciśnienia gazów zazwyczaj wynoszą 5-6 cm H₂O, umożliwiając utrzymanie czynnościowej pojemności zalegającej oraz rozprężenie pęcherzyków płucnych, w fazie wdechu i wydechu. Nieinwazyjne wsparcie oddechowe można zastosować wyłącznie w sytuacji, gdy noworodek z niewydolnością oddechową, wykazuje własny napęd oddechowy [54].

Na przestrzeni ostatnich lat, wykazano, że wentylacja nieinwazyjna z zastosowaniem CPAP, jest optymalnym sposobem leczenia niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie. CPAP może być zastosowany jako wczesne wspomaganie oddychania u nawet najbardziej niedojrzałych noworodków [5]. Podkreśla się znaczenie minimalizowania stosowania procedur inwazyjnych, w tym intubacji, w opiece nad wcześniakami.

W leczeniu niewydolności oddechowej u noworodków, stosowane są różne metody nieinwazyjnego wsparcia oddechowego [55]:

- ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych - CPAP (continuous positive airway pressure);
- nosowa przerywana wentylacja dodatnim ciśnieniem - NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation) lub NIV (non- invasive ventilation);
- kaniule donosowe z wysokim przepływem gazów - HFNC (high flow nasal cannula);
- nieinwazyjna wentylacja oscylacyjna - nHFO (non- invasive high frequency oscillatory ventilation).

Zastosowanie CPAP jako podstawowej metody wsparcia oddechowego jest szczególnie zalecane ze względu na małą inwazyjność, dostępność oraz niewielkie ryzyko powikłań. Nieinwazyjna wentylacja w trybie CPAP polega na dostarczaniu do dróg oddechowych noworodka, gazu o mierzalnym i kontrolowanym ciśnieniu. Gaz jest dostarczany za pomocą kaniul donosowych lub maski ściśle przylegającej do twarzy dziecka. Dodatnie ciśnienie końcowo - wydechowe (PEEP - positive end- expiratory pressure) jest zwykle utrzymywane między 5 a 9 cm H₂O, co pomaga w rozprężeniu płuc i zapobiega zapadaniu się pęcherzyków płucnych podczas wydechu [56]. Wyższe ciśnienie poprawia utlenowanie, ale może zwiększać ryzyko zespołów ucieczki powietrza. Wytworzone dodatniego ciśnienia podczas całego cyklu oddechowego, zapobiega zapadaniu się i zmniejsza opór dróg oddechowych, poprawia podatność płuc, zwiększa wydzielanie surfaktantu do światła pęcherzyków płucnych i poprawia stosunek wentylacji do perfuzji. Dzięki zastosowaniu ciągłego dodatniego ciśnienia zarówno podczas fazy wdechowej, jak i wydechowej, rekrutowane są obszary płuc objęte niedodmą oraz zwiększa się czynnościowa pojemność zalegająca.

Wyróżnia się kilka rodzajów urządzeń do prowadzenia wentylacji w trybie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych [55]:

- ze stałym przepływem gazów oddechowych (z respiratora, CPAP bąbelkowy);
- ze zmiennym przepływem gazów oddechowych - zastosowanie generatora zmiennego przepływu gazów (Infant Flow, SiPAP, BiPAP).

W badaniach nie wykazano istotnych różnic klinicznych między urządzeniami stosowanymi do dostarczania CPAP, ale prostota systemów CPAP bąbelkowego pozwala na ich stosowanie w miejscach o niskim statusie ekonomicznym [57-59].

Bi-level positive airway pressure (BiPAP) jest odmianą CPAP, która zapewnia naprzemienne cykle niskiego i wysokiego ciśnienia CPAP w określonych odstępach czasu, z dłuższym czasem wysokiego ciśnienia podczas wdechu (westchnienie). BiPAP może być korzystny u wcześniaków, które wykazują zwiększoną pracą oddechową lub nieregularny napęd oddechowy. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że daje on przewagę nad CPAP, a wszelkie różnice kliniczne mogą odzwierciedlać wyższe ogólne średnie ciśnienie w drogach oddechowych [60].

Nowoczesne respiratory wyposażone w czujniki przepływu i ciśnienia, umożliwiają również wentylację dodatnim ciśnieniem przerywanym przez nos, czyli NIPPV, stosując ciśnienia podobne do stosowanych w inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Oddechy te mogą być zsynchronizowane z wysiłkiem oddechowym za pomocą kapsuły brzusznej lub poprzez wykrywanie małych zmian ciśnienia w obwodzie. W ostatnich latach wykazano u noworodków, u których NIPPV była stosowana jako alternatywa dla CPAP po ekstubacji mniejsze ryzyko ponownej intubacji oraz mniejsze ryzyko zespołów ucieczki powietrza, jednak bez wpływu na częstość BPD [61].

Kaniule donosowe są również stosowane z wentylacją oscylacyjną wysokiej częstotliwości (HFOV), ale wyniki badań nad skutecznością nie są jednoznaczne [62-63].

Wentylacja inwazyjna

Konwencjonalna wentylacja mechaniczna pozostaje istotnym narzędziem w intensywnej terapii noworodka, pomimo poprawy opieki perinatalnej, w tym zwiększonego stosowania steroidów przedporodowych i nieinwazyjnego wspomaganie oddychania. W sytuacji, gdy stosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych i podaż surfaktantu nie zapewniają prawidłowej wentylacji płuc, konieczna jest intubacja pacjenta i zastosowanie wentylacji mechanicznej. Celem mechanicznej wentylacji jest zapewnienie akceptowalnego stężenia gazów we krwi przy jednoczesnym uniknięciu uszkodzenia płuc. Od wielu dekad prowadzone są intensywne badania nad strategiami ochrony płuc podczas wentylacji. Konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, wiąże się z uszkodzeniem płuc indukowanym

przez respirator (VILI) [64]. Wentylacja inwazyjna powoduje szereg powikłań wynikających ze stresu oksydacyjnego, barotraumy oraz wolutraumy. Natomiast wentylacja zbyt niskim ciśnieniem stwarza ryzyko powstania obszarów niedodmy, co może przyczynić się do powstania stanu zapalnego miąższu płucnego. Nadtlenek wodoru oraz rodniki perhydroksylowe powodują uszkodzenie płuc związane z tlenoterapią. Wcześnieiki są szczególnie podatne na powikłania wywołane wolnymi rodnikami, z uwagi na niedojrzałe i niewydolne systemy antyoksydacyjne [64]. Nadmierna hiperoksja może prowadzić do zapalenia płuc, rozproszonego uszkodzenia pęcherzyków płucnych, dysplazji oskrzelowo - płucnej i zgonu [65]. Uszkodzenie bariery nabłonka dróg oddechowych może zwiększyć przepuszczalności śródbłonka naczyń i przepuszczalność nabłonka oddechowego, uwolnienie mediatorów zapalnych i przekrwienie płynu płucnego, z istotnym zaburzeniem w metabolizmie komórek niedojrzałych płuc. Komórki te produkują reaktywne formy tlenu, co prowadzi do przebudowy tkanki płucnej i dróg oddechowych. Wykazano, że u wcześniaków występuje zwiększone stężenie mediatorów prozapalnych w aspiracie z tchawicy i z popłucznyn oskrzelowo-pęcherzykowych [66]. Zmiany te, mogą być spowodowane przez wentylację mechaniczną, a nie przez wysoką ekspozycję na tlen, aczkolwiek wykazano interakcję między nimi [64]. Metody wentylacji o indywidualnie dopasowanych parametrach, jak również redukcja stresu oksydacyjnego, pozostają kluczowe dla ochrony rozwijającej się tkanki płucnej.

Nowoczesne tryby wentylacji noworodków są ukierunkowane na zadaną objętość oddechową (VTV), co stanowi alternatywę dla tradycyjnej wentylacji z ograniczeniem ciśnieniowym z zastosowaniem stałego ciśnienia napełniania. VTV ma na celu wytworzenie bardziej stabilnej objętości oddechowej, aby zmniejszyć uszkodzenie płuc i ustabilizować ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla [67].

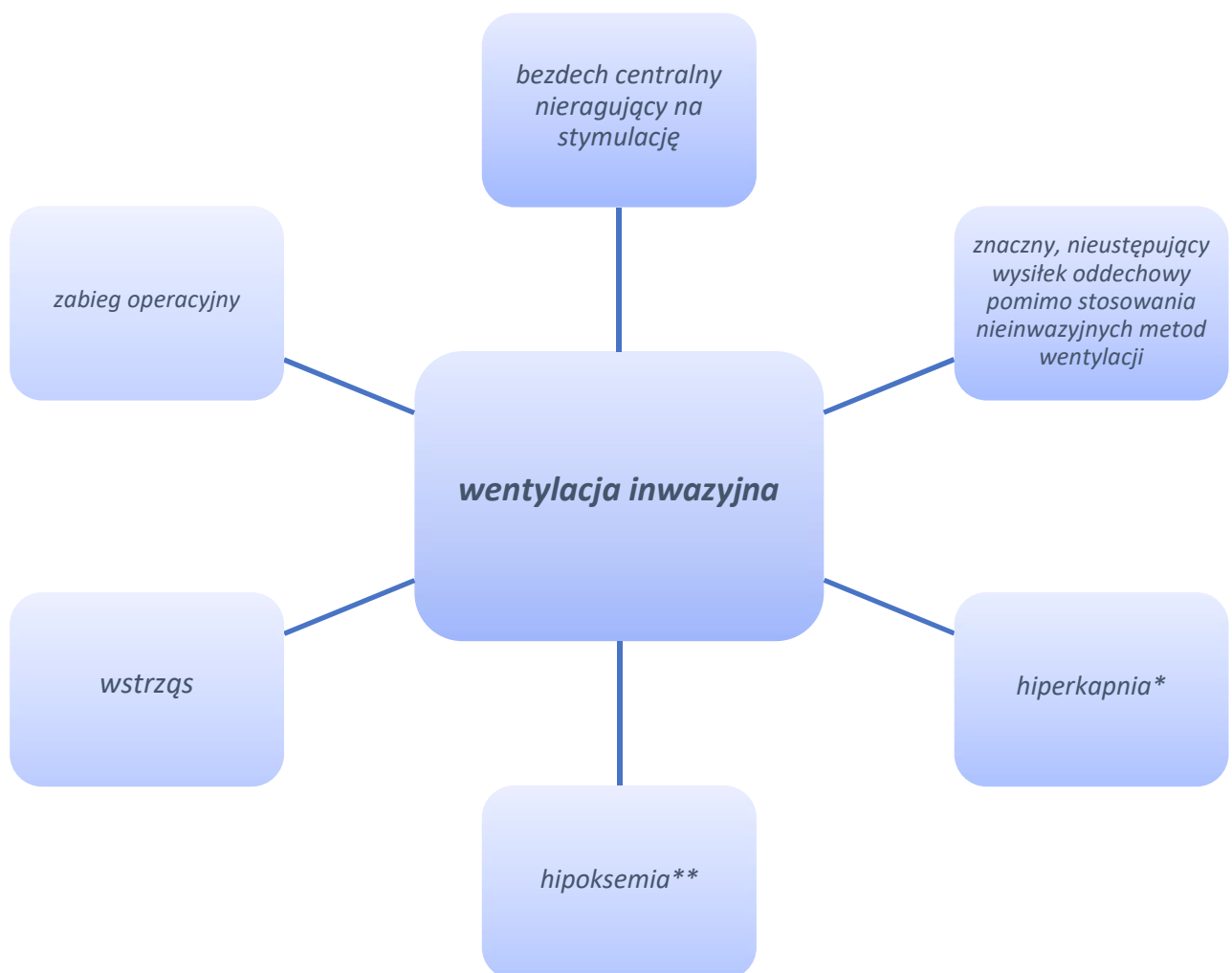
W metaanalizie dwudziestu badań klinicznych z randomizacją, wykazano, że wentylacja objętościowa (VTV), w porównaniu z wentylacją ciśnieniową (PLV), wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu lub BPD w 36. tygodniu oraz zmniejszeniem częstości odmy opłucnowej, czasu trwania wentylacji mechanicznej, częstości występowania hipokarbii, częstości występowania krwawienia śródkomorowego (IVH) oraz leukomalacji okołokomorowej (PVL) [68].

Dane Neonatal Research Network wskazują, że 82% noworodków urodzonych przed 29. tygodniem ciąży otrzymało konwencjonalną wentylację mechaniczną podczas pobytu w oddziale intensywnej terapii noworodka [17]. Głównymi wskazaniami do wentylacji

mechanicznej u wcześniaków są: zespół zaburzeń oddychania, znaczna niedojrzałość płuc oraz słaby napęd oddechowy [17].

Wskazania do stosowania wentylacji inwazyjnej, zostały przedstawione na Rycinie 1 [69].

Rycina 1. Wskazania do zastosowania wentylacji inwazyjnej.



* PaCO₂ > 55 mmHg w pierwszych 3. dobach życia u noworodków urodzonych < 30 hbd; PaCO₂ > 60 mmHg u noworodków urodzonych > 30 hbd; PaCO₂ > 65-70 mmHg w dobach późniejszych (wzrost tolerancji hiperkapnii wraz z wiekiem).

** hipoksemia PaO₂ < 50 mmHg, SpO₂ < 87 % pomimo stosowania nieinwazyjnych metod wentylacji z FiO₂ > 0,6.

Inwazyjne wspomaganie oddychania jest jednym z istotnych czynników mających wpływ na rozwój BPD u noworodków urodzonych przedwcześnie. Wykazano, że czynnikami ryzyka ciężkiej postaci BPD są: płeć męska, intubacja na sali porodowej i wentylacja inwazyjna > 7 dni. Czynnikiem ochronnym jest wczesne zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych oraz wczesne podanie surfaktantu < 15. minut od urodzenia [70]. Jeśli nie można uniknąć intubacji, należy zdecydowanie rozważyć zastosowanie strategii wentylacji ukierunkowanej na objętość. Kolejnym czynnikiem, mającym wpływ na rozwój BPD jest całkowity czas trwania wentylacji mechanicznej [71]. Wykazano, że praktyka rutynowej próby ekstubacji po osiągnięciu niskich ustawień respiratora, a następnie zastosowanie wentylacji nienwazyjnej, nawet jeśli sukces ekstubacji nie jest gwarantowany, może zmniejszyć ryzyko uszkodzenia płuc i przewlekłej niewydolności oddechowej u wcześniaków ELBW [71].

Powikłania niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie

Zespoły ucieczki powietrza

Zespoły ucieczki powietrza należą do bezpośrednich powikłań niewydolności oddechowej. Zalicza się do nich: odmę opłucnową, śródmiąższową rozedmę płuc, odmę śródpiersiową i pneumatocele. Charakteryzują się przedostawaniem się powietrza do tkanki płucnej w wyniku uszkodzenia połączeń pomiędzy pęcherzykami płucnymi oraz między pęcherzykami a oskrzelikami [72]. Zasadniczą przyczyną ucieczki powietrza jest wolutrauma, czyli uszkodzenie związane z podawaniem nieadekwatnych objętości powietrza do płuc. Kolejną przyczyną jest barotrauma, która powstaje w związku ze stosowaniem zbyt wysokich ciśnień wdechowych. Dodatkowo, zbyt niskie ciśnienie końcowo - wydechowe w czasie wentylacji zastępczej, skutkuje sklejeniem się, a następnie uszkodzeniem pęcherzyków płucnych. Ważną przyczyną powikłań oddechowych u noworodków urodzonych przedwcześnie jest stres oksydacyjny, związany ze stosowaniem tlenoterapii. Wolne rodniki, powstające w wyniku stosowania wysokich stężeń tlenu, uszkadzają nabłonek oddechowy, co jest przyczyną zmniejszonej produkcji surfaktantu, powstawania ognisk niedodmy, a następnie nasilenia niewydolności oddechowej [65-66, 73].

Częstość występowania samoistnych zespołów ucieczki powietrza u noworodków wynosi około 1 do 2% [72].

Rozedma śródmiąższowa płuc (PIE) powstaje w wyniku rozerwania połączeń międzykomórkowych między oskrzelikami a niedodmowymi pęcherzykami płucnymi, a następnie wydostania się powietrza z małych dróg oddechowych do śródmiąższu płucnego. Powietrze, rozchodząc się dystalnie wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych, przedostaje się na zewnątrz do opłucnej trzewnej, do przestrzeni opłucnowej, doprowadzając do powstania odmy. Uwolnione powietrze może również przedostać się przez wnękę płuca i tkanki miękkie do śródpiersia, osierdzia lub tkanki podskórnej. Prowadzi to do powstawania skupisk torbieli, które uciskają pęczki okołonaczyniowe, powodując ograniczenie wydolności płuc. Ucisk pozostałych, zdrowych obszarów tkanki płucnej nasila niedodmę i upośledza wymianę gazową [74].

Występowanie PIE przypisuje się wpływowi wentylacji mechanicznej i słabo podatnym płucom [75]. Nasilenie rozedmy jest wprost proporcjonalne do wysokości szczytowego ciśnienia wdechowego (PIP) [75]. Częstość PIE jest większa u wentylowanych noworodków z bardzo małą masą urodzeniową i wynosi w tej grupie aż 33% [74]. PIE może dotyczyć tylko jednego płata, jednego płuca lub części obu płuc [74]. Rokowanie w przypadku PIE jest zmienne. Obszary rozedmy mogą ulec całkowitej resorpcji lub rozpaść się na sąsiednie przestrzenie. U niektórych niemowląt może rozwinąć się przewlekła rozedma zrazikowa, która może wymagać chirurgicznej lobektomii. Wczesne pojawienie się PIE (< 48. godzin po urodzeniu) wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, co może odzwierciedlać ciężkość podstawowej choroby miąższowej [76]. Odnotowana śmiertelność związana z PIE waha się od 24 do nawet 67% [74, 76]. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia śródmiąższowej rozedmy płuc u wcześniaków były: większe zapotrzebowanie na tlen podczas resuscytacji, wyższa wymagana dawka surfaktantu oraz wysokie parametry wentylacji 24 godziny przed postawieniem diagnozy [77]. Dokładne monitorowanie szczytowego ciśnienia wdechowego podczas wentylacji zastępczej i podczas resuscytacji na sali porodowej, wczesne stosowanie surfaktantu, skrócenie czasu wdechu i zmniejszenie szczytowego ciśnienia wdechowego, to strategie wentylacji zmniejszające częstość występowania PIE [76].

Odma opłucnowa u noworodka jest stanem nagłym, który prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej z ograniczeniem powrotu żylnego, co skutkuje hipoksją i hiperkarbią. Szczyt występowania odmy opłucnowej przypada na pierwsze 3 doby życia [78]. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych, stwierdzono, że 84% przypadków odmy opłucnowej

występuje w ciągu 48 godzin życia [79]. W 84% przypadków odma opłucnowa jest jednostronna i częściej występuje po stronie prawej [79]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem ponad 71 tysięcy noworodków, w tym prawie 17 tysięcy skrajnych wcześniaków, wykazano, że ogólna częstość występowania odmy opłucnowej w zależności od wieku ciążowego wynosiła odpowiednio 4,0% dla noworodków urodzonych < 28 tygodnia ciąży, 2,6% dla umiarkowanych i późnych wcześniaków i 6,7% dla dzieci donoszonych [80]. Najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia odmy opłucnowej są wcześniactwo i wentylacja mechaniczna [81]. Do pozostałych czynników ryzyka należą: zespół zaburzeń oddychania, zapalenie płuc, hipoplazja płuc, zapalenie błon płodowych, płęć męska, pęknięcie błon płodowych > 24 godziny przed porodem, stosowanie wentylacji dodatnim ciśnieniem podczas resuscytacji, zespół aspiracji smółki u noworodków urodzonych w terminie [80-82]. U skrajnych wcześniaków odma opłucnowa wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, dysplazją oskrzelowo-płucną, ciężkim krwotokiem śródkomorowym i wydłużonym pobytem na oddziale intensywnej terapii [80, 83]. Wczesne rozpoznanie i leczenie odmy opłucnowej noworodka jest niezbędne, aby zmniejszenie zachorowalność, śmiertelność i powikłania w okresie noworodkowym [82].

Dysplazja oskrzelowo- płucna

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD), czyli przewlekła choroba płuc, jest złożonym zaburzeniem o wieloczynnikowej etiopatogenezie, zmiennym przebiegu klinicznym, wiążącym się z poważnymi, długoterminowymi konsekwencjami oddechowymi i neurorozwojowymi. BPD nie jest jedynie późnym powikłaniem wcześniactwa, ale schorzeniem ogólnoustrojowym, które ma długofalowy wpływ na zdrowie oraz jakość życia.

BPD jest jednym z najważniejszych powikłań wczesniactwa i jedną z najpoważniejszych przewlekłych chorób płuc w okresie niemowlęcym. Częstość występowania BPD u noworodków VLBW (< 1500 g) waha się między 15 a 50% i jest odwrotnie proporcjonalna do masy urodzeniowej i wieku ciążowego [84, 85]. Z uwagi na wzrost przeżywalności noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie, częstość BPD nie zmniejsza się, wykazuje natomiast tendencję wzrostową [86].

Według polskich danych, ujętych w badaniu NeoPro, ogólna częstość występowania BPD wynosiła 45,2%. Ciężka postać BPD stanowiła 6%, przy czym zachorowalność dotyczyła głównie noworodków urodzonych < 29. tygodnia ciąży (zachorowalność 10%) [70].

BPD została po raz pierwszy opisana w 1967 roku, gdy śmiertelność z powodu ZZO wynosiła > 50%. Noworodki, które były wentylowane i przeżyły początkową fazę ZZO, często powoli wracały do zdrowia po przebytych uszkodzeniu płuc. Wyróżniono przewlekłą chorobę płuc, z przedłużoną fazą zdrowienia po ZZO, którą nazwano dysplazją oskrzelowo- płucną [87]. Pierwsza definicja dysplazji oskrzelowo-płucnej, korelująca z objawami klinicznymi, patomorfologicznymi i radiologicznymi, została sformułowana w 1979 roku przez National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [88]. Zaproponowano wówczas definicję, koncentrującą się na wymogu stosowania dodatkowego tlenu przez pierwszych 28 dni życia, wraz z charakterystycznymi cechami w radiogramach płuc.

Definiowanie tej choroby jest nadal nieprecyzyjne, brakuje również opartych na dowodach naukowych wytycznych dotyczących postępowania. Opracowanie optymalnej definicji stanowi wyzwanie ze względu na złożony, wieloczynnikowy charakter i zmienny obraz kliniczny choroby. BPD nie ma obiektywnej definicji pozwalającej na dokładne przewidywanie przyszłej śmiertelności i zachorowalności. Definicje opracowane przez National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) opierają się na subiektywnej potrzebie stosowania różnych metod wspomaganie oddychania w celu identyfikacji i kategoryzacji ciężkości choroby.

W 2018 roku NICHD opracował propozycję uaktualnionej definicji BPD w oparciu o wcześniejsze definicje i obecne praktyki kliniczne [89]. Aktualnie obowiązująca definicja kliniczna BPD, opiera się na określeniu wieku ciążowego, całkowitego czasu trwania tlenoterapii, zapotrzebowania na tlen w dniu oceny oraz konieczności stosowania terapii oddechowej [89]. Warunkiem rozpoznania BPD jest również obraz radiologiczny płuc z utrzymującymi się zmianami miąższowymi. Uaktualniono definicję BPD jako przetrwałą chorobę płuc u wcześniaków (< 32. tygodnia wieku ciążowego), z radiologicznie potwierdzonymi zmianami miąższowymi, wymagających w 36. tygodniu PMA wentylacji jedną z wymienionych metod, z określonym zakresem FiO_2 przez ≥ 3 kolejne dni w celu utrzymania wysycenia tlenem krwi tętniczej w zakresie 90 - 95%. W 2019. roku uproszczono definicję, pomijając bierną podaż tlenu w budce tlenowej, a także ujednolicono stężenia tlenu podczas stosowania różnych form wsparcia oddechowego, uwzględniając stężenia tlenu > 21% [90].

W Tabeli 3. przedstawiono definicję BPD dla noworodków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży [90].

Tabela 3. Definicja BPD dla noworodków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży (32 + 6/7).

Stopień dysplazji oskrzelowo-płucnej	Wentylacja respiratorem IPPV	nCPAP, NIPPV lub kaniula nosowa z przepływem >2l/min.	kaniula nosowa z przepływem ≤2l/min.
<i>I (łagodna)</i>			≥ 21%
<i>II (umiarkowana)</i>		≥ 21%	
<i>III (ciężka)</i>	≥ 21%		

Etiologia BPD jest wieloczynnikowa. Podkreśla się znaczenie zarówno czynników prenatalnych, jak i postnatalnych, mających wpływ na patologiczny rozwój tkanki płucnej z obniżoną alweolaryzacją i nieprawidłowym wzrostem naczyń. Na przestrzeni lat, fenotyp BPD ewoluował. Opisana początkowo rozedmowa, włókniejąca przewlekła choroba płuc jest rzadziej spotykana we współczesnej praktyce klinicznej [87]. Dominujący obecnie fenotyp BPD charakteryzuje się brakiem podziałów pęcherzyków płucnych i rozrostem naczyń płucnych, z upośledzeniem czynnościowym płuc [91]. Głównymi czynnikami przedporodowymi, mającymi wpływ na patologiczny rozwój tkanki płucnej są stany zapalne, choroby naczyń łożyska, niedobory hormonalne, nadciśnienie tętnicze, czynniki genetyczne i epigenetyczne. Natomiast w okresie postnatalnym są to zakażenie bakteryjne lub wirusowe, a także leczenie tlenem, stosowane wspomaganie oddychania, odżywienie noworodka, które modulują reakcje na poziomie genetycznym i epigenetycznym [67].

Wspomaganie oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie.

Mechaniczna wentylacja umożliwia przeżycie wcześniakom niewydolnym oddechowo. W zależności od stopnia nasilenia niewydolności oddechowej stosowane są nieinwazyjne oraz inwazyjne metody wentylacji, z którymi związane są różnorodne korzyści oraz powikłania [85]. Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych jest formą wentylacji nieinwazyjnej, która umożliwia prawidłowe upowietrzenie płuc noworodka urodzonego przedwcześnie, ograniczając jednocześnie formy wentylacji inwazyjnej. Wczesny CPAP jest określany jako utrzymywanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, wynoszące co najmniej 5 cm H₂O, zastosowane w ciągu pierwszych 15. minut od urodzenia [92]. Natomiast niepowodzenie wczesnego CPAP-u zdefiniowano jako konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej z intubacją pacjenta w pierwszych 72. godzinach życia [93]. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że wczesne zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych u noworodków urodzonych < 33. tygodnia ciąży, może być jedyną metodą wsparcia oddechowego w tej grupie wcześniaków. Szczególną grupę stanowią skrajnie niedojrzałe noworodki urodzone < 29. tygodnia ciąży, dla których również wykazano korzyści z wczesnego zastosowania wentylacji nieinwazyjnej [5]. W praktyce zauważa się jednak duże rozbieżności w zakresie stosowania wentylacji nieinwazyjnej w tej grupie wiekowej .

Od 2007. roku publikowane są europejskie wytyczne, dotyczące leczenia zespołu zaburzeń oddychania, uwzględniające nowe wyniki badań i zmieniające się standardy postępowania diagnostyczno – leczniczego. „European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome” aktualizowane są co 3 lata. Aktualizacja europejskich wytycznych, dotyczących postępowania w ZZO, powoduje również zmiany standardów polskich i weryfikuje postępowanie w oddziałach neonatologicznych.

ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Postęp, jaki dokonał się w medycynie, umożliwia przeżycie coraz bardziej niedojrzałym wcześniakom. Podstawą terapii jest zapewnienie noworodkom urodzonym przedwcześnie jak najlepszych warunków do rozwoju, przy jak najmniejszym ryzyku powikłań. Jednym z najbardziej istotnych elementów leczenia jest wspomaganie oddychania, dzięki któremu możliwa jest prawidłowa wymiana gazowa i optymalne utlenowanie tkanek. Aktualizacja wytycznych, dotyczących postępowania z noworodkami urodzonymi przedwcześnie niewydolnymi oddechowo, następowała w Klinice Neonatologii zgodnie z nowymi zaleceniami europejskimi.

Zasadniczym celem pracy była retrospektywna analiza niepowodzeń wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, w grupie noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży, u których zastosowano CPAP jako wczesne wsparcie oddechowe.

Ponadto określono następujące cele dodatkowe:

- wskazanie prenatalnych oraz postnatalnych czynników ryzyka niepowodzenia CPAP;
- analiza skuteczności CPAP w zależności od podaży surfaktantu;
- podsumowanie powikłań wcześniactwa związanych z niewydolnością oddechową.

Wyniki analizy mogą przyczynić się do wypracowania metod współpracy z perinatologami i położnikami oraz postępowania z pacjentką ciężarną z grupy ryzyka porodu przedwczesnego, a także standaryzacji procedur istotnych do wdrożenia wobec noworodków urodzonych < 33. tygodnia ciąży, u których występuje ryzyko rozwoju zespołu zaburzeń oddychania.

Wskazanie czynników predykcyjnych wczesnego niepowodzenia CPAP ma znaczenie w planowaniu postępowania leczniczego u noworodków niewydolnych oddechowo. Natomiast analiza powikłań związanych z niewydolnością oddechową, ma na celu podkreślenie znaczenia optymalizacji wczesnego wspomaganie oddychania u najbardziej niedojrzałych wcześniaków.

MATERIAŁ I METODY

Dane ogólne i kryteria doboru grupy

Analizie poddano dokumentację medyczną noworodków, urodzonych w okresie od stycznia 2018 do grudnia 2020 roku w II Klinice Ginekologii i Położnictwa i hospitalizowanych w Klinice Neonatologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym. Grupę badaną stanowiły noworodki urodzone przed < 33. tygodniem ciąży.

Retrospektywna analiza procesu diagnostyczno- terapeutycznego została przeprowadzona na podstawie danych zawartych w papierowej oraz elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentów.

Dokonano analizy niepowodzeń wentylacji nieinwazyjnej w grupie najmniejszych i najbardziej niedojrzałych wcześniaków, w odniesieniu do Europejskich Rekomendacji dotyczących leczenia RDS z 2016 i 2019 roku, wdrożonych w Klinice Neonatologii.

Badanie otrzymało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (nr KB 378 / 2020; 10.06.2020).

Kryteria włączenia do badania były następujące:

- noworodki urodzone w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w latach 2018 - 2020;
- wiek urodzeniowy < 33. tygodnia ciąży.

Kryteria wyłączenia z badania:

- noworodki objęte postępowaniem paliatywnym po urodzeniu;
- noworodki urodzone poza Uniwersyteckim Szpitalem Klinicznym;
- noworodki przekazane do innego oddziału przed ukończeniem 72. godziny życia;
- brak niezbędnych informacji w dokumentacji medycznej.

W analizie statystycznej uwzględniono noworodki urodzone przedwcześnie, wymagające nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, spełniające kryteria włączenia.

Punkty końcowe badania

Ustanowiono następujące punkty końcowe badania:

a) *Pierwotny punkt końcowy*: niepowodzenie wentylacji nieinwazyjnej ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, definiowane jako konieczność intubacji pacjenta oraz zastosowania wentylacji inwazyjnej przed ukończeniem 72. godziny życia.

b) *Wtórne punkty końcowe*:

- wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania oraz stopień jego ciężkości;
- całkowity czas trwania wspomaganie oddychania;
- zastosowanie wentylacji inwazyjnej oraz całkowity czas jej trwania;
- podaż surfaktantu;
- całkowity czas trwania hospitalizacji;
- powikłania wcześniactwa: dysplazja oskrzelowo - płucna, zespoły ucieczki powietrza, przetrwały przewód tętniczy, krwawienia dokomorowe III i IV stopnia, retinopatia wcześniaków wymagająca leczenia;
- zgon pacjenta.

Charakterystyka parametrów procesu diagnostyczno- leczniczego poddanych analizie statystycznej

Dokonano retrospektywnej analizy danych klinicznych noworodków, dotyczących: przebiegu procesu stabilizacji na sali porodowej, istotnych informacji z wywiadu matczynego oraz charakterystyki demograficznej:

- Dane dotyczące noworodka: płeć, wiek ciążowy, urodzeniowa masa ciała, centyle urodzeniowej masy ciała, mnogość ciąży.
- Dane matczyno- płodowe: wiek matki, PROM, małowodzie, IUGR, cukrzyca ciążowa, nadciśnienie indukowane ciążą, nikotynizm w ciąży, steroidoterapia prenatalna (pełna/ niepełna), czas od podaży steroidów do zakończenia ciąży.

- Dane dotyczące postępowania na sali porodowej: sposób ukończenia ciąży (poród siłami natury, cięcie cesarskie), ocena noworodka w skali Apgar (w analizach uwzględniono punktację w skali Apgar w 5. minucie życia), zastosowanie ochrony termicznej noworodka (worek plastikowy), tlenoterapia, maksymalne FiO₂ w czasie resuscytacji, uciskanie klatki piersiowej (masaż serca), podaż adrenaliny.

Dalsza analiza dotyczyła parametrów związanych z zastosowanym wsparciem oddechowym noworodka:

- Wentylacja CPAP: czas od porodu do rozpoczęcia CPAP, maksymalna wartość FiO₂ w pierwszej dobie życia, całkowity czas trwania CPAP, niepowodzenie wentylacji nieinwazyjnej przed ukończeniem 72. godziny życia (CPAP-failure).
- Wentylacja inwazyjna: konieczność intubacji na sali porodowej, czas od porodu do intubacji [h], FiO₂ bezpośrednio przed intubacją, całkowity czas trwania wentylacji inwazyjnej.
- Całkowity czas trwania wsparcia oddechowego noworodka.
- Podaż surfaktantu: czas od porodu do zastosowania surfaktantu [h], FiO₂ przed podażą surfaktantu, podaż drugiej dawki surfaktantu, czas od urodzenia do podaży drugiej dawki [h], FiO₂ przed podaniem kolejnej dawki, metoda podaży (LISA vs. INSURE vs. intubacja).

Wyróżniono powikłania wcześniactwa związane z niewydolnością oddechową:

- zespół zaburzeń oddychania (wraz z kryterium radiologicznym);
- zespoły ucieczki powietrza;
- dysplazja oskrzelowo- płucna;
- krwawienia dokomorowe III/IV stopnia;
- drożny przewód tętniczy;
- retinopatia wcześniacza wymagająca leczenia.

Podsumowano zakończenie hospitalizacji:

- wypis do domu, wypisowa masa ciała, przekazanie do innego oddziału przed ukończeniem < 72. godziny życia, postępowanie paliatywne po urodzeniu, zgon.

Definicje stosowane na potrzeby badania:

- *Wczesny CPAP* - rozpoczęcie wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych w pierwszych 24. godzinach od urodzenia, z zastosowaniem ciśnienia (PEEP) co najmniej 5 cm H₂O.
- *Niepowodzenie wczesnego CPAP* (CPAP-failure; CPAP-f) - konieczność intubacji i zastosowania wentylacji inwazyjnej w pierwszych 72. godzinach od urodzenia.
- *Zapotrzebowanie na tlen* - stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂), niezbędne do utrzymania prawidłowej saturacji krwi, której prawidłowy zakres u noworodków wynosi 90-95%, niezależnie od stopnia dojrzałości [53].
- *Zespół zaburzeń oddychania* – rozpoznany na podstawie kryteriów klinicznych (cechy niewydolności oddechowej, dane z wywiadu, badanie gazometryczne) oraz radiologicznych – wszystkie noworodki, u których rozpoznano ZZO, miały wykonane RTG klatki piersiowej z określeniem stopnia ZZO od I do IV.
- *Dysplazja oskrzelowo – płucna* – rozpoznana na podstawie definicji klinicznej ustalonej przez NICHD [53].

Zastosowane metody statystyczne

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pośrednictwem programu do obliczeń statystycznych R v.4.1.1 (IDE RStudio v. 1.4.1717).

Za poziom istotności testów statystycznych w niniejszej analizie uznano $\alpha = 0,05$.

Statystyki opisowe wraz ze zbadaniem prostych efektów zmiennych dla danych na skali przedziałowej oraz ilorazowej

Zmienne na skali przedziałowej lub ilorazowej

Dla zmiennych na skali przedziałowej opis badanego zbioru i wyciągnięcie pewnych podstawowych wniosków i uogólnień na temat prób przeprowadzono za pomocą zgrupowanych statystyk opisowych. W tym celu użyto metody wbudowanej *describeBy()* pakietu {psych}. Dodatkowo przeprowadzono badanie normalności w oparciu o test Shapiro-Wilka z uwzględnieniem statystyki testu *W* wraz ze wskazaniem istotności *p* (metoda *shapiro.test()* pakietu {stats}).

Hipotezy testu Shapiro-Wilka

H0: Próba nie pochodzi z populacji o rozkładzie normalnym.

H1: Próba pochodzi z populacji o rozkładzie normalnym

Statystyki opisowe wraz z analizą niezależności dla danych na skalach porządkowej oraz nominalnej

Zmienne na skali porządkowej, nominalnej

Zmienne na skali nominalnej, porządkowej przeanalizowano parami w postaci tabel kontyngencji ze wskazaniem częstotliwości.

Zależność zmiennych zbadano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera, dodatkowo obliczono miary siły związku Cramer'a *V* lub phi Yule'a ϕ_c (w tym celu użyto metody *tab_xtab()* pakietu {sjPlot}).

W przypadku istotności testu z liczbą grup więcej niż dwie istotność pomiędzy poszczególnymi parami grup zbadano za pomocą testu post hoc.

Ocena częstości poziomów jednej zmiennej obliczono za pomocą testu chi kwadrat dobroci dopasowania.

Hipotezy testu chi-kwadrat Pearsona oraz dokładnego testu Fishera

H0: zmienne są niezależne, nie istniało związku między dwiema zmiennymi nominalnymi.

H1: zmienne są zależne, istniał związek między dwiema zmiennymi nominalnymi.

Analiza regresji

Typ modelu regresji różnił się w zależności od skali zmiennej zależnej: w przypadku zmiennej na skali przedziałowej lub ilorazowej zastosowano model liniowej regresji, dla zmiennej na skali nominalnej (zmienna dychotomiczna) zastosowano model regresji logistycznej.

Regresja logistyczna jest modelem matematycznym, pozwalającym opisać wpływ jednej lub kilku zmiennych X_1, X_2, \dots, X_n na zmienną dychotomiczną Y (jak w przypadku zmiennej HT).

W obecnej analizie model regresji logistycznej został zaimplementowany w oparciu o uogólniony model liniowy (metody *glm()* pakietu {stats}). W celu dopasowania modelu użyto metody "glm.fit". Opis rozkładu błędów i funkcji łączenia zaprojektowano na podstawie obiektów rodziny Gaussa.

Charakterystyka badanej populacji noworodków

Do badania włączono 228 noworodków spełniających kryteria włączenia, których pełny proces diagnostyczno - leczniczy miał miejsce w Klinice Neonatologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym.

Charakterystykę demograficzną badanej grupy oraz wskaźniki okołoporodowe wyliczono w oparciu o zebrane dane wszystkich 228 noworodków (N = 228), urodzonych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym przed 33. tygodniem ciąży ($\leq 32 + 6/7$).

Z dalszej analizy statystycznej- pierwotnych oraz wtórnych punktów końcowych, wykluczono noworodki przekazane do innego oddziału przed ukończeniem 72. godziny życia (N = 5) oraz dzieci objęte postępowaniem paliatywnym (N = 7).

Ostatecznie analizie statystycznej poddano 216 noworodków (N = 216).

Średnia masa ciała noworodków wynosiła 1380 g, natomiast mediana masy - 1385 g. Minimalna odnotowana masa ciała w grupie badanej wynosiła 400 g, a maksymalna 2740 g. Wśród noworodków, które przeżyły, odnotowano najniższą masę ciała wynoszącą 550 g. Większość noworodków była eutroficzna (78,9%). U 18. noworodków stwierdzono masę ciała < 10. centyla.

Prawie co trzeci noworodek pochodził z ciąży wielopłodowej. Do badania włączono 87 dzieci z ciąż mnogich, co stanowiło 38,2% badanej grupy. 68 noworodków pochodziło z ciąż bliźniaczych (78,2%) oraz 15 z ciąż trojaczych (17,2%). W analizowanym okresie urodziły się noworodki z jednej ciąży czworacznej (4,6%).

Charakterystykę grupy noworodków dla zmiennych płci, wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Statystyki opisowe wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała w odniesieniu do płci (N=228).

Zmienna	Płeć	n	M	SD	Mdn	IQR	Min.	Max.
Wiek ciążowy [tyg]	żeńską	95	30,02	2,31	30,71	3,79	23,43	32,86
	męską	133	30,16	2,32	30,71	3,86	24,57	32,86
Masa [g]	żeńską	95	1326,63	431,73	1350,00	675,00	400,00	2180,00
	męską	133	1428,57	460,73	1450,00	680,00	440,00	2740,00

Przeprowadzony test Shapiro-Wilka wykazał, że rozkład zmiennej wieku ciążowego był odmienny od rozkładu normalnego ($W = 0.92$, $p < 0.001$), natomiast zmienna masy urodzeniowej była rozłożona normalnie ($W = 0.99$, $p = 0.193$).

W grupie badanej noworodki płci męskiej stanowiły 58% ($n = 133$).

Średni wiek ciążowy wynosił $29 + 4/7$ tygodnia. Mediana rozkładu wieku ciążowego wynosiła $30 + 4/7$. Minimalny wiek ciążowy wyniósł $23 + 3/7$, natomiast maksymalny $32 + 6/7$. W grupie dzieci, które przeżyły, minimalny wiek ciążowy wyniósł $24 + 4/7$. Najliczniejszą grupę stanowiły noworodki urodzone w 32. tygodniu ciąży (Tabela 5).

Tabela 5. Liczba noworodków urodzonych w danym tygodniu ciąży.

Tydzień ciąży	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Liczba noworodków	1	4	9	17	15	21	30	27	38	66

Zakończenie hospitalizacji

Większość pacjentów z badanej grupy noworodków, została wypisana ze szpitala (82,0%, n=187). Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 35 dni, średni czas pobytu w oddziale wyniósł 38 dni. Najdłuższy odnotowany czas hospitalizacji wyniósł 133 dni. W grupie dzieci, które zostały wypisane do domu, najkrótszy czas pobytu w szpitalu to 12 dni. Średnia masa ciała w dniu wypisu wynosiła 2310 g, mediana wyniosła 2245 g.

Zgon nastąpił w przypadku 36 pacjentów z grupy badanej (15,8%). Wczesne zgony przed ukończeniem 72 godziny życia dotyczyły 22 noworodków (9,6%). W grupie noworodków, które zmarły, mediana czasu hospitalizacji wyniosła 3 dni, średni czas pobytu w oddziale to 7 dni. Najdłużej hospitalizowany pacjent zmarł po 48 dniach leczenia.

Przekazanie do innego oddziału przed ukończeniem 3. doby życia, nastąpiło w przypadku 5 noworodków (2,2%).

WYNIKI I ANALIZA

Steroidoterapia prenatalna

Rozkład wieku ciążowego a prenatalna podaż glikokortykosteroidów

Rozkład przedporodowej podaży glikokortykosteroidów (GKS) w odniesieniu do wieku ciążowego przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Statystyki opisowe wieku ciążowego w odniesieniu do przedporodowej podaży glikokortykosteroidów (N=216).

Zmienna	Podaż steroidów	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>IQR</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
Wiek ciążowy [tyg.]	Nie	38,00	30,13	2,55	30,86	4,00	23,43	32,86
	Tak	178,00	30,10	2,27	30,57	3,82	24,57	32,86

178 (82,4 %) matek noworodków z grupy badanej otrzymała przedporodowo steroidy. Następnie wyróżniono przedziały czasowe przedporodowej podaży kortykosteroidów (ANS) oraz dokonano analizy rozkładu zmiennej czasu od ostatniej dawki kortykosteroidów do porodu (Tabela 7).

Tabela 7. Częstości (udziały %) rozkładu czasu od ostatniej dawki GKS do porodu w odniesieniu do tygodnia ciąży wraz z wynikami testu niezależności (N=175).

	Tydzień ciąży			χ^2	df	p	V
	Przed tygodniem	30 Po tygodniu	30 Razem				
< 24 h	19 (45.2%)	23 (54.8%)	42	1.394	3	0.707	0.09
1-7dni	21 (47.7%)	23 (52.3%)	44				
7-14 dni	11 (40.7%)	16 (59.3%)	27				
> 14 dni	23 (37.1%)	39 (62.9%)	62				
Razem	74 (42.3%)	101 (57.7%)	175				

Wykazano brak istotnej zależności pomiędzy rozkładem czasu od ostatniej dawki GKS przed porodem a tygodniem ciąży. Siłę powiązania pomiędzy zmiennymi oceniono jako "mała". Najliczniejszą grupę stanowiły noworodki, których matki otrzymały steroidy wcześniej niż 14 dni przed porodem.

Analiza punktów końcowych badania w odniesieniu do przedporodowej podaży glikokortykosteroidów

Pierwotny punkt końcowy- niepowodzenie wentylacji CPAP (CPAP – f) w odniesieniu do przedporodowej podaży steroidów

Rozkład zmiennej czasu od ostatniej dawki kortykosteroidów do porodu w odniesieniu do CPAP-f, przedstawiono Tabeli 8.

Tabela 8. Częstości (udziały %) rozkładu czasu od ostatniej dawki GKS do porodu w odniesieniu do CPAP-failure wraz z wynikami testu niezależności (N=175).

	CPAP-failure			χ^2	df	p	V
	Nie	Tak	Razem				
<24 h	27 (64.3%)	15 (35.7%)	42	2.11	3	0.550	0.11
1-7 dni	34 (77.3%)	10 (22.7%)	44				
7-14 dni	19 (70.4%)	8 (29.6%)	27				
>14 dni	41 (66.1%)	21 (33.9%)	62				
Razem	121 (69.1%)	54 (30.9%)	175				

Wykazano brak istotnej zależności pomiędzy rozkładem czasu od ostatniej dawki kortykosteroidów przed porodem a wczesnym niepowodzeniem wentylacji CPAP. Siłę powiązania pomiędzy zmiennymi oceniono jako "małą".

Następnie zbadano zależność pomiędzy podażą pełnego/niepełnego kursu kortykosteroidów a CPAP-f. Rozkład czynnika pełnego/niepełnego kursu steroidów vs. czynnik CPAP-failure przedstawiono Tabeli 9.

Tabela 9. Częstości (udziały %) rozkładu czynnika pełnego/niepełnego kursu steroidów w odniesieniu do CPAP-f, z wynikami testu niezależności (N=175).

	CPAP-failure			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Niepełny kurs	34 (55.7%)	27 (44.3%)	61	3.91	1	0.048	0.15
Pełny kurs	110 (71.0%)	45 (29.0%)	155				
Razem	144 (66.7%)	72 (33.3%)	216				

Wykazano statystyczną zależność pomiędzy rozkładem czynnika pełnego/niepełnego kursu steroidów a czynnikiem CPAP-failure. Siłę powiązania pomiędzy zmiennymi oceniono jako "małą". Przeprowadzony test wykazał, że niepowodzenie wentylacji CPAP występowało rzadziej u noworodków matek, które otrzymały pełny przedporodowy kurs GKS.

Odstęp czasowy od urodzenia do CPAP-f i rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej w zależności od przedporodowej podaży glikokortykosteroidów

Zbadano zależność zmiennej czasu od urodzenia do CPAP-f i rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej, w odniesieniu do przedporodowej podaży steroidów. W grupie noworodków, u których odnotowano niepowodzenie wentylacji CPAP, średni czas do wystąpienia CPAP-f wynosił 48 godzin (mediana czasu 38 godzin). Przeprowadzony test normalności wykazał odmienną zmienność badanej od normalności ($W = 0.51, p < 0.001$).

Zbadanie efektów zaimplementowano w oparciu o zbudowanie liniowego modelu regresji, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. CPAP-f i rozpoczęcie wentylacji inwazyjnej w zależności od czasu podaży ANS - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.

Zmienna - czas	β	SE	t	Pr(> t)
<i>podaj ANS</i>				
Stała (< 24 h)	9.500	27.289	0.348	0.729
1-7 dni	121.853	38.021	3.205	0.002
7-14 dni	8.312	47.266	0.176	0.861
> 14 dni	42.375	35.230	1.203	0.234

Wykazano, że w podaż ANS w zakresie 1 – 7. dni przed porodem, wydłużała czas od urodzenia do CPAP-f i rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej do 121.8 godzin. Pozostałe przedziały czasowe podaży GKS nie miały istotnego wpływu na wartość czynnika czasu od urodzenia, do rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej.

Wtórne punkty końcowe w odniesieniu do przedporodowej podaży glikokortykosteroidów

Podaż steroidów a czas trwania hospitalizacji

Analizowano rozkład zmiennej czasu hospitalizacji w odniesieniu do przedporodowej podaży steroidów. Wykazano, że średni czas hospitalizacji w grupie badanej wynosił 39 dni ($Mdn=35$; $Min.=1$; $Max.=133$)

Przeprowadzony test normalności wykazał odmienność zmiennej badanej od normalności ($W = 0.96$, $p < 0.001$), niemniej jednak czynniki charakteryzujące kształt i symetrię rozkładu (skośność, kurtoza) nie przekraczały odpowiednio wartości 2.00 oraz 7.00.

Wpływ zbadano za pomocą liniowego modelu regresji, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Czas trwania hospitalizacji w zależności od czasu podaży ANS - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.

Zmienna	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>IQR</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>
Hospitalizacja (dni)	39.82	24.3	35.00	27.0	1.00	133.00	0.7	0.75

Zmienna	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	$Pr(> t)$
Stała (< 24 h)	40.86	3.62	11.29	< 0.001
1-7 dni	2.48	5.06	0.49	0.624
7-14 dni	0.92	5.78	0.16	0.874
> 14 dni	-2.48	4.69	-0.53	0.598

Z danych wynika, że podaż steroidów < 24 godziny przed porodem miała wpływ na czas trwania hospitalizacji pacjentów. W przypadku podaży GKS mniej niż 24 godziny przed porodem czas hospitalizacji wynosił 40.86 dni, czyli o 5 dni dłużej niż wynosiła mediana. Podaż kortykosteroidów powyżej 24 godzin przed porodem, nie wpływała w sposób istotny na długość hospitalizacji.

Podaż steroidów a całkowity czas trwania tlenoterapii

Analizowano rozkład zmiennej całkowitego czasu trwania tlenoterapii w zależności od prenatalnej podaży steroidów. Średni czas trwania tlenoterapii w grupie badanej wynosił 20 dni ($Mdn = 8$ dni).

Przeprowadzony test normalności wykazał odmienną zmienność badanej od normalności ($W = 0.80$, $p < 0.001$), niemniej jednak czynniki charakteryzujące kształt i symetrię rozkładu (skośność, kurtoza) nie przekraczały odpowiednio wartości 2.00 oraz 7.00.

Wpływ zbadano za pomocą liniowego modelu regresji, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Całkowity czas trwania tlenoterapii w zależności od czasu podaży ANS - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.

Zmienna	M	SD	Mdn	IQR	Min.	Max.	Sk.	Kurt.
Czas trwania tlenoterapii (dni)	20.34	23.3	8.00	32.0	0.00	133.00	1.5	2.51

Zmienna	β	SE	t	Pr(> t)
Stała (< 24 h)	19.95	3.51	5.69	< 0.001
1-7 dni	4.20	4.96	0.85	0.398
7-14 dni	-1.77	5.61	-0.32	0.753
> 14 dni	-0,66	4,56	-0,14	0,885

Z danych wynika, że prenatalna podaż kortykosteroidów < 24 godziny przed porodem ma wpływ na całkowity czas tlenoterapii u noworodka. Wykazano, że w przypadku podaży GKS mniej niż 24 godziny przed porodem czas tlenoterapii wynosił około 20 (19,95) dni, czyli o 11 dni dłużej, niż wynosiła mediana. Bardziej odległe terminy podania ANS, nie wpływały w istotny sposób na czas trwania tlenoterapii.

Podaż steroidów a punktacja w skali APGAR w 5. minucie życia

Analizowano rozkład zmiennej punktacji w skali APGAR w 5. minucie życia oraz zależność punktacji od prenatalnej podaży steroidów za pomocą liniowego modelu regresji. Wyniki przedstawiono w Tabeli 13.

Przeprowadzony test normalności wykazał odmienną zmienność badanej od normalności ($W = 0.87$, $p < 0.001$), niemniej jednak czynniki charakteryzujące kształt i symetrię rozkładu (skośność, kurtoza) nie przekraczały odpowiednio wartości 2.00 oraz 7.00.

Tabela 13. Statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego oraz rozkład zmiennej punktacji w skali APGAR w 5. minucie życia.

Zmienna	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>IQR</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>
Punktacja APGAR	7.2	1.8	7.0	1.0	1.0	10.0	-1.25	2.04

Zmienna	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>Pr(> t)</i>
Stała (< 24 h)	6.905	0.257	26.881	< 0.001
1-7dni	0.573	0.359	1.594	0.113
7-14 dni	0.947	0.411	2.306	0.022
> 14 dni	0.353	0.333	1.062	0.290

Wykazano istotną statystycznie zależność między podażą kortykosteroidów < 24 godziny przed porodem, a także 7-14 dni przed porodem a punktacją w skali APGAR w 5. minucie życia. Z danych wynika, że w przypadku podaży steroidów mniej niż 24 godziny przed porodem, mediana wynosiła 7 punktów. Podaż ANS na 7-14 dni przed porodem, zwiększała punktację o 1 punkt. Pozostałe przedziały czasowe podaży GKS nie miały istotnego wpływu na punktację w 5. minucie życia.

Podaż steroidów a czas trwania wentylacji inwazyjnej

Poddano analizie rozkład czasu trwania wentylacji inwazyjnej, w zależności od przedporodowej podaży steroidów. W badanej grupie, 83 noworodki wymagały intubacji i zastosowania wentylacji inwazyjnej.

Przeprowadzony test normalności wykazał odmienną zmienność badanej od normalności ($W = 0.72$, $p < 0.001$), niemniej jednak czynniki charakteryzujące kształt i symetrię rozkładu (skośność, kurtoza) nie przekraczały odpowiednio wartości 2.00 oraz 7.00.

Zbadanie efektów zaimplementowano w oparciu o zbudowanie liniowego modelu regresji, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. *Czas trwania wentylacji inwazyjnej a statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.*

<i>Zmienna</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>IQR</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>
<i>Czas trwania wentylacji inwazyjnej</i>	13.72	17.1	7.0	12.0	0.5	80	1.98	3.65

<i>Zmienna</i>	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>Pr(> t)</i>
Stała (< 24 h)	17.875	4.160	4.297	< 0.001
1-7dni	-2.169	5.796	-0.374	0.710
7-14 dni	-9.875	7.206	-1.370	0.176
>14 dni	-7.021	5.371	-1.307	0.196

Wykazano, że w przypadku podaży GKS mniej niż 24 godziny przed porodem, czas trwania wentylacji inwazyjnej wynosił 17.88 dni, czyli o 4 dni dłużej, niż wyniosła średnia w grupie badanej. Wynik ten jest istotny statystycznie. Pozostałe przedziały czasowe podaży GKS nie miały istotnego wpływu na czas trwania wentylacji inwazyjnej.

Podaż steroidów a pozostałe wtórne punkty końcowe badania

Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy rozkładem czasu podaży ANS a wtórnymi punktami końcowymi:

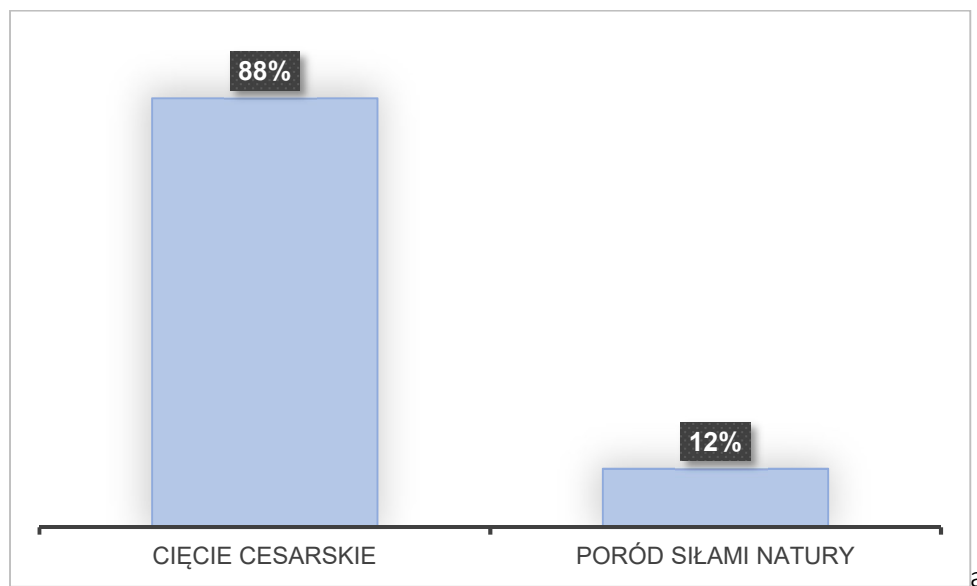
- ryzyko zgonu ($p= 0,72$);
- konieczność intubacji na sali porodowej ($p= 0,666$);
- zespół zaburzeń oddychania ($p= 0,519$) oraz stopień kliniczny ZZO ($p= 0,237$);
- BPD ($p= 0,947$);
- zespół ucieczki powietrza ($p= 0,166$);
- IVH ($p= 0,16$);
- stopień IVH ($p= 0,785$).

Postępowanie na sali porodowej

Zakończenie ciąży (poród naturalny vs. cięcie cesarskie)

W badanej grupie, 88% (N=190) noworodków przyszło na świat drogą cesarskiego cięcia. Dane przedstawiono na Rycinie 2.

Rycina 2. Sposób zakończenia ciąży.



Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy sposobem zakończenia ciąży a wiekiem ciążowym ($\chi^2=0,554$; $df=1$; $p=0,456$; $\varphi_c=0,07$).

Punktacja w skali APGAR po 5. minucie życia a wiek ciążowy

Rozkład punktacji w skali APGAR po 5. minucie życia analizowano w odniesieniu do wieku ciążowego. Mediana punktacji w skali APGAR w 5. minucie życia wynosiła 7 punktów ($Mdn = 7$). Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy punktacją a wiekiem ciążowym ($\chi^2=7,61$; $df=9$; $p=0,603$; $\varphi_c=0,19$).

Intubacja na sali porodowej a wiek ciążowy

W badanej grupie (N=216), 30 (13,9%) noworodków wymagało intubacji w trakcie resuscytacji na sali porodowej.

Dokonano rozkładu czynnika intubacji na sali porodowej, w odniesieniu do wieku ciążowego. Nie wykazano statystycznej zależności pomiędzy rozkładem czynnika intubacji na sali porodowej a wiekiem ciążowym noworodka ($\chi^2=0,276$; $df=1$; $p=0,599$; $\varphi_c=0,05$).

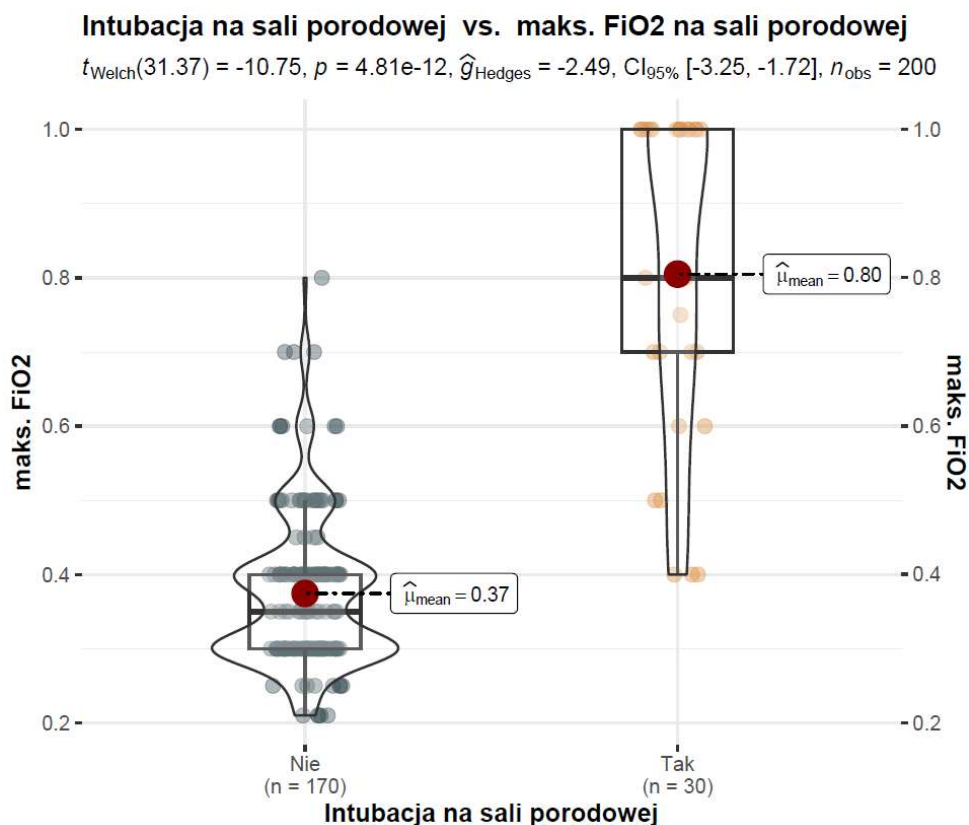
Intubacja na sali porodowej a maksymalne FiO₂ na sali porodowej

Średnie FiO₂ stosowane w czasie resuscytacji wynosiło 0,44 ($Mdn = 0,40$).

Przeprowadzony test normalności wykazał odmienną zmienność badanej od normalności ($W = 0.77$, $p < 0.001$), niemniej jednak czynniki charakteryzujące kształt i symetrię rozkładu (skośność, kurtoza) nie przekraczały odpowiednio wartości 2.00 oraz 7.00. W celu zbadania różnic średnich miar użyto testu parametrycznego dla dwóch grup niezależnych.

Reprezentację graficzną, wraz z raportowaniem testu statystycznego, przedstawiono na Wykresie 1.

Wykres 1. Porównanie wartości maksymalnego FiO₂ na sali porodowej, w odniesieniu do intubacji na sali porodowej.



Średnia wartość maksymalnego FiO_2 w przypadku braku intubacji na sali porodowej ($M=0.37$, $SD=0.1$), istotnie się różniła od średniej wartości maksymalnego FiO_2 u noworodków, wymagających wczesnej intubacji ($M=0.80$, $SD=0.22$), $t_{\text{Welch}}(31.37)=-10.75$, $p < 0.001$, rozmiar efektu oszacowano jako „duży”.

Zaawansowane czynności resuscytacyjne

Około 8% ($N = 17$) noworodków wymagało resuscytacji krążeniowej – ucisków klatki piersiowej. U 3% ($N = 6$) wcześniaków z grupy badanej zastosowano adrenalinę w czasie czynności resuscytacyjnych.

Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych zastosowane jako wczesne wsparcie oddechowe u noworodków urodzonych < 33. tygodnia ciąży

Zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w zależności od wieku ciążowego oraz od urodzeniowej masy ciała

Rozkład wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Statystyki opisowe zastosowania CPAP w zależności od wieku ciążowego oraz od urodzeniowej masy ciała (N=216).

Zmienna	CPAP	n	M	SD	Mdn	IQR	Min.	Max.	Sk.
Wiek ciążowy [tyg.]	Nie	38	28.05	2.63	28	4.75	23	32	0.10
	Tak	178	29.94	2.09	30	3.00	24	32	-0.84
Masa urodzeniowa [g]	Nie	38	1141.58	440.79	1145	687.50	430	2100	0.33
	Tak	178	1443.37	427.33	1445	632.50	400	2740	0.04

W badanej populacji (N=216), CPAP został zastosowany jako wczesne wsparcie oddechowe u 178 (82,4%) noworodków. Najniższy wiek ciążowy wcześniaka, u którego zastosowano CPAP wynosił 24 tygodnie, natomiast najmniejsza masa ciała noworodka wentylowanego nieinwazyjnie, wynosiła 400 g.

Wpływ wieku ciążowego oraz masy ciała na całkowity czas trwania wentylacji CPAP, zbadano za pomocą liniowego modelu regresji, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Czas trwania wentylacji CPAP a statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu liniowego.

Zmienna	β	SE	t	Pr(> t)
Stała	11,607	6,549	1,772	0,078
Wiek ciążowy [tyg.]	-0,205	0,267	-0,768	0,443
Masa urodzeniowa[g]	-0,001	0,001	-0,720	0,472

Nie wykazano istotnego wpływu wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała na całkowity czas trwania wspomaganie oddychania ciągłym dodatnim ciśnieniem.

Za pomocą modelu regresji logistycznej, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 17., zbadano wpływ wieku ciążowego oraz masy ciała noworodka na niepowodzenie CPAP (CPAP-f).

Tabela 17. CPAP-f a statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
Stała	17.188	3.100	5.544	< 0.001
Wiek ciążowy [tyg.]	-0.615	0.124	-4.947	< 0.001
Masa urodzeniowa [g]	<0.001	0.001	0.151	0.880

Wykazano istotny wpływ wieku ciążowego na niepowodzenie wentylacji dodatnim ciśnieniem. Zwiększenie wieku ciążowego o 1 tydzień obniżało ryzyko niepowodzenia wentylacji CPAP o 46% ($e^{-0.614}=0.54$). Urodzeniowa masa ciała nie miała istotnego wpływu na wystąpienie CPAP-f.

Zapotrzebowania na tlen (FiO₂) w pierwszej dobie życia a niepowodzenie CPAP

Za pomocą modelu regresji logistycznej, zbadano wpływ zapotrzebowania na tlen (FiO₂) w pierwszej dobie życia, na wystąpienie CPAP - f. Wyniki przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. FiO₂ w 1. dobie życia a CPAP- f - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
Stała	-6,878	0,983	-6,994	< 0.001
FiO ₂ w 1. dobie życia	15,172	2,394	6,339	< 0.001

Wykazano istotny wpływ zapotrzebowania na tlen w pierwszej dobie życia na wystąpienie CPAP-f. Zwiększenie FiO₂ w pierwszej dobie życia o 1%, zwiększało ryzyko niepowodzenia CPAP-u o 17% (e^{15.17}).

Wpływ czynników prenatalnych na niepowodzenie CPAP

Zbadano wpływ czynników prenatalnych na wystąpienie CPAP-f. Wyniki analizy, wykonanej za pomocą wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Wpływ czynników prenatalnych na niepowodzenie CPAP.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
(Stała)	-7,68	3,36	-2,29	0,022
Wiek matki	0,18	0,10	1,82	0,069
Czas trwania pPROM	0,004	0,002	2,20	0,028
Małowodzie	1,58	1,12	1,41	0,158
Nadciśnienie tętnicze	-3,19	1,93	-1,65	0,098
Cukrzyca	-0,00	-1,06	-0,00	0,997
Nikotyzm	3,81	1,82	2,09	0,036
Mnogość ciąży	2,08	1,31	1,60	0,111
IURGR	0,47	0,69	0,67	0,502

Wykazano, że wśród czynników prenatalnych, istotny wpływ na CPAP-f miał całkowity czas trwania odptywania wód płodowych - każda dodatkowa godzina trwania pPROM podwyższała ryzyko wystąpienia CPAP-f o 1% ($e^{0.004}$).

Na wystąpienie CPAP-f miał również wpływ nikotyzm w czasie ciąży – ryzyko niepowodzenia CPAP-u u noworodków matek palących papierosy w czasie ciąży, było około 45 razy wyższe ($e^{3.81}=44,6$) niż u noworodków matek niepalących.

Pozostałe czynniki prenatalne nie wpływały istotnie na wczesne niepowodzenie CPAP u noworodka.

Wpływ czynników postnatalnych na niepowodzenie CPAP

Zbadano wpływ czynników postnatalnych na wystąpienie CPAP-f. Do analizy wykorzystano wieloczynnikowy model regresji logistycznej, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Wpływ czynników postnatalnych na niepowodzenie CPAP.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
(Stała)	8,618	4,556	1,892	0,059
Sposób porodu	0,688	0,876	0,786	0,432
Tydzień ciąży	-0,242	0,195	-1,245	0,213
Płeć noworodka	0,236	0,465	0,507	0,612
Masa urodzeniowa	0,000	0,001	-0,391	0,696
Hipotrofia	0,247	1,147	0,215	0,830
Maks. FiO ₂ na sali porodowej	2,492	1,941	1,284	0,199
APGAR w 5. min.	-0,554	0,242	-2,287	0,022
ZZO stopień	0,437	0,188	2,326	0,020
Stopień IVH	0,560	0,505	1,110	0,267

W modelu wieloczynnikowym wykazano istotną zależność pomiędzy punktacją w skali APGAR w 5. minucie życia a CPAP-f. 1 dodatkowy punkt, obniżał ryzyko wystąpienia CPAP-f o 43% ($e=0.57$).

Wykazano, że wśród czynników postnatalnych, istotny wpływ na CPAP-f, miał stopień kliniczny ZZO – z każdym kolejnym stopniem klinicznym ZZO, ryzyko wystąpienia CPAP-f u noworodka było o 55% wyższe ($e=1.55$).

Nie wykazano istotnego wpływu pozostałych czynników postnatalnych na niepowodzenie CPAP.

W modelu jednoczynnikowym wykazano istotny wpływ rozpoznania ZZO na niepowodzenie CPAP-u - obecność ZZO zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f około 12-krotnie ($e^{2.45} = 11.59$; $p < 0.001$), w porównaniu do noworodków bez stwierdzonego ZZO.

Dodatkowo w modelu jednoczynnikowym wykazano istotny wpływ IVH na niepowodzenie CPAP - obecność IVH zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f prawie 4-krotnie ($e^{1.36} = 3.90$; $p < 0.001$), w porównaniu do braku IVH. Natomiast stopień IVH nie miał istotnego wpływu na wystąpienie CPAP-f.

CPAP-f a wybrane wtórne punkty końcowe badania

Zbadano wpływ CPAP-f na wybrane wtórne punkty końcowe badania. Dane analizowano z pomocą wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21. CPAP - f a wtórne punkty końcowe - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
(Stała)	-3,958	1,618	-2,446	0,014
Zgon	3,749	1,409	2,661	0,008
Czas trwania hospitalizacji	0,001	0,030	0,029	0,977
Całkowity czas trwania tlenoterapii	0,010	0,033	0,315	0,753
BPD	2,237	1,188	1,882	0,060
Zespoły ucieczki powietrza	1,343	1,289	1,043	0,297
ROP	0,970	0,894	1,085	0,278
PDA	0,689	1,073	0,642	0,521

Wykazano, że wśród wtórnych punktów końcowych, czynnik CPAP-f był istotnie powiązany jedynie z czynnikiem zgonu - wystąpienie CPAP-f zwiększało ryzyko zgonu około 32-krotnie ($e^{3.45}=31,5$).

Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy niepowodzeniem CPAP-u a pozostałymi wtórnymi punktami końcowymi.

Leczenie surfaktantem

Wszystkie noworodki leczone surfaktantem, otrzymały poraktant alfa. Podaż surfaktantu miała miejsce w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Neonatologii. Noworodki otrzymały jedną lub dwie dawki surfaktantu.

W badanej grupie noworodków, surfaktant podano 105 (48,6%; N=216) wcześniakom. Podaży drugiej dawki wymagały 24 (11,1%; N=216) noworodki. Rozkład podaży pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22. Częstości (udziały %) rozkładu czynnika podaży pierwszej i drugiej dawki surfaktantu z wynikami testu niezależności (N=216).

Pierwsza dawka surfaktantu	Podaż drugiej dawki surfaktantu			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Nie	111 (100%)	0	111	26.27	1	< 0.001	0.364
Tak	81 (77.1%)	24 (22.9%)	105				
Razem	192 (88.9%)	24 (11.1%)	216				

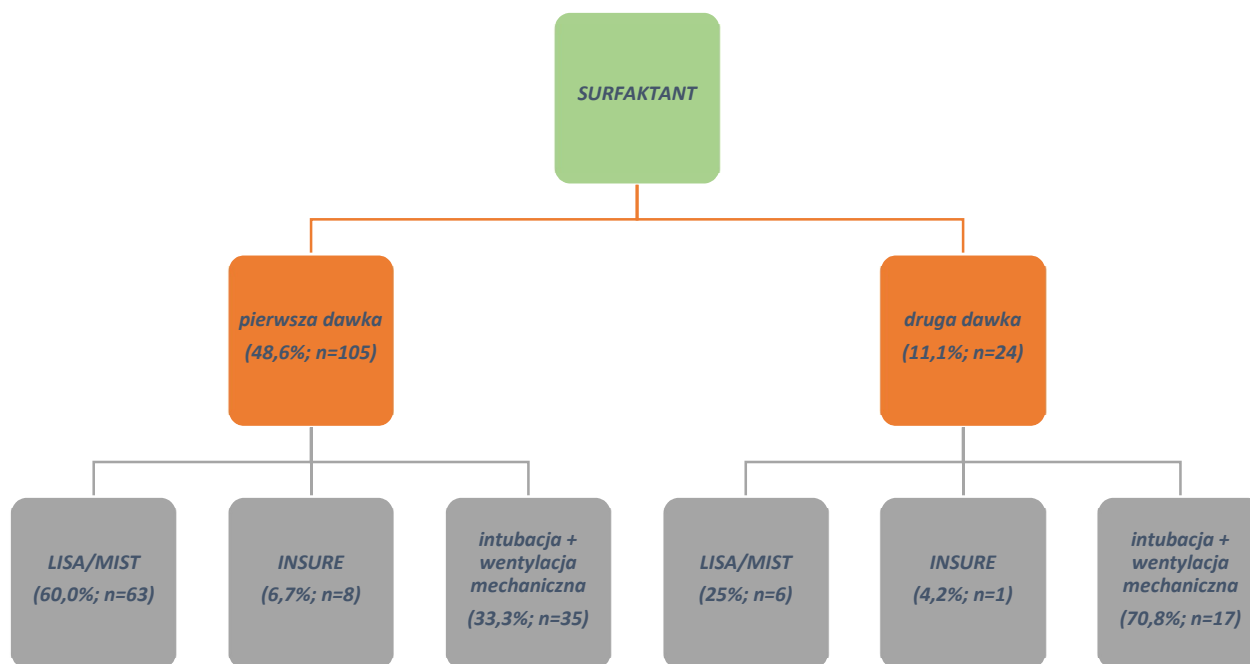
Rozkład zmiennej czasu od urodzenia do podania pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu, przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Statystyki opisowe czasu od urodzenia do podaży pierwszej (N=105) oraz drugiej (N=24) dawki surfaktantu.

	M	SD	Mdn	IQR	Min.	Max.	Sk.	Kurt.
Czas od urodzenia do pierwszej dawki surfaktantu [h]	4.65	7.81	2.0	2.0	0.5	36.0	2.77	7.0
Czas od urodzenia do drugiej dawki surfaktantu [h]	25.38	12.9 2	25.5	24.0	6.0	52.0	0.23	-1.03

Mediana czasu podaży pierwszej dawki surfaktantu wynosiła 2 godziny, natomiast średnia ponad 4 godziny. Podaż drugiej dawki następowała po około 25 godzinach od urodzenia (wartość mediany, wartość średniej). Średni czas między podażą pierwszej i drugiej dawki surfaktantu wynosił średnio 20 godzin.

Na Wykresie 2. przedstawiono metodę podaży pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu w badanej populacji noworodków.



Wykres 2. Metody podaży surfaktantu w badanej grupie noworodków (N=216).

Następnie analizie poddano rozkład zmiennych maksymalnego zapotrzebowania na tlen (FiO_2) przed podażą pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu. Dane przedstawiono w Tabeli 24.

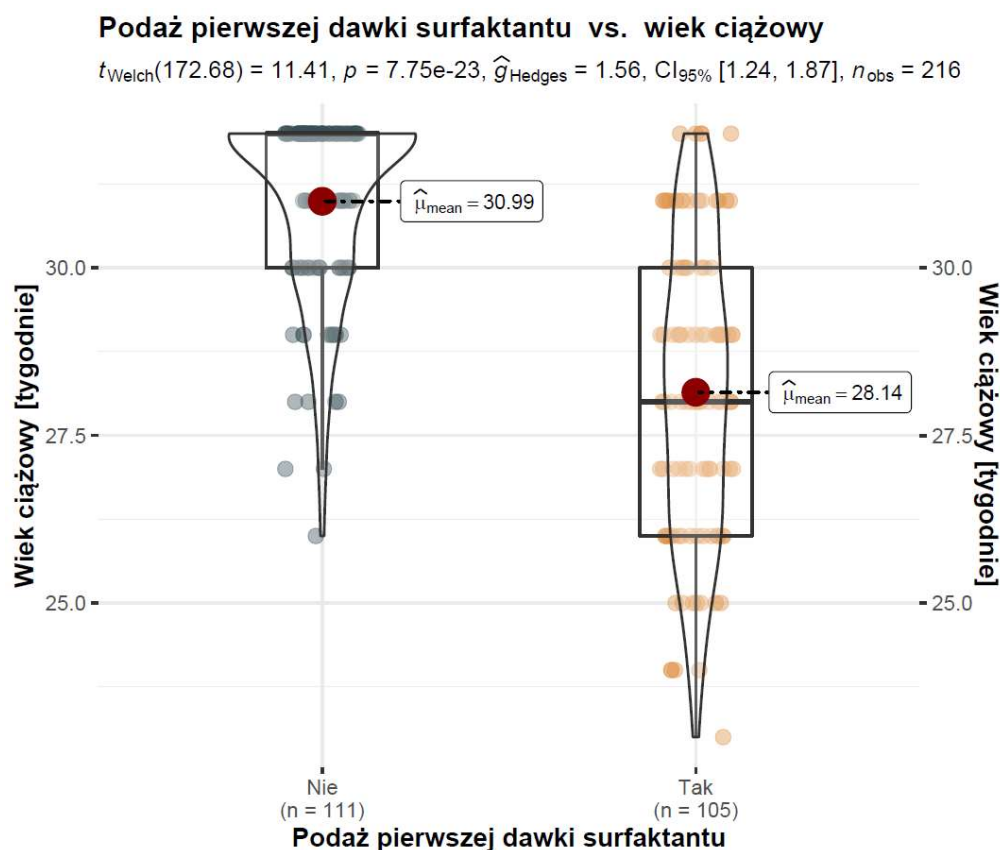
Tabela 24. Statystyki opisowe maksymalnego FiO_2 przed podażą pierwszej i drugiej dawki surfaktantu.

Maksymalne FiO_2	N	M	SD	Mdn	IQR	Min.	Max.	Sk.	Kurt.
pierwsza dawka surfaktantu	105	0.52	0.2	0.45	0.2	0.25	1.0	1.3	0.86
druga dawka surfaktantu	24	0.6	0.22	0.50	0.17	0.4	1.0	0.98	-0.63

Mediana maksymalnego FiO₂ przed podażą pierwszej dawki wynosiła 0,45 (średnia FiO₂ = 0,52). Natomiast bezpośrednio przed podaniem drugiej dawki surfaktantu, mediana maks. FiO₂ wynosiła 0,5 (średnia 0,6).

Podaż surfaktantu w zależności od wieku ciążowego

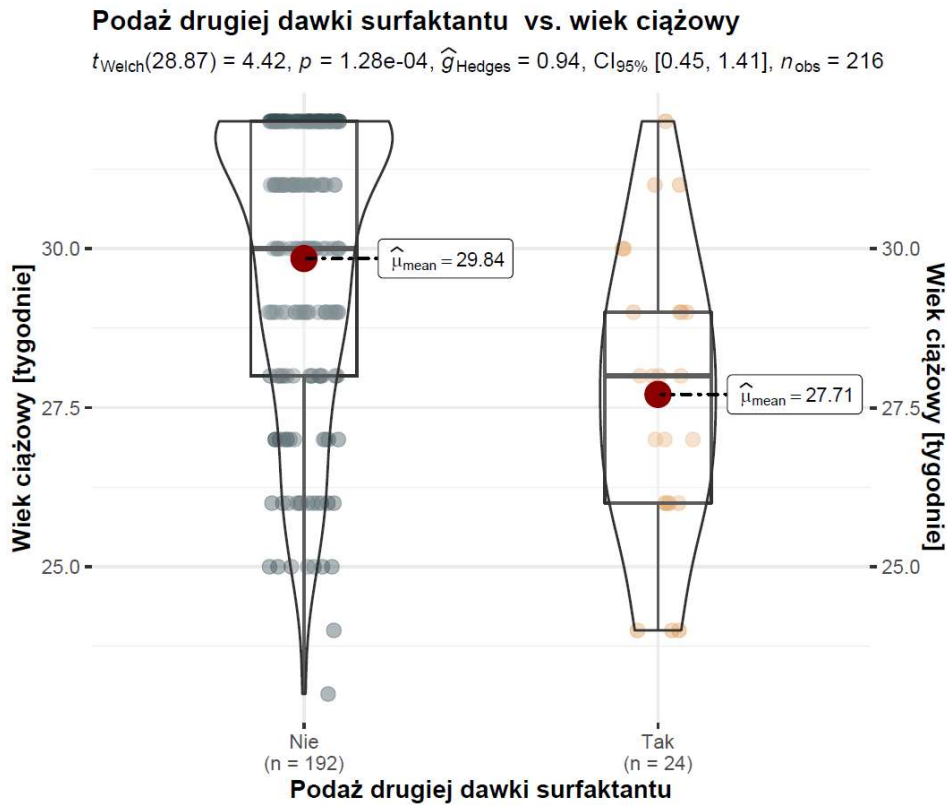
Reprezentację graficzną, wraz z raportowaniem testu statystycznego, przedstawiono na Wykresie 3.



Wykres 3. Podaż pierwszej dawki surfaktantu a średnie miary wieku ciążowego.

Wykazano zależność pomiędzy wiekiem ciążowym a koniecznością podania pierwszej dawki surfaktantu. Średnia wieku ciążowego w przypadku podaży pierwszej dawki surfaktantu ($M= 28.14, SD=2.19$), $t_{Welch}(172.68) = 11.41, p < 0.001$, istotnie się różniła od średniej wieku ciążowego, w przypadku braku konieczności leczenia surfaktantem ($M= 30.99, SD=1.37$), rozmiar efektu oszacowano jako „duży”.

Reprezentację graficzną podaży drugiej dawki surfaktantu, wraz z raportowaniem testu statystycznego, przedstawiono na Wykresie 4.



Wykres 4. Podaż drugiej dawki surfaktantu a średnie miary wieku ciążowego.

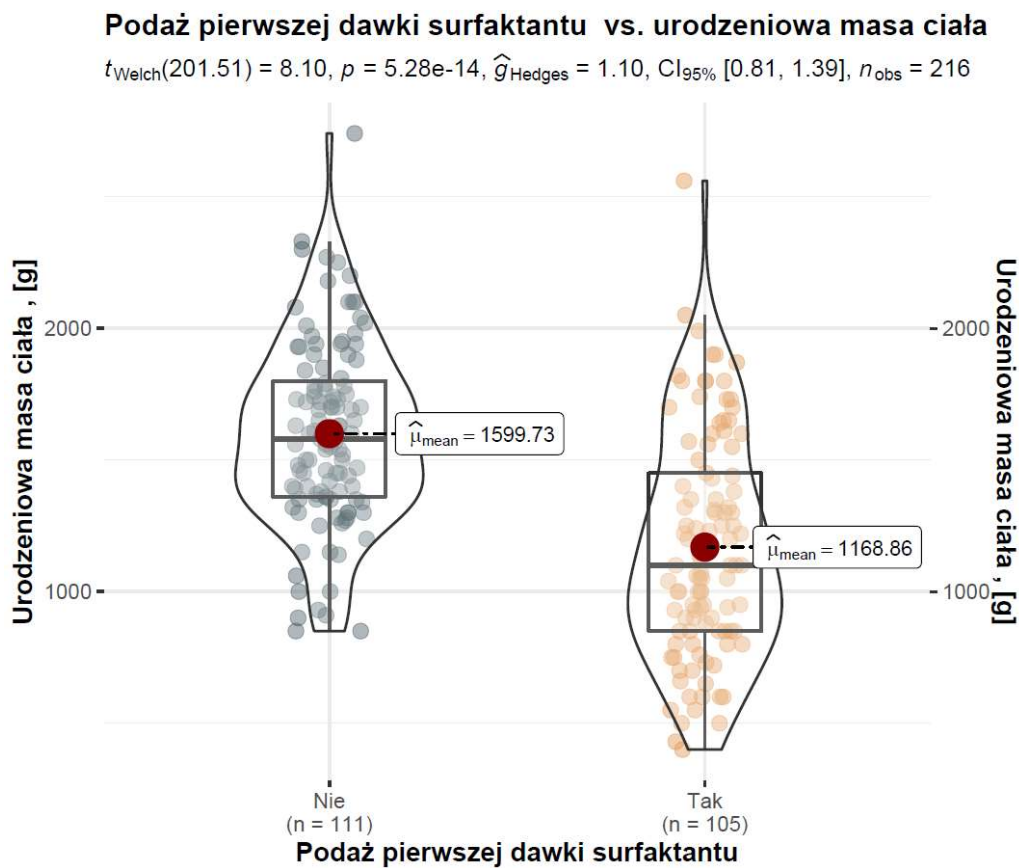
Wykazano zależność pomiędzy wiekiem ciążowym a koniecznością podania drugiej dawki surfaktantu. Jak wynikało z wykresu, średnia wieku ciążowego w przypadku podaży drugiej dawki surfaktantu ($M= 27.71, SD=2.24$), $t_{Welch}(28.87) = 4.42, p < 0.001$, istotnie się różniła od średniej wieku ciążowego, w przypadku braku podaży drugiej dawki surfaktantu ($M= 29.84, SD=2.2$), rozmiar efektu oszacowano jako „duży”.

Podaż surfaktantu w zależności od urodzeniowej masy ciała

Średnia urodzeniowej masy ciała w przypadku podaży pierwszej dawki surfaktantu ($M= 1168.86, SD=426.03$), $t_{Welch}(201.51) = 8.10, p < 0.001$, istotnie różniła się od średniej

urodzeniowej masy ciała w przypadku braku konieczności leczenia surfaktantem ($M= 1599.73$, $SD=349.93$), rozmiar efektu oszacowano jako „duży”.

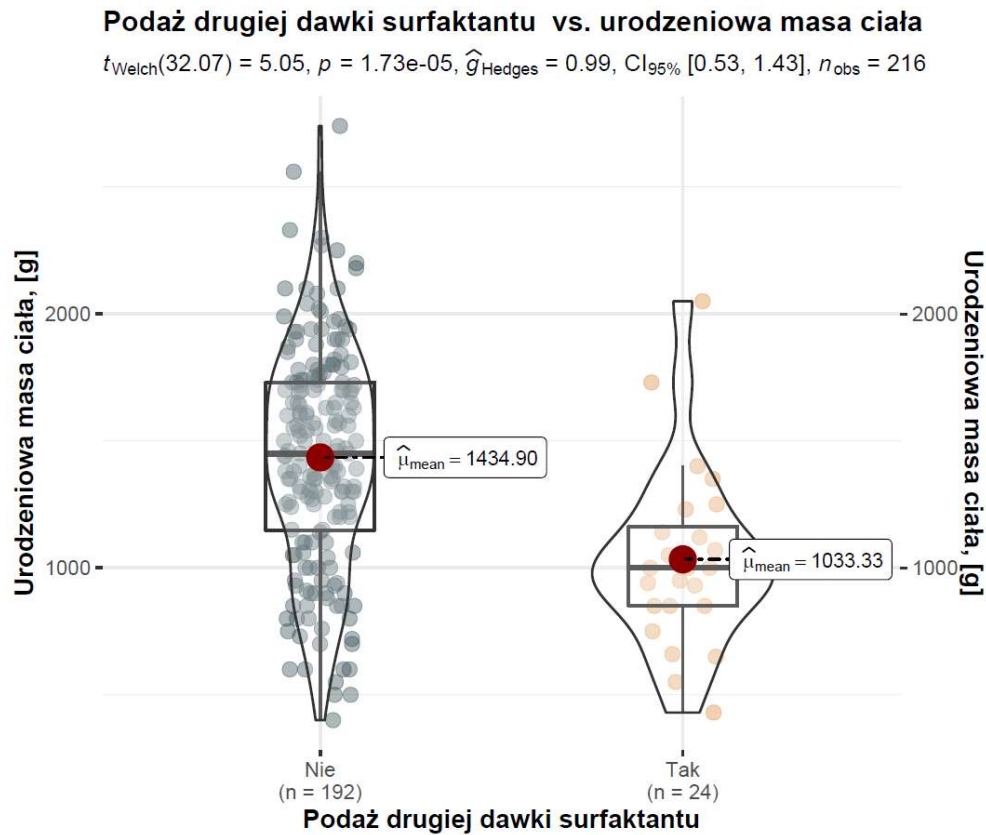
Reprezentację graficzną wraz z raportowaniem testu statystycznego przedstawiono na Wykresie 5.



Wykres 5. Podaż pierwszej dawki surfaktantu w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.

Średnia urodzeniowej masy ciała w przypadku braku konieczności podaży drugiej dawki surfaktantu ($M= 1439.90$, $SD=433.96$) istotnie się różniła od średniej urodzeniowej masy ciała w przypadku podaży drugiej dawki surfaktantu ($M= 1033.33$, $SD=358.41$), $t_{Welch}(32.07) = 5.05$, $p < 0.001$, rozmiar efektu oszacowano jako „duży”.

Reprezentację graficzną wraz z raportowaniem testu statystycznego przedstawiono na Wykresie 6.



Wykres 6. Podaż drugiej dawki surfaktantu w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.

Podaż surfaktantu w zależności od przedporodowej terapii glikokortykosteroidami

Rozkład podaży pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu, w podziale na czynnik przedporodowej terapii GKS, przedstawiono w Tabeli 25.

Wykazano brak istotnej zależności pomiędzy podażą pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu a prenatalną steroidoterapią.

Tabela 25. Częstości (udziały %) rozkładu podaży pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu w zależności od prenatalnej terapii GKS (N=216).

pierwsza dawka surfaktantu	Podaż GKS			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Nie	18 (16.2%)	93 (83.8%)	111	0.14	1	0.713	0.04
Tak	20 (19.0%)	85 (81%)	105				
Razem	38 (17.6%)	178 (82.4%)	216				

druga dawka surfaktantu	Podaż GKS			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Nie	34 (17.7%)	158 (82.3%)	192	< 0.001	1	1.000	<0.01
Tak	4 (16.7%)	20 (83.3%)	24				
Razem	38 (17.6%)	178 (82.4%)	216				

Wykazano również, że czas przedporodowej podaży GKS, nie wpływał istotnie na konieczność leczenia noworodka surfaktantem (pierwsza dawka: p=0,226; druga dawka: p=0,784).

Podaż surfaktantu w zależności od rozpoznania zespołu zaburzeń oddychania

Rozkład podaży surfaktantu, w zależności od rozpoznania ZZO, przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26. Częstości (udziały %) rozkładu podaży surfaktantu w zależności od rozpoznania ZZO (N=216).

pierwsza dawka surfaktantu	ZZO			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Nie	75 (67.6%)	36 (32.4%)	111	88.59	1	< 0.001	0.65
Tak	5 (4.8%)	100 (95.2%)	105				
Razem	80 (37%)	136 (63%)	216				

druga dawka surfaktantu	ZZO			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Nie	79 (41.1%)	113 (58.9%)	192	10.97	1	< 0.001	0.24
Tak	1 (4.2%)	23 (95.8%)	24				
Razem	80 (37.0%)	136 (63.0%)	216				

Wykazano istotną zależność pomiędzy podażą pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu a rozpoznaniem ZZO. Częstość podaży pierwszej oraz drugiej dawki surfaktantu, w przypadku rozpoznania ZZO, była statystycznie większa, niż u noworodków bez ZZO.

Następnie dokonano analizy rozkładu podaży surfaktantu, w zależności od stopnia klinicznego ZZO. Dane przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 27. Częstości (udziały %) rozkładu podaży surfaktantu w zależności od stopnia klinicznego ZZO (N=135).

pierwsza dawka surfaktantu	ZZO						χ^2	df	p	V
	0	1	2	3	4	Razem				
Nie	4 (11.1%)	10 (27.8%)	14 (38.9%)	6 (16.7%)	2 (5.6%)	36				
Tak	26 (26.3%)	19 (19.2%)	20 (20.2%)	23 (23.2%)	11 (11.1%)	99	8.67	4	0.076	0.25
Razem	30 (22.2%)	29 (21.5%)	34 (25.2%)	29 (21.5%)	13 (9.6%)	135				

druga dawka surfaktantu	ZZO						χ^2	df	p	V
	0	1	2	3	4	Razem				
Nie	27 (24.1%)	29 (25.9%)	30 (26.8%)	18 (16.1%)	8 (7.1%)	112				
Tak	3 (13%)	0	4 (17.4%)	11 (47.8%)	5 (21.7%)	23	20.8	4	< 0.001	0.39
Razem	30 (22.2%)	29 (21.5%)	34 (25.2%)	29 (21.5%)	13 (9.6%)	135				

Wykazano istotną zależność pomiędzy podażą **drugiej** dawki surfaktantu a stopniem ZZO. Przeprowadzony test post hoc określił pary grup z istotnymi różnicami: ZZO 0 – ZZO 3 ($p_{adj} = 0.049$; $V = 0.33$), ZZO 1 – ZZO 3 ($p_{adj} = 0.003$; $V = 0.48$), ZZO 1 – ZZO 4 ($p_{adj} = 0.008$; $V = 0.55$), ZZO 2 – ZZO 3 ($p_{adj} = 0.049$; $V = 0.31$). Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy podażą pierwszej dawki surfaktantu a stopniem ZZO.

Podaż surfaktantu a zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych

Za pomocą jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej, zbadano wpływ podaży surfaktantu na konieczność zastosowania wczesnej wentylacji CPAP. Wyniki przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28. Leczenie surfaktantem a konieczność zastosowania CPAP - statystyki dopasowania jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
(Stała)	2.02	0.30	< 0.001	
Podaż surfaktantu	-0.86	0.37	0.022	

Wykazano, że podaż surfaktantu miała wpływ na zastosowanie wczesnej wentylacji CPAP. Konieczność wspomagania oddychania u noworodków, którym podano surfaktant, była niższa o 58% ($e=0.42$) niż w przypadku braku podaży surfaktantu.

Następnie analizowano zależność pomiędzy podażą surfaktantu a niepowodzeniem wentylacji CPAP. Zastosowano jednoczynnikowy model regresji logistycznej, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 29.

Tabela 29. Podaż surfaktantu a CPAP – f - statystyki dopasowania jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
(Stała)	-2.86	0.42	-6.82	< 0.001
Podaż surfaktantu	3.39	0.47	7.27	< 0.001

Wykazano, że prawdopodobieństwo CPAP-f wzrasta około 30 razy (o 65%) u dzieci, które wymagały leczenia surfaktantem, w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały surfaktantu (5,5%).

Zbadano wpływ odstępu czasowego, od urodzenia do podaży surfaktantu, oraz maksymalnego zapotrzebowania na tlen w momencie podaży surfaktantu, na CPAP-f. Zastosowano dwuczynnikowy model regresji logistycznej, wyniki którego przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30. *Czas podaży surfaktantu po urodzeniu a niepowodzenie CPAP - statystyki dopasowania dwuczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
(Stała)	-2,996	1,020	-2,936	0,003
Max FiO ₂	7,917	2,284	3,466	0,001
Czas od urodzenia	-0,037	0,027	-1,388	0,165

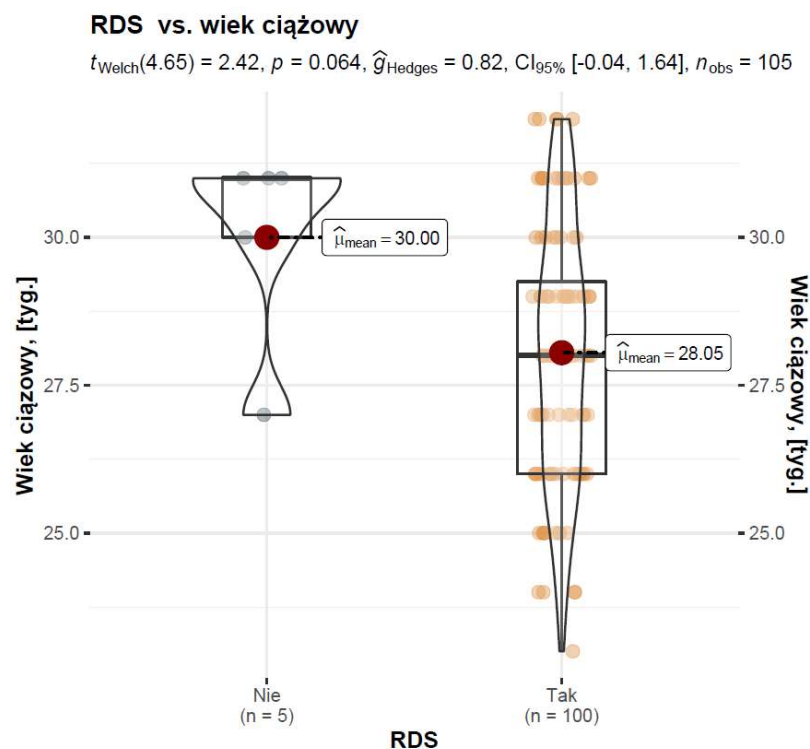
Na podstawie danych Tabeli 30. wykazano brak istotnego wpływu czynnika czasu - od urodzenia do podaży surfaktantu - na CPAP-f.

Natomiast wykazano istotny wpływ maksymalnego FiO₂ przed podażą surfaktantu, na CPAP-f. Im większa była wartość FiO₂ przed podażą surfaktantu, tym ryzyko wystąpienia CPAP-f było wyższe. Przy wartości maksymalnej FiO₂ = 0.3, ryzyko wystąpienia CPAP-f oszacowano na poziomie 35%, natomiast w przypadku wartości maksymalnej FiO₂ = 0.5, ryzyko wystąpienia CPAP-f wynosiło już 73%.

Występowanie zespołu zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przed ukończeniem < 33. tygodnia ciąży

Występowanie ZZO w zależności od wieku ciążowego

Reprezentację graficzną zależności występowania ZZO od wieku ciążowego, przedstawiono na Wykresie 7.

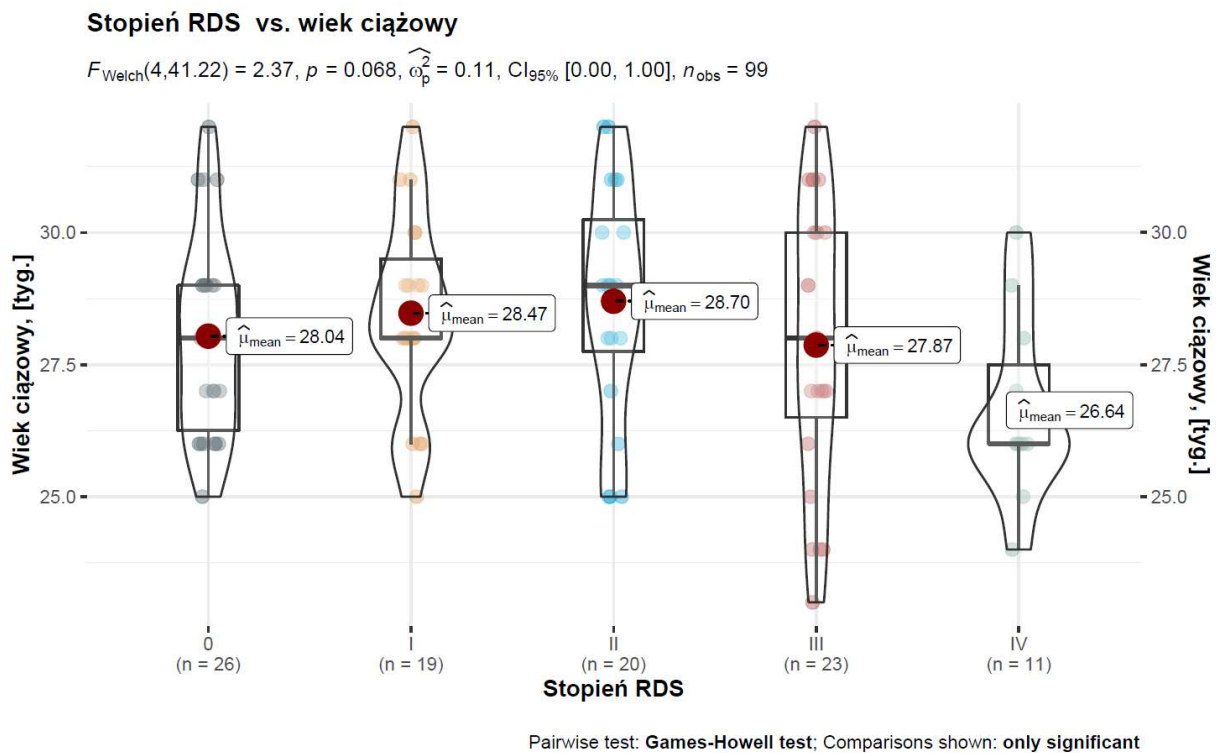


Wykres 7. Porównanie występowania RDS w zależności od średnich miar wieku ciążowego.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności, między średnią wieku ciążowego w przypadku wystąpienia ZZO ($M = 28.05, SD = 2.17$), $t_{Welch}(4.65) = 2.42, p = 0.064$, a średnią wieku ciążowego u noworodków, u których nie rozwinął się ZZO ($M = 30.00, SD = 1.73$), rozmiar efektu oszacowano jako „duży”.

Z danych analizy wynikało również, że stopień kliniczny ZZO nie zależał od wieku ciążowego $t_{Welch}(4, 41.22) = 2.37, p = 0.068$:

Reprezentację graficzną wraz z raportowaniem testu statystycznego przedstawiono na Wykresie 8.



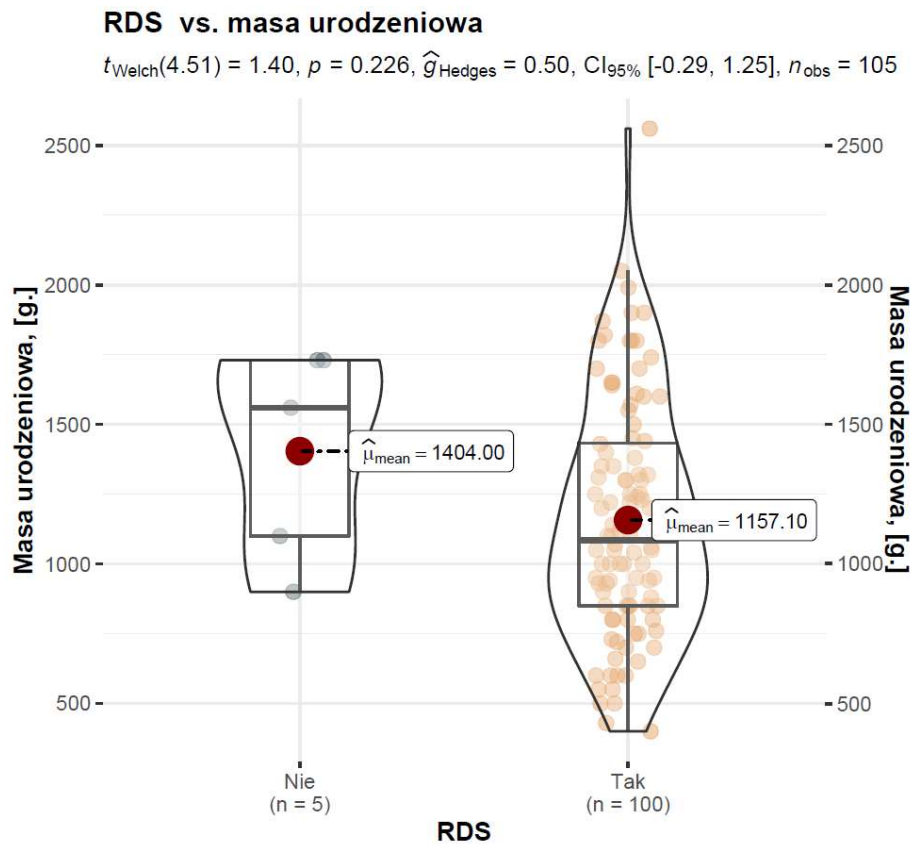
Wykres 8. Porównanie stopni klinicznych ZZO w zależności od średnich miar wieku ciążowego.

Występowanie ZZO w zależności od urodzeniowej masy ciała noworodka

Z danych analizy wynikało, że średnia masy urodzeniowej w przypadku braku ZZO ($M= 1404.00, SD=381.88$) istotnie się nie różniła od średniej masy urodzeniowej w przypadku rozpoznania ZZO ($M= 1157.1, SD=426.43$), $t_{Welch}(4.51) = 1.40, p = 0.226$, rozmiar efektu oszacowano jako „umiarkowany”.

Reprezentację graficzną wraz z raportowaniem testu statystycznego przedstawiono na Wykresie 9.

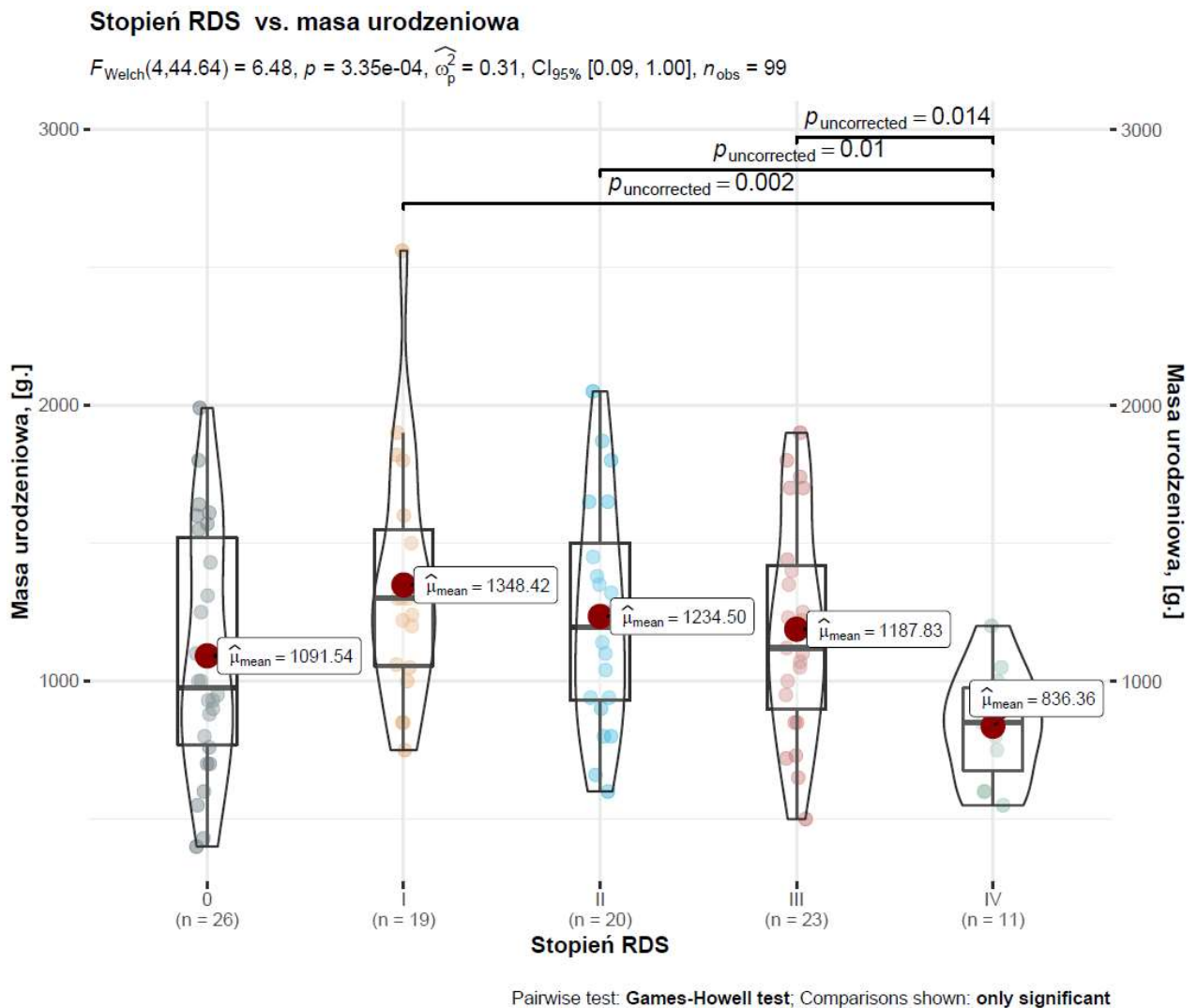
Wykres 9. Rozpoznanie ZZO w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.



Następnie badano zależność między stopniem ZZO a urodzeniową masą ciała noworodka. Stwierdzono istotną zależność między średnią masą urodzeniową, a klinicznym stopniem ZZO: I ($M= 1348.42, SD=440.42$), II ($M= 1234.50, SD=415.67$), III ($M= 1187.83, SD=393.65$), IV ($M= 836.36, SD=205.05$), $t_{Welch}(4, 46.64) = 6.48, p < 0.001$. Różnica urodzeniowej masy ciała noworodków między I a IV stopniem ZZO wynosiła ponad 510 g.

Reprezentację graficzną wraz z raportowaniem testu statystycznego przedstawiono na Wykresie 10.

Wykres 10. Porównanie stopnia RDS w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.



Rozpoznanie ZZO w zależności od czynników prenatalnych

Analizie poddano zależności pomiędzy rozpoznaniem ZZO u noworodka a czynnikami prenatalnymi. Na podstawie uzyskanych danych, wykazano istotną zależność między **cukrzycą ciążową matki (GDM)**, a wystąpieniem ZZO u noworodka. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy pozostałymi czynnikami występującymi w okresie ciąży a rozpoznaniem ZZO. Nie wykazano również zależności pomiędzy czynnikami prenatalnymi a stopniem klinicznym ZZO. W analizie uwzględniono następujące czynniki występujące w czasie ciąży (Tabela 31).

Tabela 31. Wybrane czynniki prenatalne a rozpoznanie ZZO u noworodka (wraz ze stopniem klinicznym).

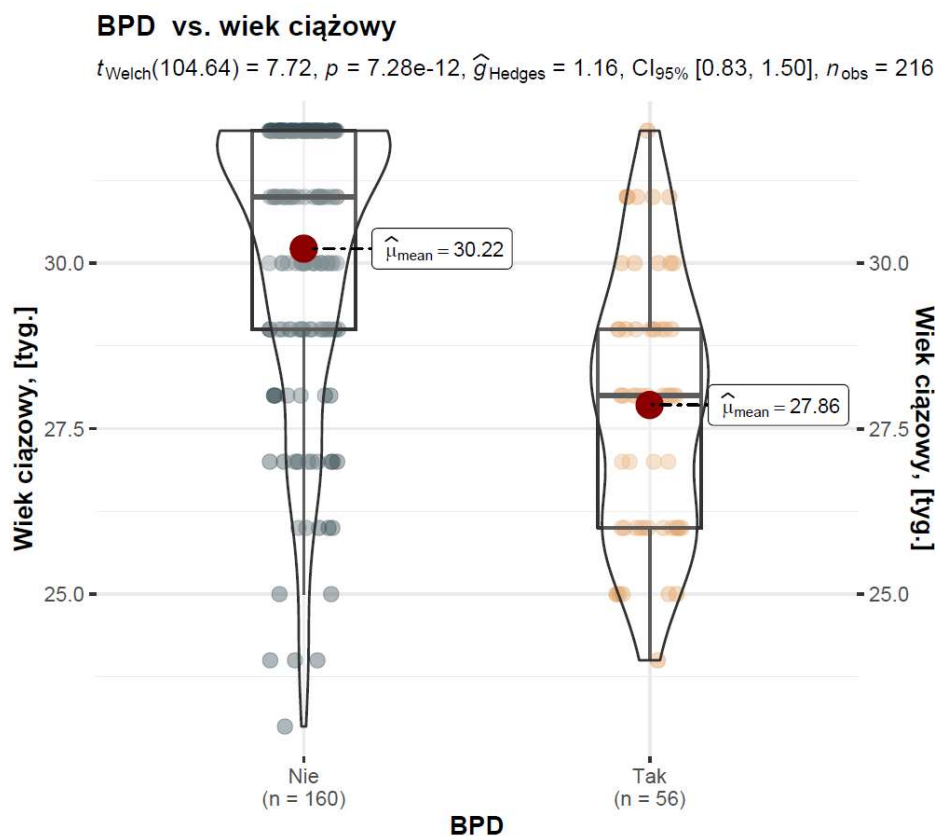
Czynnik	Rozpoznanie ZZO				Stopień kliniczny ZZO			
	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	φ_c	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	φ_c
<i>PROM</i>	< 0.001	1	1.00	< 0.001	< 0.001	4	0.335	<0.18
<i>PIH</i>	0.671	1	0.413	0.07	8.64	4	0.062	0.25
<i>GDM</i>	3.68	1	0.055	0.15	0.77	4	0.952	0.08
<i>IUGR</i>	0.29	1	0.592	0.05	6.70	4	0.107	0.22
<i>nikotynizm</i>	0.161	1	0.472	0.053	2.74	4	0.829	0.14
<i>małowodzie</i>	0.354	1	0.455	0.058	1.08	4	0.848	0.09

Zależność rozwoju dysplazji oskrzelowo - płucnej od wieku ciążowego

Kryteria rozpoznania BPD spełniło 56 (25,9%) wcześniaków z badanej populacji. Wykazano istotną zależność pomiędzy wystąpieniem BPD a wiekiem ciążowym. Z danych analizy wynikało, że średnia wieku ciążowego u noworodków, u których nie stwierdzono BPD ($M= 30.22, SD=2.11$) istotnie różniła się od średniej wieku ciążowego w przypadku wystąpienia BPD ($M= 27.86, SD=1.92$), $t_{Welch}(104.64) = 7.72, p < 0.001$, rozmiar efektu oszacowano jako „duży”.

Reprezentację graficzną, wraz z raportowaniem testu statystycznego, przedstawiono na Wykresie 11.

Wykres 11 . Porównanie występowania dysplazji oskrzelowo - płucnej w zależności od średnich miar wieku ciążowego.

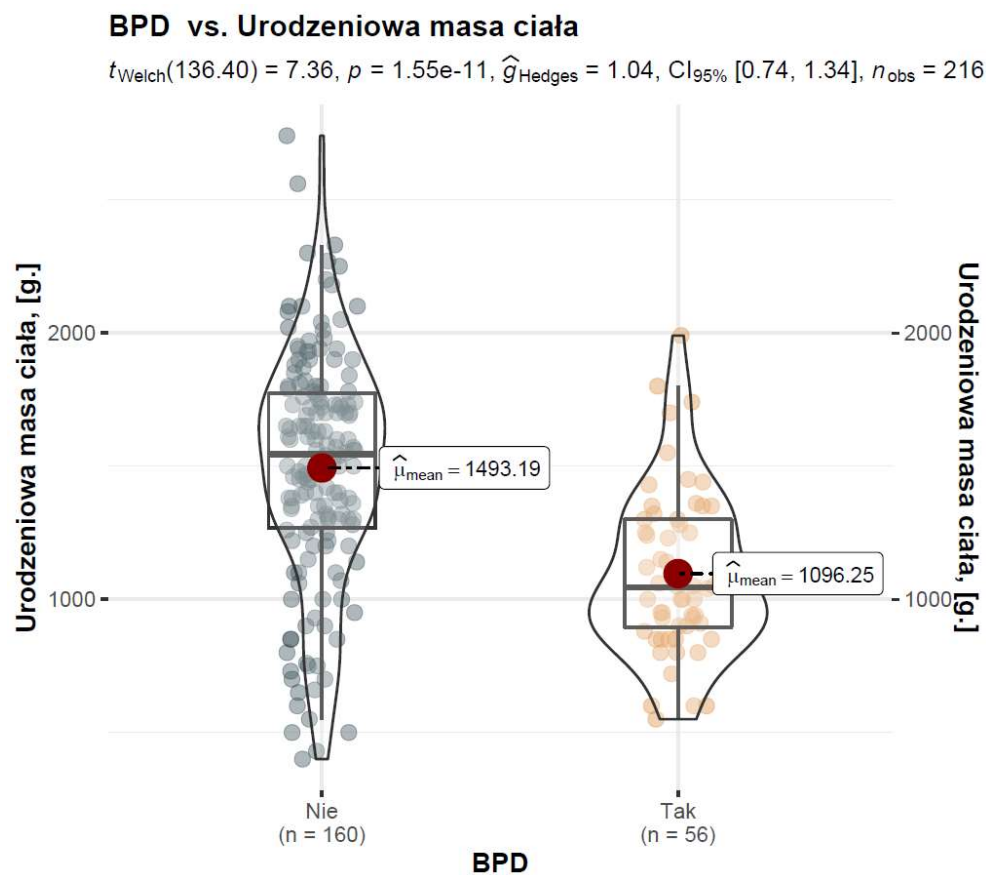


Zależność rozwoju dysplazji oskrzelowo – płucnej od urodzeniowej masy ciała

Wykazano istotną zależność pomiędzy wystąpieniem BPD a urodzeniową masą ciała noworodka. Z danych analizy wynikało, że średnia urodzeniowa masa ciała noworodków, u których nie stwierdzono BPD ($M= 1493.19$, $SD=438.91$) istotnie się różniła od średniej urodzeniowej masy ciała w przypadku wystąpienia BPD ($M= 1096.25$, $SD=309.04$), $t_{Welch}(136.40) = 7.36$, $p < 0.001$, rozmiar efektu oszacowano jako „duży”. Urodzeniowa masa ciała noworodków, u których wystąpiło BPD była o około 400 g mniejsza, niż u wcześniaków, które nie spełniły kryteriów rozpoznania BPD.

Reprezentację graficzną, wraz z raportowaniem testu statystycznego, przedstawiono na Wykresie 12.

Wykres 12. Porównanie występowania BPD w zależności od średnich miar urodzeniowej masy ciała.



Wystąpienie dysplazji oskrzelowo – płucnej u noworodków z rozpoznaniem zespołu zaburzeń oddychania

Wykazano istotną zależność pomiędzy wystąpieniem BPD a rozpoznaniem ZZO. U wszystkich noworodków, które spełniły kryteria rozpoznania BPD, po urodzeniu wystąpił ZZO. Dane przedstawiono w Tabeli 32.

Tabela 32. Rozkład czynnika BPD (udziały %) w zależności od uprzedniego rozpoznania ZZO (N=216).

BPD	ZZO			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Nie	80 (50%)	80 (50%)	160	42.35	1	< 0.001	0.45
Tak	0	56 (100%)	56				
Razem	80 (37%)	136 (63%)	216				

Dokonano również analizy rozkładu BPD w zależności od uprzednio rozpoznanego stopnia klinicznego ZZO. Wyniki przedstawiono w Tabeli 33. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy stopniem klinicznym ZZO a wystąpieniem BPD.

Tabela 33. Częstości (udziały %) rozkładu BPD w zależności od stopnia klinicznego ZZO (N=135).

BPD	Stopień RDS						χ^2	df	p	V
	0	I	II	III	IV	Razem				
nie	18 (22.8%)	19 (24.1%)	19 (24.1%)	17 (21.5%)	6 (7.6%)	30	1.53	4	0.82	0.11
tak	12 (21.4%)	10 (17.9%)	15 (26.8%)	12 (21.4%)	7 (12.5%)	29				
Razem	30 (22.2%)	29 (21.5%)	34 (25.2%)	29 (21.5%)	13 (9.6%)	135				

Zależność między rozpoznaniem dysplazji oskrzelowo – płucnej a wczesnym niepowodzeniem CPAP

Za pomocą modelu regresji logistycznej, zbadano zależność między niepowodzeniem CPAP a wystąpieniem BPD. Wyniki przedstawiono w Tabeli 34.

Tabela 34. *Niepowodzenie CPAP a wystąpienie BPD - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.*

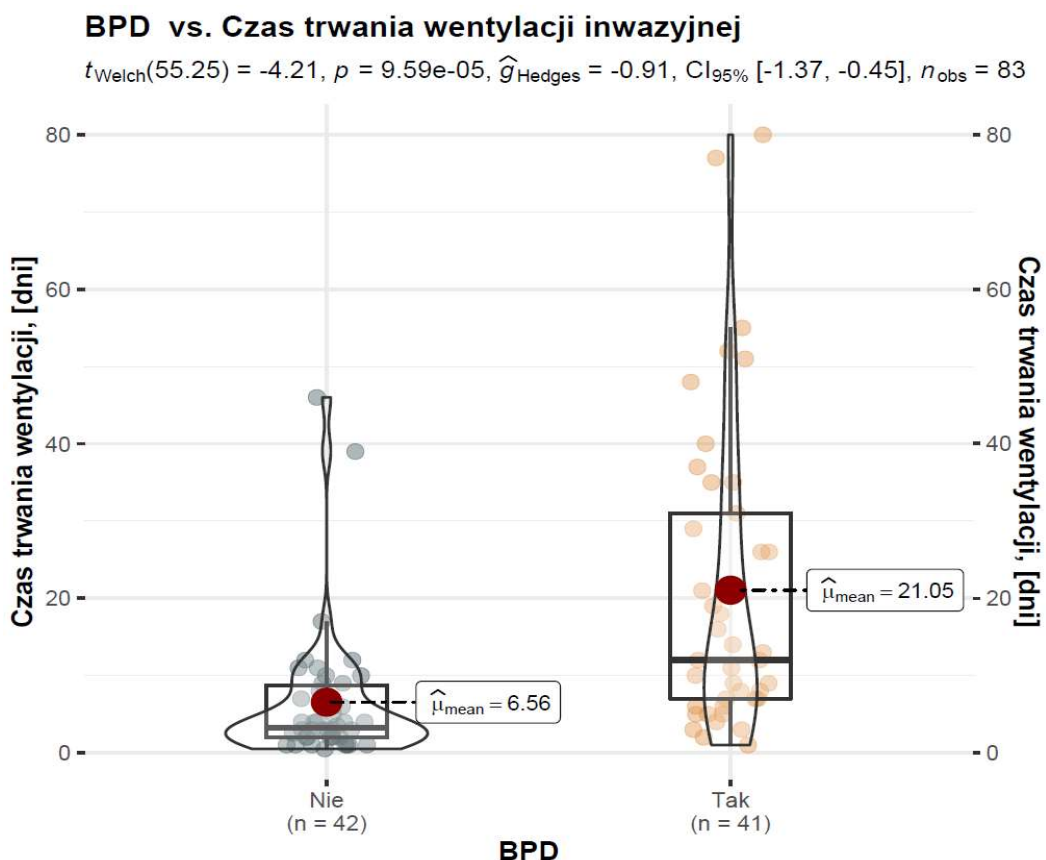
Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
Stała	-1.77	0.24	-7.49	< 0.001
CPAP-f	1.71	0.33	5.13	< 0.001

Wykazano istotną zależność między CPAP-f a wystąpieniem BPD. Wczesne niepowodzenie CPAP w pierwszych 72. godzinach życia, zwiększało ryzyko BPD 5,5 razy ($e^{1.71}=5.53$) w porównaniu do noworodków, u których nie wystąpił CPAP-f.

Zależność między całkowitym czasem trwania wentylacji inwazyjnej a wystąpieniem BPD

W badanej populacji, 41 (49,4%) noworodków wentylowanych inwazyjnie, spełniło kryteria rozpoznania BPD. Wykazano istotną zależność pomiędzy całkowitym czasem trwania wentylacji inwazyjnej a wystąpieniem BPD. Z danych analizy wynikało, że średni czas trwania wentylacji inwazyjnej w przypadku braku BPD ($M= 6.56$, $SD=9.06$) istotnie się różnił od średniego czasu trwania wentylacji inwazyjnej u noworodków, u których rozpoznano BPD ($M= 21.05$, $SD=20.16$), $t_{Welch}(55.25) = -4.21$, $p < 0.001$, rozmiar efektu oszacowano jako „duży”. Całkowity czas trwania wentylacji inwazyjnej u wcześniaków, które spełniły kryteria rozpoznania BPD, był ponad **3,3 razy** dłuższy, niż u noworodków bez rozpoznanej dysplazji oskrzelowo- płucnej. Reprezentację graficzną wraz z raportowaniem testu statystycznego przedstawiono na Wykresie 13.

Wykres 13. Porównanie średnich miar czasu trwania wentylacji inwazyjnej a wystąpieniem BPD.



Zależność między wczesną wentylacją CPAP oraz podażą surfaktantu a wystąpieniem BPD

Zbadano wpływ zastosowania wczesnej wentylacji CPAP oraz podaży surfaktantu, na wystąpienie BPD. Analizy dokonano za pomocą modelu regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono w Tabeli 35.

Tabela 35. Wczesny CPAP oraz leczenie surfaktantem a rozpoznanie BPD - statystyki dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej.

Zmienna	β	SE	z	Pr(> z)
Stała	-2.01	0.49	-4.10	< 0.001
Podaż surfaktantu	2.17	0.40	5.40	< 0.001
Wczesny CPAP	-0.48	0.41	-1.16	0.245

Wykazano istotną zależność między podażą surfaktantu a rozpoznaniem BPD. U noworodków, które wymagały leczenia surfaktantem, ryzyko wystąpienia BPD było wyższe prawie 9-krotnie ($e^{2.17} = 8.76$), w porównaniu do wcześniaków niewymagających leczenia surfaktantem.

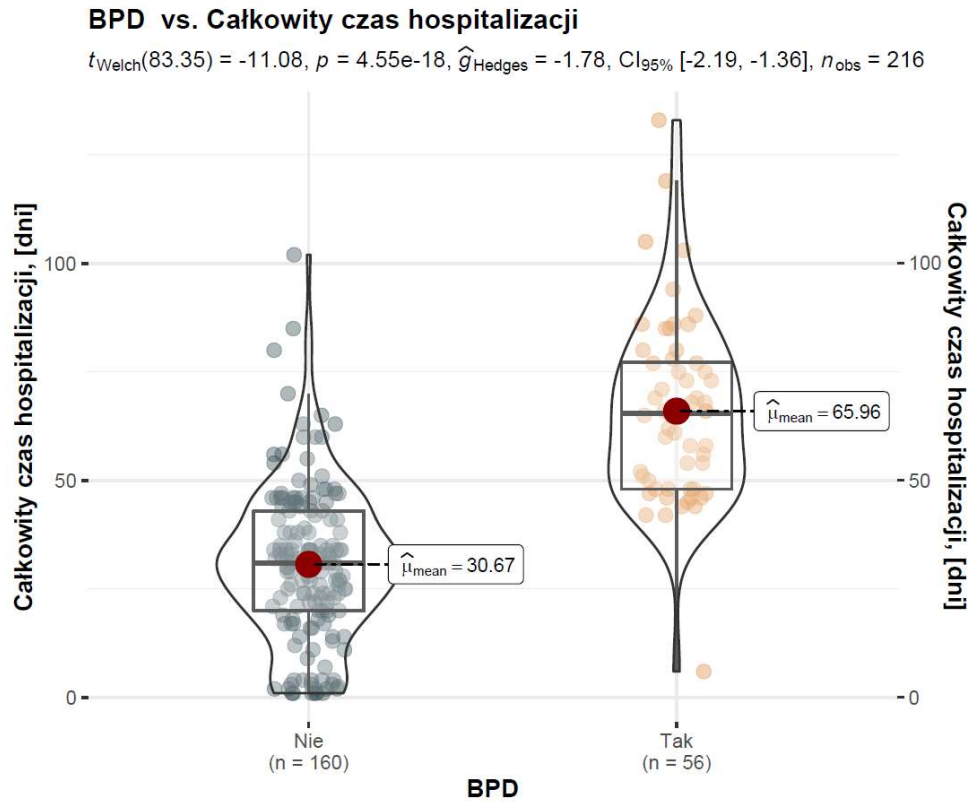
Natomiast nie odnotowano istotnego wpływu wczesnego zastosowania CPAP na wystąpienie BPD.

Zależność pomiędzy wybranymi wtórnymi punktami końcowymi a wystąpieniem BPD

Wykazano istotną zależność pomiędzy **całkowitym czasem hospitalizacji** a wystąpieniem BPD. Z danych analizy wynikało, że średnia całkowitego czasu hospitalizacji w przypadku noworodków bez stwierdzonego BPD ($M = 30.67$, $SD = 17.83$) istotnie się różniła od średniej całkowitego czasu hospitalizacji w przypadku rozpoznania BPD ($M = 65.96$, $SD = 21.37$), $t_{Welch}(83.35) = -11.08$, $p < 0.001$, rozmiar efektu oszacowano jako „duży”. Czas hospitalizacji wcześniaków z BPD był o około 35 dni dłuższy niż noworodków bez stwierdzonej dysplazji oskrzelowo – płucnej.

Reprezentacja graficzna wraz z raportowaniem testu statystycznego przedstawiono na Wykresie 14.

Wykres 14. Porównanie średnich miar całkowitego czasu hospitalizacji w zależności od rozpoznania dysplazji oskrzelowo - płucnej.



Na podstawie uzyskanych danych wykazano, że 2 pacjentów z rozpoznaniem BPD, zmarło przed wypisem ze szpitala. Rozkład czynnika BPD w zestawieniu z czynnikiem zgonu przedstawiono w Tabeli 36.

Tabela 36. Częstości (udziały %) rozkładu BPD w zestawieniu ze zgonem (N=216).

BPD	Zgon			χ^2	df	p	φ_c
	Nie	Tak	Razem				
Nie	133 (83.1%)	27 (16.9%)	160	5.22	1	0.011	0.17
Tak	54 (96.4%)	2 (3.6%)	56				
Razem	187 (86.6%)	29 (13.4%)	216				

Podsumowanie wyników

1. Wykazano, że niepowodzenie CPAP występowało rzadziej u noworodków matek, które otrzymały prenatalnie glikokortykosteroidy.

2. Podaż prenatalna steroidów w zakresie 1 – 7. dni przed porodem miała najbardziej korzystny wpływ na wydolność oddechową noworodka - ponad 2,5 – krotnie wydłużała czas od urodzenia do CPAP-f i rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej.

3. Podaż prenatalna steroidów w zakresie 7-14 dni przed porodem, zwiększała ocenę w skali APGAR w 5. minucie życia o 1 punkt.

4. Wykazano istotny wpływ wieku ciążowego, na niepowodzenie wentylacji dodatnim ciśnieniem. Wydłużenie wieku ciążowego o 1 tydzień, obniżało ryzyko niepowodzenia CPAP o 46%.

5. Wykazano istotny wpływ zapotrzebowania na tlen w pierwszej dobie życia na wystąpienie CPAP-f. Zwiększenie FiO₂ w pierwszej dobie życia o 1%, zwiększało ryzyko niepowodzenia CPAP o 17%.

6. Wśród czynników prenatalnych, istotny wpływ na niepowodzenie CPAP, miał całkowity czas trwania odpływania wód płodowych - każda dodatkowa godzina trwania pPROM podwyższała ryzyko wystąpienia CPAP-f o 1%.

7. Na wystąpienie CPAP-f miał wpływ nikotynizm matki w czasie ciąży – ryzyko niepowodzenia CPAP u noworodków matek palących papierosy w czasie ciąży, było około 45 razy wyższe niż u noworodków matek niepalących.

8. Wykazano istotną zależność pomiędzy punktacją w skali APGAR w 5. minucie życia a CPAP-f. Każdy dodatkowy punkt, obniżał ryzyko wystąpienia CPAP-f o 43%.

9. U noworodków z rozpoznany z zespołem zaburzeń oddychania występowało 12 - krotnie wyższe ryzyko niepowodzenia CPAP, w porównaniu do noworodków bez stwierdzonego ZZO.

10. Stopień kliniczny ZZO miał istotny wpływ na niepowodzenie CPAP – z każdym kolejnym stopniem ZZO, ryzyko wystąpienia CPAP-f, było o 55% wyższe.

-
- 11.** Wykazano istotny wpływ IVH na niepowodzenie CPAP - obecność IVH zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f prawie 4-krotnie, w porównaniu do braku IVH. Natomiast stopień IVH nie miał istotnego wpływu na wystąpienie CPAP-f.
-
- 12.** Niepowodzenie CPAP zwiększało ryzyko zgonu około 32-krotnie.
-
- 13.** Wykazano, że prawdopodobieństwo CPAP-f wzrastało około 30 - krotnie (o 65%) u dzieci, które wymagały leczenia surfaktantem, w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały surfaktantu (5,5%).
-
- 14.** Maksymalne FiO₂ przed podażą surfaktantu miało istotny wpływ na niepowodzenie CPAP. Im większa była wartość FiO₂ przed podażą surfaktantu, tym ryzyko wystąpienia CPAP-f było wyższe.
-
- 15.** Stwierdzono istotną zależność między średnią masą urodzeniową, a klinicznym stopniem ZZO: różnica urodzeniowej masy ciała noworodków między I a IV stopniem ZZO wynosiła ponad 510 g.
-
- 16.** Wykazano istotną zależność pomiędzy wystąpieniem BPD a wiekiem ciążowym - średnia wieku ciążowego u noworodków, u których nie stwierdzono BPD różniła się o ponad 3 tygodnie od średniej wieku ciążowego w przypadku wystąpienia BPD.
-
- 17.** Wykazano istotną zależność pomiędzy wystąpieniem BPD a urodzeniową masą ciała noworodka - średnia urodzeniowa masa ciała noworodków, u których wystąpiło BPD była o około 400 g mniejsza, niż u wcześniaków, które nie spełniły kryteriów rozpoznania BPD.
-
- 18.** Stwierdzono istotną zależność między wczesnym niepowodzeniem CPAP a wystąpieniem BPD. Wczesne niepowodzenie CPAP w pierwszych 72. godzinach życia, zwiększało ryzyko BPD 5,5 - krotnie.
-
- 19.** Całkowity czas trwania wentylacji inwazyjnej u wcześniaków, które spełniły kryteria rozpoznania BPD, był ponad 3,3 razy dłuższy, niż u noworodków bez rozpoznanej dysplazji oskrzelowo- płucnej.
-
- 20.** Czas hospitalizacji wcześniaków z BPD był o około 35 dni dłuższy niż noworodków bez stwierdzonej dysplazji oskrzelowo – płucnej.

DYSKUSJA

Wcześnieactwo jest wiodącą przyczyną zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie [15]. Powikłania wcześniactwa są również istotną przyczyną poważnej zachorowalności, związanej z przedłużoną hospitalizacją, z powodu chorób układu oddechowego, metabolicznych, neurologicznych i infekcyjnych [15-16]. Postęp, jaki dokonał się w neonatologii w ostatnich latach, umożliwia ratowanie coraz bardziej niedojrzałych noworodków. Wyzwaniem jest nie tylko przeżycie wcześniaka, ale głównie zapewnienie optymalnego leczenia, wspomagającego prawidłowy rozwój, przy jak najmniejszym ryzyku powikłań. Dzięki postępowi nauki oraz nowym rozwiązaniom technologicznym, neonatologia jest jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin medycyny. Należy również podkreślić, że cały proces diagnostyczno – leczniczy ma ogromne znaczenie dla rozwoju noworodka i może rzutować na przyszłe życie. Zatem niezbędne jest optymalne postępowanie, zgodne z aktualną wiedzą i najnowszymi osiągnięciami medycyny. Prawidłowe wspomaganie oddychania jest kluczowym elementem terapii. Niewydolność oddechowa jest bowiem podstawowym problemem, dotyczącym w szczególności noworodków urodzonych przedwcześnie. Najczęstszą przyczyną niewydolności oddechowej u wcześniaków jest zespół zaburzeń oddychania, który jest spowodowany pierwotnym niedoborem surfaktantu w niedojrzałych płucach. Przez wiele lat, inwazyjna wentylacja mechaniczna, była podstawowym sposobem leczenia noworodków z niewydolnością oddechową [94]. Wentylacja inwazyjna, pomimo, że ratuje życie, jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań oddechowych, głównie dysplazji oskrzelowo-płucnej [95]. Rozpoznanie BPD często współistnieje z następstwami neurologicznymi - porażeniem mózgowym, upośledzeniem wzroku i słuchu, opóźnieniem rozwoju umysłowego i motorycznego, a także z przewlekłymi problemami z układem oddechowym w dzieciństwie i młodości, w tym z obturacją oskrzeli oraz astmą. Dotknięte tym schorzeniem niemowlęta, wymagają kompleksowej kontroli medycznej i długoterminowego leczenia [95].

Pomimo postępów w neonatologii oraz perinatologii, takich jak przedporodowa podaż kortykosteroidów oraz leczenie surfaktantem, częstość występowania BPD nie zmieniła się znacząco w ciągu ostatniej dekady [90]. W celu złagodzenia szkodliwego wpływu mechanicznej wentylacji na niedojrzałe płuca - urazu objętościowego i barotraumatycznego, zapalnego uszkodzenia pęcherzyków płucnych i naczyń, skutkującej postępującym upośledzeniem

wymiany gazowej, wprowadzono nowe, nieinwazyjne strategie wentylacji opierające się ciągłym dodatnim ciśnieniu w drogach oddechowych. Zastosowanie wentylacji nieinwazyjnej, w tym CPAP, w niewydolności oddechowej, znacząco zmniejszyło zapotrzebowanie na inwazyjne wspomaganie oddychania u noworodków.

Europejskie wytyczne, dotyczące postępowania w zespole zaburzeń oddychania u noworodków, ukazują się od 2007 roku. Aktualizowane są przez panel ekspertów co trzy lata [4, 11-14]. Wytyczne zostały przetłumaczone na kilka języków, i chociaż są przeznaczone głównie do stosowania w Europie, zawierają zalecenia, które potencjalnie mogą być stosowane we wszystkich krajach, które mają możliwość zapewnienia nowoczesnej intensywnej terapii noworodka.

W Światowym Dniu Wcześnieńki, 17. listopada 2022 roku, Światowa Organizacja Zdrowia (The Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing), opublikowała zalecenia „Recommendations for care of the preterm or low birth weight infant” [96]. Bazują one głównie na wytycznych europejskich z 2019 roku, z modyfikacją dostosowaną do możliwości krajów rozwijających się. Wytyczne składają się z 25 rekomendacji, dotyczących opieki nad wcześniakiem i noworodkiem z małą urodzeniową masą ciała. Celem rekomendacji jest poprawa przeżywalności i jak najlepszy ich rozwój. W zaleceniach podkreśla się również znaczenie wentylacji dodatnim ciśnieniem, zastosowanej jako wczesne wsparcie oddechowe, u noworodków z zespołem zaburzeń oddychania. Nie wskazano natomiast optymalnego momentu rozpoczęcia oraz czasu trwania wentylacji, który miałby najbardziej korzystny wpływ na rozwój niedojrzałych płuc wcześniaka i zmniejszenie ryzyka powikłań. Zagadnienie to wymaga bowiem dalszych badań.

Niniejsze badanie, przeprowadzono w Klinice Neonatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, który jest ośrodkiem o III. stopniu referencyjności. W analizowanym przedziale czasowym opierano się na obowiązujących wówczas wytycznych leczenia zespołu zaburzeń oddychania z 2016 oraz 2019 roku [4, 14].

W przeprowadzonym badaniu, zrealizowano zasadniczy cel, którym była retrospektywna analiza sposobu wentylacji noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży, z uwzględnieniem niepowodzeń wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, zastosowanym jako wczesne wsparcie oddechowe. Wskazano prenatalne oraz

postnatalne czynniki predykcyjne niepowodzenia wentylacji nieinwazyjnej. Poddano analizie leczenie surfaktantem wcześniaków z badanej populacji oraz skuteczność nieinwazyjnego wsparcia oddechowego w zależności od podaży surfaktantu. Podsumowano powikłania wcześniactwa związane z niewydolnością oddechową.

Pomimo utrzymującej się stałej liczby porodów, obserwuje się wzrost wskaźników przedwczesnych urodzeń, w prawie wszystkich krajach, ujętych w ogólnoświatowych rejestrach [15]. Na podstawie danych GUS z 2020 roku [23], w Polsce w 2019 roku urodziło się 27 926 wcześniaków, co stanowi 7,42% wszystkich urodzeń. Noworodki urodzone przed ukończeniem 33. tygodnia ciąży stanowiły 1,14% ogółu urodzeń, natomiast skrajne wcześniactwo dotyczyło 0,43% populacji. Wśród wszystkich wcześniaków, noworodki urodzone skrajnie przedwcześnie stanowiły 5,7%. W przeprowadzonym badaniu uzyskano dane pacjentów, dotyczące populacji wcześniaków urodzonych w Klinice Ginekologii i Położnictwa, a następnie hospitalizowanych w Klinice Neonatologii w latach 2018 - 2020. Łączna liczba wszystkich żywych urodzeń, w analizowanym przedziale czasowym, wynosiła 7228 noworodków. W badanej populacji, wcześniaki urodzone przed ukończeniem 33. tygodnia ciąży stanowiły 3,15% ogółu noworodków. Natomiast odsetek skrajnego wcześniactwa (< 28. hbd) wynosił 0,89%. Wśród ogółu wcześniaków, noworodki urodzone skrajnie przedwcześnie stanowiły 29,63%.

Wskaźniki wcześniactwa oraz skrajnego wcześniactwa są wyższe w badanej populacji noworodków, niż w ogólnopolskich rejestrach. Fakt ten, można uzasadnić najwyższym stopniem referencyjności Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, do którego trafiają pacjentki z ciężkimi powikłaniami ciąży oraz zagrażającym porodem przedwczesnym.

Znaczenie przedporodowej podaży glikokortykosteroidów w profilaktyce niewydolności oddechowej

Analizie poddano prenatalną podaż glikokortykosteroidów pacjentkom z zagrażającym porodem przedwczesnym. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami American College of Obstetricians and Gynecologists' z 2016 roku, podanie kortykosteroidów przed przewidywanym porodem przedwczesnym jest jedną z najważniejszych dostępnych terapii przedporodowych mających na celu poprawę wyników leczenia noworodków [97]. Pojedynczy kurs kortykosteroidów jest zalecany u kobiet w ciąży pomiędzy 24 + 0/7 tygodniem a 33 + 6/7 tygodniem, u których istnieje ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego w ciągu 7. dni, w tym u kobiet z pPROM i ciążami mnogimi. Można ją również rozważyć u kobiet w ciąży od 23 + 0/7 tygodnia ciąży, u których istnieje ryzyko porodu przedwczesnego w ciągu 7. dni, na podstawie decyzji dotyczącej resuscytacji, niezależnie od statusu pPROM oraz liczby płodów. Pojedynczy powtórny kurs kortykosteroidów przedporodowych należy rozważyć u kobiet, przed ukończeniem 34 + 0/7 tygodni ciąży, które są zagrożone porodem przedwczesnym w ciągu 7. dni, i u których poprzedni kurs kortykosteroidów przedporodowych był podany ponad 14. dni wcześniej. Powyższe zalecenia zostały wdrożone w tutejszej Klinice Ginekologii i Położnictwa.

Wśród matek noworodków z grupy badanej, zdecydowana większość - 82,4% (N=178), otrzymała przedporodowo steroidy, w co najmniej jednej dawce. W Klinice Ginekologii i Położnictwa USK we Wrocławiu we wszystkich przypadkach stosowany był deksametazon, co jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami [97].

Wyróżniono przedziały czasowe przedporodowej podaży kortykosteroidów oraz dokonano analizy czasu od ostatniej dawki kortykosteroidów do porodu. Na podstawie danych wykazano, że najliczniejszą grupę stanowiły noworodki, których matki otrzymały steroidy więcej niż 14 dni przed porodem – 28,7% (N=62). U żadnej pacjentki nie podano powtórnego kursu steroidów.

Najbardziej korzystny efekt kliniczny uzyskuje się jeśli poród nastąpi między 1. a 7. dniem od zakończenia przedporodowej steroidoterapii. Noworodki matek, u których poród przedwczesny nastąpił w rekomendowanym przedziale czasowym, stanowiły 20,3% (N=44) grupy badanej. U 19,4% matek, podano steroidy w czasie krótszym niż 24. godziny przed porodem, co również jest ujęte w zaleceniach, jako postępowanie korzystne, ale nie optymalne dla przyspieszenia rozwoju płuc płodu [4, 42].

Następnie analizie poddano wpływ prenatalnej steroidoterapii na pierwotny punkt końcowy badania – niepowodzenie wentylacji CPAP, zastosowanej jako wczesne wsparcie oddechowe. Wykazano, że u noworodków matek, które otrzymały przedporodowo kurs steroidów, ponad dwukrotnie rzadziej występowało niepowodzenie wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem, w porównaniu do braku prenatalnej podaży steroidów (69.1% vs. 30.9%). W odniesieniu do przedziałów czasowych, najbardziej korzystny dla noworodka efekt wystąpił, gdy poród nastąpił między 1 - 7. dniem od zakończenia pełnego kursu steroidoterapii – u ponad 77% noworodków zastosowano z powodzeniem CPAP, bez konieczności intubacji podczas całego procesu leczenia. Dane te są zbieżne z opisywanym w literaturze [31]. W pozostałych przedziałach czasowych również odnotowano znamienne korzyść z podaży steroidów – niepowodzenie CPAP dwukrotnie rzadziej występowało u noworodków matek, które otrzymały steroidy.

Oceniono także wpływ podaży pełnego lub niepełnego kursu steroidów, na wydolność oddechową noworodków. Na podstawie danych wykazano, że niepowodzenie CPAP występowało rzadziej u noworodków matek, które otrzymały pełną przedporodową steroidoterapię, w porównaniu z kursem niepełnym (71,0% v. 55,7%). Jednakże na podstawie uzyskanych wyników, można potwierdzić korzystny wpływ prenatalnej steroidoterapii na wydolność oddechową noworodka, nawet jeśli podaż steroidów była niepełna lub poród przedwczesny nastąpił w nieoptymalnym przedziale czasowym.

W literaturze są dostępne aktualne dane dotyczące prenatalnej podaży steroidów kory nadnerczy. W 2020 roku został opublikowany przegląd systematyczny, oceniający wpływ podaży kursu kortykosteroidów kobietom przed przewidywanym porodem przedwczesnym, na zachorowalność i umieralność noworodków oraz wpływ na dziecko w późniejszym okresie życia [37]. W analizie uwzględniono 27 randomizowanych badań (11 272 kobiet i 11 925 noworodków) z 20 krajów. Pierwotne punkty końcowe obejmowały zgon okołoporodowy noworodka, ZZO, krwotok wewnątrzkomorowy, masę urodzeniową, opóźnienie rozwoju w dzieciństwie i zgon matki. Wykazano, że prenatalna podaż kortykosteroidów zmniejsza ryzyko: - zgonu okołoporodowego oraz zespołu zaburzeń oddychania. Kortykosteroidy przedporodowe prawdopodobnie zmniejszają ryzyko IVH i prawdopodobnie mają niewielki wpływ na masę urodzeniową.

W badaniu przeprowadzonym w tutejszej Klinice, wskazano odstęp czasowy od urodzenia, do niepowodzenia wentylacji CPAP, w zależności od prenatalnej podaży steroidów. Noworodki

matek, które otrzymały ANS, wykazywały mniejsze objawy niewydolności oddechowej i rzadziej wymagały intubacji oraz wentylacji inwazyjnej. Wykazano, że w przypadku podaży steroidów w czasie 1 – 7. dni przed porodem, wydłużał się okres od urodzenia do niepowodzenia CPAP i intubacji. Czas od urodzenia do CPAP-f wzrastał o ponad 5 dni, w porównaniu z grupą bez podaży kursu steroidów. Pozostałe przedziały czasowe podaży GKS nie miały istotnego wpływu na czas od urodzenia do rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej. Analogiczne wnioski opisywane są w literaturze – przedporodowa podaż steroidów, zmniejsza ryzyko rozwinięcia się zespołu zaburzeń oddychania u noworodka [37]. Dowody z przeglądu systematycznego przemawiają korzystnym działaniem pojedynczego kursu kortykosteroidów przedporodowych, w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu, u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym.

Następnie poddano analizie zależność prenatalnej podaży steroidów, a wtórnymi punktami końcowymi badania. Nie wykazano istotnego wpływu przedporodowej podaży steroidów na długość hospitalizacji noworodka. Na podstawie dostępnych danych analizowano czas trwania wentylacji inwazyjnej u noworodków z badanej populacji. Wykazano, że noworodki, których matki otrzymały steroidy mniej niż 24 godziny przed porodem, wymagały wentylacji inwazyjnej o ponad 4 dni dłużej, niż wynosiła średnia z grupy badanej. Pozostałe przedziały czasowe nie miały istotnego wpływu na czas trwania wentylacji inwazyjnej. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między przedporodową podażą steroidów a pozostałymi wtórnymi punktami końcowymi badania: ryzykiem zgonu, maksymalnym stężeniem tlenu na sali porodowej, koniecznością wczesnej intubacji na sali porodowej, wystąpieniem zespołu zaburzeń oddychania, dysplazji oskrzelowo – płucnej, zespołu ucieczki powietrza i krwawień dokomorowych.

W 2022 roku opublikowano wyniki amerykańskiego retrospektywnego badania obejmującego pacjentki z historią ekspozycji na ANS [98]. Porównano wyniki 669. noworodków, których matki otrzymały steroidy w ramach idealnego okna terapeutycznego i poza optymalnym czasem. Dwie trzecie pacjentek otrzymało ANS w idealnym oknie terapeutycznym. Nie stwierdzono różnic w zakresie powikłań wcześniactwa, w tym ciężkiego krwotoku śródkomorowego, martwiczego zapalenia jelit, potrzeby resuscytacji, podaży egzogenego surfaktantu, zastosowania ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, wentylacji mechanicznej, dysplazji oskrzelowo-płucnej lub leukomalacji okołoporodowej. W badaniu uwzględniono noworodki, których matki otrzymały pełny kurs steroidów – co najmniej dwie dawki ANS.

Stwierdzono natomiast istotne różnice w danych antropometrycznych, w tym niższą masę urodzeniową, mniejszą długość i mniejszy obwód głowy u urodzonych w ramach okna terapeutycznego w porównaniu z tymi, które urodziły się poza nim. Zaburzenia homeostazy glukozy wymagające leczenia oraz podwyższenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) obserwowano u noworodków urodzonych poza idealnym oknem terapeutycznym w porównaniu z urodzonymi w ramach okna terapeutycznego. Wpływ na dane antropometryczne, stężenie glukozy i funkcję tarczycy przemawia za potrzebą opracowania nowych lub udoskonalenia istniejących systemów stratyfikacji ryzyka w celu określenia optymalnego czasu podaży steroidów przedporodowych. W miarę powiększania się populacji pacjentek otrzymujących ANS, rzekome korzyści maleją. Biorąc pod uwagę, że prenatalna podaż ANS nie jest pozbawiona ryzyka, potrzebne są opracowania nowych lub udoskonalenia istniejących systemów stratyfikacji ryzyka w celu identyfikacji kobiet najbardziej narażonych na ryzyko porodu przedwczesnego. Lepsze ukierunkowanie na kobiety, które najprawdopodobniej urodzą w ramach okna terapeutycznego ANS, może przynieść korzyści z zastosowania kortykosteroidów systemowych, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia ostrych i długotrwałych działań niepożądanych.

W kolejnym opublikowanym przeglądzie systematycznym z metaanalizą [99], oceniano wpływ prenatalnej ekspozycji na steroidy, na długoterminowe wyniki neurorozwojowe, antropometryczne, metaboliczne oraz krążeniowo – oddechowe. Badaniem objęto ponad 1,25 miliona dzieci powyżej pierwszego roku życia, których matki otrzymały przedporodowo co najmniej jedną dawkę glikokortykosteroidów. Wyniki tego badania wykazały, że ekspozycja na pojedynczy kurs kortykosteroidów, była związana z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia powikłań u skrajnych wcześniaków.

Postępowanie z noworodkiem na sali porodowej

Większość noworodków urodzonych przedwcześnie wymaga czynności resuscytacyjnych bezpośrednio po urodzeniu. Pomyślny wynik zależy od szybkiej i optymalnej reakcji wykwalifikowanego personelu. W 2021 roku, Europejska Rada Resuscytacji opracowała wytyczne [100], które opierają się na rekomendacjach International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) 2020 Consensus on Science and Treatment Recommendations (CoSTR) for Neonatal Life Support. Wytyczne dotyczą postępowania z noworodkami urodzonymi w terminie oraz z wcześniakami. Zaktualizowane rekomendacje nie zmieniły podstawowego podejścia do resuscytacji noworodków, które podkreśla znaczenie przewidywania, przygotowania, pracy zespołowej i skutecznej wentylacji.

W badanej grupie, 88% noworodków przyszło na świat drogą cesarskiego cięcia. Wysoki odsetek cięć może być związany z faktem, że Klinika Ginekologii i Położnictwa oraz Klinika Neonatologii są ośrodkami o III. stopniu referencyjności, w którym rozwiązywane są ciążę powikłane i wysokiego ryzyka. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy sposobem zakończenia ciąży a wiekiem ciążowym. Następnie analizie poddano punktację w skali APGAR uzyskaną po 5. minucie życia. Większość noworodków z badanej populacji, przyszła na świat w stanie średnim, uzyskując oceny między 4 a 7 punktów w skali APGAR po 5. minucie życia. Nie wykazano istotnej zależności między wiekiem ciążowym a uzyskaną punktacją.

Poddano analizie sposób stabilizacji stanu noworodków bezpośrednio po urodzeniu. Większość noworodków wymagała stymulacji oddechowej oraz wentylacji dodatnim ciśnieniem. Wykazano, że u 13,9% (N=30) pacjentów wentylacja nieinwazyjna była nieskuteczna i konieczna była wczesna intubacja na sali porodowej. Na podstawie uzyskanych danych nie stwierdzono związku między wiekiem ciążowym a koniecznością intubacji. Uciski klatki piersiowej były zastosowane u 8% wcześniaków. Jedynie 3% pacjentów wymagało podaży adrenaliny w trakcie czynności resuscytacyjnych. Średnie stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, stosowane w czasie resuscytacji wynosiło 44%. Wykazano, że średnia wartość maksymalnego FiO_2 u noworodków wentylowanych dodatnim ciśnieniem na sali porodowej, była ponad dwukrotnie niższa, niż FiO_2 u noworodków wymagających wczesnej intubacji (M=0,37 vs. 0.80). Wszystkie czynności na sali porodowej zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnymi europejskimi wytycznymi resuscytacji [100].

Większość noworodków z grupy badanej była skutecznie wentylowana dodatnim ciśnieniem bezpośrednio po urodzeniu. Na podstawie aktualnych wytycznych WHO, moment rozpoczęcia wentylacji u wcześniaków oddychających spontanicznie, nie został jednoznacznie określony [96]. Określenie zapotrzebowania na dodatkową wentylację bezpośrednio po urodzeniu, jest utrudnione, ponieważ wcześniaki mogą nie wykazywać objawów niewydolności oddechowej w pierwszych godzinach życia, a czasami stan dzieci z wczesną niewydolnością oddechową może ulec samoistnej poprawie. W praktyce CPAP stosowany jest natychmiast po urodzeniu u większości wcześniaków z podejrzeniem ZZO, niezależnie od wydolności oddechowej. Zgodnie z europejskimi wytycznymi postępowania z noworodkami z ZZO, CPAP należy rozpocząć bezpośrednio po urodzeniu, u wszystkich wcześniaków urodzonych przed < 30. tygodniem ciąży, które nie wymagają intubacji w celu stabilizacji [4]. Należy zastosować kaniule donosowe lub maskę z początkowym ciśnieniem około 6-8 cm H₂O. Dodatkowo ciśnienie końcowo-wydechowe (PEEP) może być następnie zindywidualizowane w zależności od stanu klinicznego, utlenowania i perfuzji. CPAP, wraz z wczesną podażą surfaktantu, jest uważany za optymalne postępowanie u noworodków z ZZO [4].

Najbardziej aktualne badania kohortowe sugerują, że profilaktyczne stosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych bezpośrednio po urodzeniu, może być korzystne w zmniejszeniu ryzyka intubacji i wentylacji inwazyjnej oraz w zapobieganiu dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków lub noworodków z małą urodzeniową masą ciała [101]. Jednakże nie określono różnicy między profilaktycznym a wczesnym wspomaganie oddychania dodatnim ciśnieniem. W przypadku skrajnych wcześniaków nie ma wystarczających dowodów na ocenę profilaktycznego CPAP w porównaniu z tlenoterapią i innymi nieinwazyjnymi metodami wspomaganie oddychania. Natomiast w porównaniu z wentylacją mechaniczną, profilaktyczny CPAP, zmniejsza częstość występowania BPD, ryzyko zgonu oraz konieczność intubacji. Prawdopodobnie nie ma różnicy w upośledzeniu rozwoju neuropoznawczego w wieku od 18 do 22 miesięcy [101].

Obecnie celem badań jest również sposób podaży ciągłego dodatniego ciśnienia w czasie zabiegów resuscytacyjnych na sali porodowej. W 2021 roku ukazały się wyniki randomizowanego badania klinicznego CORSAD, dotyczącego porównania wsparcia oddechowego u noworodków urodzonych przed 28. tygodniem ciąży [102]. Badanie przeprowadzono w 7 oddziałach intensywnej terapii noworodka w 5 krajach europejskich od

marca 2016 do maja 2020 roku. Badaniem objęto grupę 246 noworodków. Wykazano, że wcześniaki, u których zastosowano krótkie kaniule donosowe do podaży ciągłego dodatniego ciśnienia, rzadziej wymagały intubacji na sali porodowej oraz rzadziej dochodziło do zgonu w tej grupie pacjentów, w porównaniu z grupą, u której zastosowano maskę twarzową.

Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych zastosowane jako wczesne wsparcie oddechowe

Na podstawie uzyskanych danych wykazano, że CPAP został zastosowany bezpośrednio po urodzeniu u 82,4% (N=178) noworodków. W badanej populacji, 62,0% (N=134) wcześniaków było wentylowanych w trybie CPAP przez co najmniej 3 doby. Niepowodzenie CPAP przed ukończeniem 72. godziny życia, obserwowano u 38,0% (N=82) pacjentów (N=216). W grupie noworodków, u których nie stwierdzono wczesnego niepowodzenia wentylacji nieinwazyjnej (CPAP-f < 72. godziny życia; N=134), aż 91,0% (N=122) wcześniaków nie wymagało intubacji i wentylacji inwazyjnej przez cały okres hospitalizacji. U 9% pacjentów konieczna była intubacja po ukończeniu 3. doby życia (późny CPAP-f > 72. godziny życia). Skuteczną wentylację dodatnim ciśnieniem stosowano z powodzeniem u najbardziej niedojrzałych wcześniaków – najniższy wiek ciążowy wcześniaka wynosił 26 tygodni, natomiast najmniejsza masa ciała wynosiła 850 g. Średnia masa ciała noworodków, u których CPAP był zastosowany jako jedyne wsparcie oddechowe, wynosiła 29 tygodni, natomiast średnia urodzeniowa masa ciała – 1390 g.

W analizie statystycznej nie wykazano istotnego wpływu wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała na całkowity czas trwania wspomaganie oddychania dodatnim ciśnieniem. Oceniono wpływ wieku ciążowego oraz masy ciała noworodka na CPAP-f. Wykazano istotny wpływ wieku ciążowego na niepowodzenie wentylacji dodatnim ciśnieniem. Zwiększenie wieku ciążowego o 1 tydzień obniżało ryzyko niepowodzenia wentylacji CPAP o 46%. Natomiast urodzeniowa masa ciała nie miała istotnego wpływu na niepowodzenie CPAP.

W dużych, randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że wczesne nieinwazyjne wsparcie oddechowe dodatnim ciśnieniem, można z powodzeniem stosować nawet u skrajnie niedojrzałych noworodków z ekstremalnie małą masą ciała [103]. Wyniki badania opublikowanego w 2013 roku wskazują, że wcześniaki urodzone ≤ 32 . tygodnia ciąży, mogą być skutecznie wentylowane ciągłym dodatnim ciśnieniem, bez wcześniejszej intubacji i terapii surfaktantem [104]. Określono również częstość występowania, czynniki predykcyjne

i konsekwencje CPAP-f u wcześniaków. W grupie 297 noworodków, niepowodzenie CPAP-u nastąpiło u 22% pacjentów, przy czym nieskuteczność wentylacji CPAP była bardziej prawdopodobna u wcześniaków o niższym wieku ciążowym [104]. U większości pacjentów, u których nie udało się zastosować CPAP, stwierdzono radiologicznie umiarkowany lub ciężki zespół zaburzeń oddychania. Stwierdzono, że czynnikiem prognostycznym CPAP-f jest $FiO_2 \geq 0,3$ w pierwszych godzinach życia i wiąże się to z niekorzystnymi wynikami leczenia - przedłużonym zapotrzebowaniem na wsparcie oddechowe i tlenoterapię oraz wyższym ryzykiem zgonu, dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz odmy opłucnowej [104].

W przeprowadzonym badaniu poddano analizie parametry, mogące być czynnikami prognostycznymi niepowodzenia wczesnej wentylacji dodatnim ciśnieniem. Na podstawie uzyskanych danych, wykazano, że zapotrzebowanie na tlen w 1. dobie życia, jest istotnym czynnikiem prognostycznym niepowodzenia wentylacji CPAP - zwiększenie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej w 1. dobie życia o 1%, zwiększało ryzyko niepowodzenia CPAP o 17%. W piśmiennictwie istnieją ograniczone dane dotyczące zapotrzebowania na tlen prognozującego niepowodzenie CPAP u wcześniaków z ZZO. W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu przeprowadzonym w Polsce, zbadano czynniki predykcyjne niepowodzenia CPAP-u, ze szczególnym uwzględnieniem prognostycznej roli FiO_2 [105]. Do badania włączono noworodki urodzone < 30. tygodnia ciąży, u których CPAP rozpoczęto w ciągu pierwszych 15. minut po urodzeniu. Spośród 389 zrekrutowanych wcześniaków, niepowodzenie CPAP wystąpiło u 108 niemowląt (27,8%) - jest to o około 10% mniejszy odsetek niż w badaniu przeprowadzonym w Klinice Neonatologii USK we Wrocławiu (38,0% CPAP-f). W modelu jednoczynnikowym każdy tydzień ciąży zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia CPAP o 19%, a każde 100 g masy urodzeniowej o 16%. Ryzyko wzrosło odpowiednio o 4,2% i 7,5% dla każdego wzrostu FiO_2 o 0,01 w pierwszej i drugiej godzinie życia. W ostatecznym modelu wieloczynnikowym miarami predykcyjnymi były masa urodzeniowa i FiO_2 w drugiej godzinie życia. Wartością prognostyczną było $FiO_2 = 0,29$ w drugiej godzinie życia, z czułością 73% i swoistością 57%.

W niniejszym badaniu, za pomocą wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, kolejno analizowano czynniki prenatalne jako prognostyki niepowodzenia wczesnej wentylacji CPAP. Uwzględniono wiek matki, czas trwania pPROM, małowodzie, nadciśnienie indukowane ciążą, cukrzycę ciążową i przedciążową, nikotynizm w czasie ciąży, mnogość ciąży i wewnątrzmaciczne

zahamowanie wzrastania płodu. Wykazano, że wśród czynników prenatalnych istotny wpływ na CPAP-f, miał całkowity czas trwania pPROM - każda godzina trwania pPROM podwyższała ryzyko wystąpienia CPAP-f o 1%. Na wystąpienie CPAP-f miał również wpływ nikotynizm w czasie ciąży – ryzyko niepowodzenia CPAP-u u noworodków matek palących papierosy w czasie ciąży, było około 45 razy wyższe, niż u noworodków matek niepalących. Wśród pozostałych czynników prenatalnych, nie wykazano istotnego wpływu na niepowodzenie wentylacji CPAP u noworodka.

Za pomocą wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, analizowano także wpływ czynników postnatalnych na wystąpienie CPAP-f. Uwzględniono sposób porodu, tydzień ciąży, płeć noworodka, urodzeniową masę ciała, punktację w skali APGAR w 5. minucie życia, stopień kliniczny RDS oraz IVH. Wykazano istotną zależność pomiędzy punktacją w skali APGAR po 5. minucie życia a CPAP-f. Im wyższa była punktacja w skali APGAR, tym niższe ryzyko niepowodzenia wentylacji CPAP.

W modelu jednoczynnikowym wykazano istotny wpływ zespołu zaburzeń oddychania na niepowodzenie wczesnej wentylacji CPAP - obecność RDS zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f około 12-krotnie, w porównaniu do noworodków bez stwierdzonego RDS. Wykazano również, istotną zależność między klinicznym stopniem RDS a nieskuteczną wentylacją dodatnim ciśnieniem - z każdym kolejnym stopniem, ryzyko wystąpienia CPAP-f u noworodka było wyższe. Dodatkowo w modelu jednoczynnikowym wykazano istotny wpływ krwawienia dokomorowego na niepowodzenie CPAP. Obecność IVH zwiększała ryzyko wystąpienia CPAP-f prawie 4-krotnie. Natomiast stopień IVH nie miał istotnego wpływu na wystąpienie CPAP-f. Wśród pozostałych czynników postnatalnych nie wykazano istotnego wpływu na niepowodzenie CPAP.

W piśmiennictwie dostępne są badania określające czynniki ryzyka i wyniki leczenia noworodków związane z wczesnym niepowodzeniem stosowania ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania [103]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 261 noworodków VLBW i ELBW, wykazano, że CPAP był skuteczny u 76% pacjentów z urodzeniową masą ciała < 1250 g i 50% wcześniaków z masą < 750 g. Kilka czynników, w tym wiek ciążowy < 26. tygodni, masa urodzeniowa < 750 g, potrzeba wentylacji dodatnim ciśnieniem na sali porodowej, FiO₂ > 0,30 i ciężki ZZO w badaniu RTG klatki piersiowej było czynnikami prognostycznymi CPAP-f. Dodatnia wartość

predykcyjna tych zmiennych wahała się od 43% do 55%. W analizach skorygowanych o PMA i ciężki ZZO wskaźniki śmiertelności i częstych przedwczesnych chorób były wyższe w grupie CPAP-failure niż w grupie CPAP-success. Chociaż kilka zmiennych było silnie związanych z wczesnym niepowodzeniem CPAP, okazały się one słabymi predyktorami [103]. Konieczne są prospektywne, kontrolowane badania, dotyczące spontanicznie oddychających noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie.

W przeprowadzonym w tutejszej Klinice badaniu, analizowano wpływ CPAP-f na wybrane wtórne punkty końcowe badania – wystąpienie powikłań wcześniactwa (ROP, BPD, PDA), zespołów ucieczki powietrza, całkowity czas trwania tlenoterapii, czas trwania hospitalizacji, zgon. Za pomocą wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, wykazano, że wśród wtórnych punktów końcowych, czynnik CPAP-f miał istotne powiązanie jedynie ze zgonem pacjenta przed zakończeniem hospitalizacji. Analiza regresji wykazała, że wystąpienie CPAP-f zwiększało ryzyko zgonu przed wypisem ze szpitala około 32-krotnie. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy niepowodzeniem wentylacji dodatnim ciśnieniem a pozostałymi wtórnymi punktami końcowymi. Na podstawie danych z piśmiennictwa, możliwe jest potwierdzenie, że w grupie pacjentów, u których CPAP był nieskuteczny, obserwuje się znamienne większą częstość występowania powikłań i wyższą śmiertelność. Niepowodzenie CPAP wiązało się z ponad 20-krotnie większym ryzykiem zgonu i odmy opłucnowej oraz 2-5-krotnie większym ryzykiem typowych powikłań wcześniactwa, w tym dysplazji oskrzelowo-płucnej i ciężkiego krwotoku śródkomorowego [106].

Dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych jako początkowego wspomaganie oddychania u wcześniaków. Na podstawie danych dostępnych w australijskiej i nowozelandzkiej sieci neonatologicznej, wskazano częstość występowania i powikłania związane z niepowodzeniem CPAP-u [106]. Analizie podano dane wcześniaków urodzonych < 32. tygodnia ciąży, u których zastosowano wczesny CPAP. Wyniki po niepowodzeniu CPAP porównano z grupą noworodków, które nie wymagały intubacji. Kohorta liczyła 19 103 noworodków. Niepowodzenie CPAP wystąpiło u 863 (43%) z 1989 wcześniaków urodzonych w 25-28. tygodniu ciąży i u 2061 (21%) z 9695 urodzonych w 29-32. tygodniu. Niepowodzenie CPAP było związane z istotnie wyższym odsetkiem odmy opłucnowej oraz zwiększonym ryzykiem zgonu, dysplazji oskrzelowo-płucnej i innych chorób w porównaniu z tymi, u których zastosowano CPAP z powodzeniem. Zwiększona była również częstość

występowania zgonu lub BPD (25-28. hbd: 39% vs 20%; 29-32. hbd: 12% vs 3,1%). W grupie niepowodzeń CPAP, wspomaganie oddychania oraz hospitalizacja trwały dłużej niż w grupie kontrolnej. Wczesne niepowodzenie CPAP wiąże się ze wzrostem śmiertelności i zwiększonym ryzykiem poważnych chorób, w tym BPD, zarówno u noworodków < 29. tygodnia, jak i u wcześniaków urodzonych między 29. a 32. tygodniem ciąży.

Istotne jest, aby optymalnie dostosować sposób wentylacji, w zależności od czynników, mających wpływ na wydolność oddechową noworodka. Ponadto ważnym aspektem są czynniki prognostyczne nieskuteczności wentylacji nieinwazyjnej.

Podaż surfaktantu

Terapia z użyciem surfaktantu odgrywa zasadniczą rolę w leczeniu wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania, ponieważ zmniejsza ryzyko zespołów ucieczki powietrza i poprawia przeżywalność [107]. Stosowane są dwie strategie podaży surfaktantu – profilaktyczna oraz lecznicza. Podaż profilaktyczna dotyczy najczęściej wcześniaków urodzonych przed ukończeniem 27. tygodnia ciąży. Jednakże nie ma jednoznacznych kryteriów kwalifikujących do podania surfaktantu bez objawów ZZO [108]. Potencjalny bilans korzyści, przemawia za podaniem leku najbardziej skrajnym wcześniakom, z uwagi na jego wielokierunkowo korzystne działanie na proces oddychania, przy minimalnym ryzyku powikłań.

W badaniu przeprowadzonym w Klinice Neonatologii, analizie poddano dane dotyczące podaży surfaktantu noworodkom urodzonym przed 33. tygodniem ciąży. Do leczenia surfaktantem zakwalifikowano 105 pacjentów, co stanowiło 48,6% badanej populacji. Wszystkie noworodki otrzymały poraktant alfa. Noworodki z grupy badanej otrzymały jedną lub dwie dawki surfaktantu. Drugą dawkę surfaktantu otrzymały 24 wcześniaki, co stanowiło 11,1% populacji.

Następnie oceniono czas podaży surfaktantu. W badanej grupie noworodków, podanie pierwszej dawki surfaktantu miało miejsce po około 2 godzinach od urodzenia (Mdn=2), średni czas wynosił nieco ponad 4 godziny. Przedział czasowy mediany jest zgodny z zaleceniami podaży surfaktantu w pierwszych 2. godzinach życia [4, 109]. Natomiast średni czas od urodzenia do podania drugiej dawki wynosił 25 godzin (mediana oraz średnia). Średni odstęp czasowy między podaniem pierwszej a drugiej dawki surfaktantu wynosił 20 godzin.

Na podstawie uzyskanych danych dokonano analizy sposobu podania pierwszej oraz drugiej dawki poraktantu alfa. Z danych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neonatologii USK, wynika, że 60% (N=63) noworodkom podano surfaktant metodą LISA, a następnie kontynuowano wsparcie nieinwazyjne. U 35 wentylowanych inwazyjnie wcześniaków (33,3%), surfaktant podano przez rurkę intubacyjną, a następnie pozostawiono z inwazyjnym wsparciem oddechowym. Najmniej liczna populacja pacjentów – 6,7% (N=8) otrzymała surfaktant metodą INSURE. Natomiast druga dawka surfaktantu w przeważającym odsetku – 70,8% (N=17) została podana noworodkom w ciężkim stanie klinicznym - zaintubowanym i wentylowanym inwazyjnie. 25% wcześniaków otrzymało drugą dawkę metodą LISA, a tylko 1 noworodek - metodą INSURE.

Metoda podaży surfaktantu jest istotnym zagadnieniem, mającym wpływ na skuteczność leczenia oraz powikłania. Opracowano mniej inwazyjną metodę podawania surfaktantu (LISA), polegającą na podaży surfaktantu za pomocą cienkiego cewnika wprowadzonego do tchawicy. Pierwsze doniesienie o podawaniu surfaktantu za pomocą sondy, u wcześniaków z RDS, z nieinwazyjnym wsparciem oddechowym CPAP, przedstawił Verder i wsp [110]. W mniej inwazyjnej metodzie MIST (znanej również jako metoda Hobarta) Dargaville i wsp. podawali surfaktant bez premedykacji przez cienki cewnik naczyniowy wprowadzony do tchawicy [111]. Wykazano, że zastosowanie metody LISA/MIST zmniejsza zapotrzebowanie na mechaniczną wentylację i poprawia wyniki leczenia w porównaniu z podażą surfaktantu przez rurkę intubacyjną [112,111]. Wyniki sugerują, że metoda LISA jest lepsza pod względem zmniejszenia ryzyka powikłań w postaci zgonu lub BPD [50]. Kolejne badania o wyższej jakości, przeprowadzone przez German Neonatal Network, wskazują metodę LISA jako optymalną u dzieci oddychających spontanicznie, u których zastosowano nieinwazyjne wsparcie oddechowe. Analizowane są również strategie profilaktycznego podawania surfaktantu metodą LISA u skrajnie niedojrzałych noworodków ELBW [109]. W randomizowanych badaniach klinicznych opisano metodę LISA jako bezpieczną i skuteczną również u wcześniaków ELBW [109, 113].

Następnie poddano analizie zapotrzebowanie na tlen bezpośrednio przed podaniem surfaktantu. Średnia wartość FiO_2 przed podaniem pierwszej dawki wynosiła 0,52. Ponad połowa noworodków (51,4%; n=54) otrzymała surfaktant przy zapotrzebowaniu na tlen około 45%. Natomiast bezpośrednio przed podaniem drugiej dawki surfaktantu, noworodki

wymagały wyższych stężeń tlenu - średnie FiO_2 wynosiło 0,6. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami z 2019 roku, przy wartościach $FiO_2 > 0,30$ u wszystkich wcześniaków z klinicznym rozpoznaniem RDS, zwłaszcza we wczesnej fazie nasilającej się niewydolności oddechowej, wskazana jest podaż surfaktantu [4]. Badania obserwacyjne potwierdziły, że FiO_2 przekraczające 0,30 w pierwszych godzinach po urodzeniu u noworodków wymagających wsparcia oddechowego, jest dość dobrym czynnikiem prognostycznym późniejszej nieskuteczności CPAP [105].

Wykazano, że wiek ciążowy noworodka ma znaczący wpływ na konieczność podaży surfaktantu. Średnia wieku ciążowego w przypadku podaży pierwszej dawki surfaktantu wynosiła 28 tygodni i istotnie się różniła od średniej wieku ciążowego noworodków, które nie wymagały leczenia surfaktantem – 31 tygodni ciąży. W badanej populacji noworodków, podaży drugiej dawki wymagały najczęściej skrajne wcześniaki, których średni wiek ciążowy wynosił 27 tygodni. Żaden noworodek z badanej populacji nie otrzymał więcej niż dwóch dawek surfaktantu.

Kolejną istotną zależność wykazano między urodzeniową masą ciała a podażą surfaktantu. Zgodnie z zasadą odwrotnej proporcji – im mniejsza urodzeniowa masa ciała noworodka, tym większe prawdopodobieństwo konieczności podaży surfaktantu. Średnia urodzeniowa masa ciała w przypadku podaży pierwszej dawki wynosiła około 1200 g i różniła o ponad 400 g, w porównaniu do średniej masy ciała w przypadku braku podaży surfaktantu ($M= 1599.73$). W przypadku podaży lub braku podaży drugiej dawki, różnica mas również wynosiła ponad 400 g ($M= 1439.90$ vs. $M= 1033.33$). Różnica mas noworodków, które nie wymagały podania surfaktantu po urodzeniu, w porównaniu z noworodkami leczonymi dwiema dawkami, wynosiła średnio 800 g.

Oceniano wpływ przedporodowej steroidoterapii na konieczność leczenia surfaktantem po urodzeniu. Wyniki wskazują na brak istotnej zależności między prenatalną podażą steroidów matce ciężarnej a podaniem surfaktantu noworodkowi. Nie wykazano również istotnego wpływu przedziału czasowego prenatalnej podaży steroidów, na konieczność leczenia surfaktantem.

Zgodnie z aktualnymi europejskimi rekomendacjami, wcześniaki z rozpoznaniem zespołem zaburzeń oddychania, powinny otrzymać surfaktant [4]. W badanej populacji większość wcześniaków z rozpoznaniem ZZO było leczonych surfaktantem. Ponad 95% noworodków z ZZO,

otrzymało pierwszą dawkę surfaktantu, natomiast wśród pacjentów, którzy byli leczeni drugą dawką, ponad 95% miała radiologicznie rozpoznany ciężki ZZO. U każdego pacjenta z podejrzeniem RDS wykonano badanie obrazowe płuc (RTG lub USG), celem oceny stopnia klinicznego zespołu zaburzeń oddychania. Wykazano, że stopień kliniczny ZZO nie miał wpływu na podaż pierwszej dawki surfaktantu, natomiast w przypadku podaży drugiej dawki wykazano istotną zależność. U prawie 70% noworodków, które wymagały podania drugiej dawki, rozpoznano RDS III. i IV. stopnia.

Poddano analizie dane dotyczące podaży surfaktantu noworodkom, u których zastosowano wczesne wspomaganie oddychania dodatnim ciśnieniem. Za pomocą jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej, wykazano, że w przypadku podaży surfaktantu, zapotrzebowanie na wentylację dodatnim ciśnieniem było niższe o 58% niż u noworodków, które nie otrzymały surfaktantu.

Rekomendowane jest skojarzone leczenie zespołu zaburzeń oddychania u wcześniaków. Składa się ono z wczesnego zastosowania nosowego ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych oraz podaży surfaktantu [4]. Wykazano, że takie postępowanie zmniejsza częstość występowania BPD oraz konieczność intubacji [114].

W niniejszym badaniu analizowano zależność pomiędzy podażą surfaktantu a niepowodzeniem wentylacji CPAP. W jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej, wykazano, że prawdopodobieństwo CPAP-f wzrasta około 30 - krotnie u wcześniaków, które wymagały leczenia surfaktantem, w porównaniu do dzieci, które nie otrzymały surfaktantu. Wynik ten można uzasadnić faktem, że większość noworodków, które otrzymały surfaktant, miało niższą masę ciała, większe zapotrzebowanie na tlen oraz stwierdzony ZZO. Zbadano również korelację między maksymalnym zapotrzebowaniem na tlen w momencie podaży surfaktantu, a niepowodzeniem CPAP. W dwuczynnikowym modelu regresji logistycznej, wykazano wpływ maksymalnego zapotrzebowania na tlen bezpośrednio przed podaniem surfaktantu, na CPAP-f. Zgodnie z proporcjonalną zależnością – im większe było zapotrzebowanie na tlen przed podażą surfaktantu, tym ryzyko wystąpienia CPAP-f było wyższe. Zgodnie z założeniami, obliczono, że przy zapotrzebowaniu na tlen wynoszącym 30%, ryzyko wystąpienia CPAP-f oszacowano na poziomie 35%, natomiast w przypadku wartości maksymalnej $FiO_2 = 0.5$ ryzyko wystąpienia CPAP-f wynosiło aż 73%.

Zespół zaburzeń oddychania a wczesne wspomaganie oddychania dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych

Zespół zaburzeń oddychania jest jedną z najczęstszych przyczyn niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie. Częstość występowania jest zależna od wieku ciążowego, ponieważ główną patofizjologiczną przyczyną zespołu jest niedobór surfaktantu w pęcherzykach płucnych. Skrajne wcześniaki przychodzą na świat w kanalikowej lub woreczkowej fazie rozwoju płuc, kiedy produkcja surfaktantu przez pneumocyty jest niewystarczająca do utrzymania prawidłowego rozprężenia pęcherzyków płucnych.

Rozpoznanie ZZO u noworodka oparte jest na danych z wywiadu matczynego, obecności czynników ryzyka oraz ocenie stanu klinicznego dziecka. Obecnie ciężkość ZZO można określić jedynie klinicznie, na podstawie FiO_2 koniecznego w celu utrzymania prawidłowej saturacji, w połączeniu z oceną pracy oddechowej i stopnia upowietrzenia płuc na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej, na które to czynniki może wpływać również stosowana w pierwszych godzinach życia wentylacja [4]. Badanie ultrasonograficzne płuc (LUS) może być użytecznym uzupełnieniem procesu podejmowania decyzji klinicznych, z możliwością różnicowania powszechnych przyczyn zaburzeń oddychania u noworodków [115]. W 2021 roku opublikowano wyniki prospektywnego badania, dotyczącego dokładności LUS w przewidywaniu konieczności zastosowania terapii surfaktantem, w porównaniu z RTG klatki piersiowej (CXR) u wcześniaków w wieku ciążowym < 34 tygodni z rozpoznaniem ZZO [116]. Punktacja LUS dokładnie prognozowała niepowodzenie stosowania ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych. W okresie trwania badania, liczba CXR przypadająca na jednego noworodka z ZZO zmniejszyła się istotnie w porównaniu z poprzednimi miesiącami. Wynik punktowy LUS, uzyskany w pierwszej dobie życia, nie prognozował rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej. Punktacja LUS u wcześniaków dokładnie przewiduje ciężkość ZZO, konieczność zastosowania surfaktantu i nieskuteczność CPAP. Rutynowe stosowanie LUS może zmniejszyć częstość wykonywania CXR na oddziałach intensywnej terapii noworodków. Szybkie testy przyłóżkowe pozwalające dokładnie określić obecność lub brak surfaktantu w aspiracie żołądkowym są obecnie testowane w badaniach klinicznych [117].

W badanej populacji noworodków nie wykazano istotnej statystycznie zależności między klinicznym rozpoznaniem ZZO a tygodniem ciąży. Średnia wieku ciążowego noworodków, u których wystąpił ZZO wynosiła 28. tygodni, w porównaniu ze średnią wieku wcześniaków bez

rozpoznania ZZO, która wynosiła 30. tygodni. Analizowano również zależność stopnia RDS od wieku ciążowego. Najcięższa postać ZZO występowała częściej u wcześniaków urodzonych poniżej 27. tygodnia ciąży. ZZO IV. stopnia występował wyłącznie u dzieci urodzonych poniżej 30. tygodnia ciąży - średni wiek ciążowy w grupie noworodków z ZZO IV. stopnia wynosił 26 hbd.

Wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania jest zależne od urodzeniowej masy ciała, co wykazano w niniejszym badaniu. Z danych analizy wynikało, że średnia masy urodzeniowej w przypadku rozpoznania ZZO (M= 1157.1) była o około 250 g mniejsza niż u noworodków, u których nie rozpoznano ZZO (M= 1404.00). Na podstawie uzyskanych danych obliczono, że stopień kliniczny RDS był zależny od średniej urodzeniowej masy ciała. Z danych analizy wynikało, że średnie masy urodzeniowej istotnie się różniły pomiędzy stopniami I, SD=440.42), II (M= 1234.50, SD=415.67), III (M= 1187.83, SD=393.65), a IV stopniem ZZO (M= 836.36, SD=205.05), $t_{Welch}(4, 46.64) = 6.48, p < 0.001$. Różnica urodzeniowej masy ciała noworodków z I a z IV stopniem ZZO wynosiła ponad 510 g. Zależność stopnia ZZO od urodzeniowej masy ciała wykazywała istotną statystycznie korelację.

W dalszej części badania oceniano wpływ czynników w okresie prenatalnym, na wystąpienie RDS u noworodka oraz stopień kliniczny objawów. Wśród badanych czynników uwzględniono nadciśnienie indukowane ciążą, cukrzycę ciążową lub przedciążową, przedwczesne odpływanie wód płodowych, małowodzie, nikotynizm oraz wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu. W teście χ^2 wykazano, że jedynie cukrzyca ciążowa ma istotny wpływ na rozpoznanie RDS u noworodka urodzonego przedwcześnie. Pozostałe czynniki okresu ciąży, nie miały wpływu na wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania.

Dysplazja oskrzelowo – płucna jako późne powikłanie wcześniactwa

Dysplazja oskrzelowo – płucna jest przewlekłym schorzeniem płuc i późnym powikłaniem wcześniactwa. BPD jest jedną z głównych przyczyn szpitalnej i pozaszpitalnej zachorowalności oraz umieralności wcześniaków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży [118]. Pomimo znacznego postępu w opiece neonatologicznej, BPD pozostaje jedną z najbardziej złożonych chorób. Etiologia dysplazji jest złożona, ale za główną przyczynę powstawania zmian dysplastycznych w płucach, uznaje się wcześniactwo. Jedną z istotnych przyczyn powstawania BPD jest sposób wentylacji stosowany u noworodków urodzonych przedwcześnie. W badanej grupie wcześniaków 56 dzieci spełniło kryteria rozpoznania BPD, co stanowiło 25,9% populacji. Badano czynniki mające związek z wystąpieniem dysplazji w grupie badanej. Na podstawie danych obliczono średni wiek ciążowy noworodków, u których rozpoznano BPD. Wykazano, że średnia wieku urodzeniowego wynosiła 27 tygodni ciąży i istotnie różniła się od średniej wieku 30 t.c. wcześniaków bez stwierdzonej dysplazji. Wykazano korelację między tygodniem ciąży a powstawaniem zmian dysplastycznych w płucach. U noworodków urodzonych we wczesnych fazach rozwoju płuc (kanalikowej, woreczkowej), zmiany dysplastyczne występują częściej. Z przeprowadzonego badania wynika, że kolejnym czynnikiem mającym znaczący wpływ na stwierdzenie BPD, jest urodzeniowa masa ciała. Z danych analizy wynikało, że średnia urodzeniowa masa ciała noworodków, u których nie stwierdzono BPD ($M= 1493.19$) istotnie się różniła od średniej urodzeniowej masy ciała w przypadku wystąpienia BPD ($M= 1096.25$). Urodzeniowa masa ciała noworodków, u których wystąpiło BPD była o około 400 g mniejsza.

Na podstawie retrospektywnej analizy danych, stwierdzono, że u wszystkich noworodków, które spełniły kryteria rozpoznania BPD, stwierdzono po urodzeniu zespół zaburzeń oddychania. Natomiast wśród noworodków z ZZO, 50% rozwinęło BPD. Na podstawie danych nie potwierdzono zależności między stopniem klinicznym ZZO a wystąpieniem dysplazji oskrzelowo – płucnej.

Kolejnym czynnikiem poddanym analizie był wpływ niepowodzenia wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem, na późniejsze rozpoznanie BPD. Stwierdzono istotny wpływ nieskutecznej wentylacji CPAP na wystąpienie BPD. Wykazano, że u noworodków, u których wystąpiło wczesne niepowodzenie CPAP-u, ryzyko rozwinięcia BPD jest 5,5 razy wyższe niż w pozostałej populacji pacjentów. Dane dostępne w piśmiennictwie również wskazują na większe ryzyko BPD u noworodków, u których wentylacja CPAP była nieskuteczna [104, 106]. Na podstawie danych

ponad 19 tysięcy wcześniaków urodzonych < 32. tygodnia ciąży, u których zastosowano wczesny CPAP, wykazano, że niepowodzenie CPAP było związane z istotnie BPD (25-28. hbd: 39% vs 20%; 29-32. hbd: 12% vs 3,1%).

Ważnym czynnikiem etiologicznym rozwoju dysplazji oskrzelowo – płucnej jest wentylacja inwazyjna. W badanej grupie noworodków 38,4% (N=83) noworodków wymagało wentylacji inwazyjnej w czasie hospitalizacji. Wczesne niepowodzenie wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem (przed 72. godziną życia) miło miejsce w przypadku 86,7% (N=72) wcześniaków wentylowanych inwazyjnie. 36,1% (N=30) dzieci z tej grupy wymagało intubacji już w czasie resuscytacji na Sali porodowej. W grupie pacjentów wentylowanych inwazyjnie, u 49,4% (N=41) rozpoznano dysplazję oskrzelowo – płucną. W przeprowadzonym badaniu wykazano istotną zależność pomiędzy całkowitym czasem trwania wentylacji inwazyjnej a wystąpieniem BPD. Średni czas inwazyjnego wspomaganie oddychania u noworodków w późniejszym rozpoznaniem BPD, był ponad 3 razy dłuższy niż u wcześniaków bez BPD. Noworodki bez stwierdzonej dysplazji płuc były wentylowane średnio przez 7 dni, natomiast czas wentylacji pacjentów z BPD wynosił średnio 21 dni. Wykazano, że zależność ta jest istotna statystycznie.

W piśmiennictwie podkreślane jest znaczenie prewencji rozwoju zmian dysplastycznych w płucach. Wczesne postępowanie z noworodkiem, a w szczególności sposób wentylacji w pierwszym okresie życia ma wpływ na późne powikłania wcześniactwa, w tym BPD [114]. Nieinwazyjne wsparcie oddechowe, przedporodowa profilaktyka steroidami oraz wczesna podaż surfaktantu zmniejszają ciężkość oraz śmiertelność ZZO i BPD [95]. Optymalna wentylacja w pierwszych dniach życia oraz skracanie czasu trwania wentylacji inwazyjnej, zmniejszają ryzyko barotraumy oraz rozwoju dysplazji oskrzelowo – płucnej [89-91].

Pacjenci z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo – płucną wymagają długiego leczenia, którego podstawą jest stopniowe redukcowanie wsparcia oddechowego oraz tlenoterapii [4]. Czas hospitalizacji wcześniaków obciążonych BPD jest dłuższy w porównaniu w noworodkami wydolnymi oddechowo. Na podstawie zgromadzonych danych, wykazano istotną zależność pomiędzy wystąpieniem BPD a całkowitym czasem hospitalizacji. Z analizy wynikało, że całkowity czas hospitalizacji w przypadku noworodków bez stwierdzonego BPD był ponad dwukrotnie krótszy niż średnia czasu hospitalizacji w przypadku pacjentów z BPD (M= 30.67 vs. M= 65.96). W przypadku wcześniaków z dysplazją, wypis ze szpitala następował o ponad miesiąc później, niż pacjentów bez BPD.

Wcześnieiki, które wymagają wspomagania oddychania w 36. tygodniu wieku skorygowanego, są obarczone większym ryzykiem zgonu niż noworodki z populacji ogólnej. Największe ryzyko długoterminowych powikłań dotyczy około 25% niemowląt z BPD, u których stwierdza się nadciśnienie płucne związane, co związane ze śmiertelnością na poziomie 14 - 38% w tej grupie pacjentów [119]. Niektórzy autorzy podają jedynie 25% przeżycie pacjentów w wieku 2-3 lat z rozpoznaniem ciężkim nadciśnieniem płucnym związanym z BPD [120]. W badanej grupie wcześniaków odnotowano 29 zgonów przed zakończeniem hospitalizacji, co stanowiło 13,4% całej populacji. U 2 pacjentów rozpoznano BPD.

Dysplazja oskrzelowo-płucna jest najczęstszą przewlekłą chorobą płuc u niemowląt i wiąże się z większą śmiertelnością, zachorowalnością, upośledzeniem neurorozwoju i zwiększonymi kosztami opieki zdrowotnej [118]. Równoległe z postępowaniem w dziedzinie intensywnej terapii noworodków, fenotyp BPD ewoluował - od choroby włóknistej dotyczącej późne wcześniaki, do choroby charakteryzującej się upośledzonym rozwojem mięszu i zaburzonym wzrostem naczyń krwionośnych, dotyczącej głównie dzieci urodzone przed 29. tygodniem ciąży. Wykazano, że BPD jest przyczyną długoterminowych powikłań oddechowych [118]. U osób dorosłych z BPD stwierdzono nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych płuc, zmniejszoną tolerancję wysiłku fizycznego oraz zwiększone ryzyko rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Dowody wskazują, że BPD powstaje wtórnie do interakcji genetyczno-środowiskowych w niedojrzałych płucach. Zarówno inwazyjne, jak i nieinwazyjne strategie wentylacji oraz środki farmakologiczne stosowane we wczesnej, rozwijającej się i utrwalonej fazie BPD, mają znaczenie dla dalszego rozwoju wcześniaków [119]. Kluczowymi czynnikami, które należy wdrożyć są: dokładne monitorowanie saturacji i dostosowywanie stężenia tlenu do wartości saturacji, wczesne wsparcie oddechowe CPAP oraz, jeśli to konieczne, wczesne leczenie surfaktantem [4]. Zalecana jest również profilaktyka cytrynianem kofeiny [4].

WNIOSKI

1. Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, zastosowane jako wczesne wsparcie oddechowe, jest skuteczną metodą wentylacji u noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży.
2. Wykazano korzystny wpływ prenatalnej kortykosteroidoterapii, podanej w optymalnym czasie przed zakończeniem ciąży, na wydolność oddechową noworodków i skuteczność nieinwazyjnej wentylacji CPAP.
3. Prenatalnym czynnikiem prognostycznym niepowodzenia nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem może być przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz nikotynizm u matki.
4. Czynnikiem ryzyka niepowodzenia CPAP może być niski wiek ciążowy, ocena w skali APGAR w 5. minucie życia oraz krwawienie dokomorowe, niezależnie od jego stopnia.
5. Cechy narastającej niewydolności oddechowej, ze wzrastającym zapotrzebowaniem na tlen w pierwszej dobie życia, u noworodków leczonych CPAP, mogą być istotnym czynnikiem prognostycznym niepowodzenia tej metody wentylacji.
6. Konieczna jest wczesna podaż surfaktantu wraz z zastosowaniem nieinwazyjnego wspomaganie oddychania ciągłym dodatnim ciśnieniem, w celu minimalizacji ryzyka niepowodzenia terapii.
7. Niepowodzenie wentylacji CPAP, zwiększa ryzyko dysplazji oskrzelowo – płucnej oraz zgonu u noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży.

BIBLIOGRAFIA.

1. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, et al. EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2021;373:n741. doi: 10.1136/bmj.n741.
2. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. The Israel Neonatal Network Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. *Early Hum Dev*. 2014;90:821–827.
3. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, et al. Norwegian Neonatal Network. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3):e20161821. doi: 10.1542/peds.2016-1821.
4. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361.
5. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 14; (6):CD001243.
6. Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, et al. Sudden vs Pressure Wean From Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Infants Born Before 32 Weeks of Gestation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Sep 1;172(9):824-831. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2074.
7. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *NEJM* 1971;284(24):1333-1340.
8. Dunn PM. Respiratory distress syndrome. Continuous positive airway pressure (CPAP) using the Gregory box. *Proc R Soc Med*. 1974 ;67(4):245-7.
9. So BH, Shibuya K, Tamura M, et al. Clinical experience in using a new type of nasal prong for administration of n-CPAP. *Acta Paediatr Jpn*.1992;34(3):328-33.
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep;314(10):1039–51.

11. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et al. European Association of Perinatal Medicine European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. 2007;35(3):175–86.
12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Association of Perinatal Medicine European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010 Jun;97(4):402–17.
13. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Association of Perinatal Medicine European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353–68.
14. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.
15. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Geneva: World Health Organization; 2020.
16. De Costa A, Moller AB, Blencowe H, et al. Study protocol for WHO and UNICEF estimates of global, regional, and national preterm birth rates for 2010 to 2019. *PLoS One*. 2021 Oct 20;16(10):e0258751. doi: 10.1371/journal.pone.0258751.
17. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-1051.
18. WHO Reaching the every newborn national 2020 milestones: country progress, plans and moving forward. ISBN 978-92-4-151261-9.
19. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010; 88 (1):31–8. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554>.
20. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379(9832):2162–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4).
21. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global health*. 2019;7(1):e37–e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0).

22. UN-IGME. Levels and trends in child mortality report 2018: estimates developed by the UN interagency group for child mortality estimation. New York: UNICEF; 2018.
23. GUS. Rocznik Demograficzny 2020. Stat.gov.pl. Published online 2020. Dostęp grudzień 31.2022.<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html>.
24. Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Dec;45(10):1213-1230. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013.
25. Haas DM. Preterm birth. *BMJ Clin Evid*. 2011 Apr 4;2011:1404.
26. I. Damjanov. red. A. Bręborowicz, P.J. Thor, M.M. Winnicka. *Patofizjologia*. wyd. I polskie, 2010. ISBN 978-83-7609-201-0;89-112.
27. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):427-444. doi:10.1007/s00441-016-2545-0.
28. Polgar G, Weng TR. The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Sep;120(3):625-95. doi: 10.1164/arrd.1979.120.3.625.
29. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol*. 1969 Dec;45(4):515-23. doi: 10.1677/joe.0.0450515.
30. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972 Oct;50(4):515-25.
31. Beck JC, Mitzner W, Johnson JWC, et al. Betamethasone and the rhesus fetus: effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res* 1981;15;235-40.
32. Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate* 1995;68;229-45.
33. Bunton TE, Plopper CG. Triamcinolone- induced structural alterations in the development of the lung of the fetal rhesus macaque. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148;203-15.
34. Schellhase DE, Shannon JM. Effects of maternal dexamethasone on expression of SP-A, SP-B, and SP-C in the fetal rat lung. *Am Rev Respir Cell Mol Biol* 1991;4;304-12.
35. Liley HG, White RT, War RG. Regulation of mRNAs for the hydrophobic surfactant proteins in the human lung. *J Clin Invest* 1989;83;1191-7.

36. Purandare N, Minchella P, Somayajulu M, et al. Molecular mechanisms regulating lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1) in human pregnancy. *Placenta*. 2021 Mar;106:40-48. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.005.
37. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 25;12(12):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.
38. Wiebicke W, Poynter A, Chernick V. Normal lung growth following antenatal dexamethasone treatment for respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:27-30.
39. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: Long term follow-up. *J Pediatr* 1984;104:259-67.
40. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, et al. School progress and cognitive development of 6 year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982;70:99-105.
41. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. ISBN: 978 92 4 150898 8. Str. 3. 2015.
42. Norman M, Piedvache A, Børch K, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. JAMA Pediatr*. 2017 Jul 1; 171(7):678-686.
43. Piotrowski A. Niewydolność oddechowa noworodka. Alfa Medica Press. Bielsko Biała; 2016. ISBN 978-83-7522-141-1;9-53.
44. <https://nightingale.vtoxford.org/reports.aspx>.
45. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510. doi: 10.1002/14651858.CD000510.
46. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14; 11():CD001456.
47. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 21; (12):CD010249.

48. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD003063.
49. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, et al. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2014 Jun 19; 14:155.
50. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jan; 102(1):F17-F23.
51. Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Saugstad OD Neonatology*. 2018; 114(1):69-75.
52. Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration., Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProM) Collaboration. *JAMA*. 2018 Jun 5; 319(21):2190-2201.
53. Szczapa J. Zalecenia dotyczące tlenoterapii w okresie noworodkowym. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydawnictwo Media-Press, Warszawa 2021; 167-171.
54. Gajewska E. Wentylacja nieinwazyjna u noworodków. *PZWL*, Warszawa 2012; 34-78.
55. Szczapa T. Nieinwazyjne wspomaganie oddychania u noworodków. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydawnictwo Media-Press, Warszawa 2021; 199-203.
56. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Feb; 14(1):14-20.
57. Mazmanyan P, Mellor K, Doré CJ, Modi N. A randomised controlled trial of flow driver and bubble continuous positive airway pressure in preterm infants in a resource-limited setting. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jan; 101(1):F16-20.
58. Gupta S, Donn SM. Continuous Positive Airway Pressure: To Bubble or Not to Bubble? *Clin Perinatol*. 2016 Dec; 43(4):647-659. doi: 10.1016/j.clp.2016.07.003.

59. Bhatti A, Khan J, Murki S, et al. Nasal Jet-CPAP (variable flow) versus Bubble-CPAP in preterm infants with respiratory distress: an open label, randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2015 Nov;35(11):935-40. doi: 10.1038/jp.2015.98.
60. Lampland AL, Plumm B, Worwa C, et al. Bi-level CPAP does not improve gas exchange when compared with conventional CPAP for the treatment of neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Jan;100((1)):F31-4.
61. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb;2:CD003212.
62. Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO₂ removal: A randomized controlled crossover trial. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Sep;53((9)):1245-51.
63. Klotz D, Schneider H, Schumann S, et al. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103((4)):F1-5.
64. Carvalho CG, Procianoy RS, Neto EC, et al. Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: Ventilator-Induced Lung Injury and Oxidative Stress. *J Immunol Res*. 2018 Apr 23;2018:6963754. doi: 10.1155/2018/6963754.
65. Bhandari V. Molecular mechanisms of hyperoxia-induced acute lung injury. *Front Biosci*. 2008 May 1;13:6653-61. doi: 10.2741/3179.
66. Vogel ER, Britt RD Jr, Trinidad MC, et al. Perinatal oxygen in the developing lung. *Physiol Pharmacol*. 2015 Feb; 93(2):119-27.
67. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. 2021 Oct 20;375:n1974. doi: 10.1136/bmj.n1974.
68. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 17;10(10):CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.
69. Piotrowski A. Wentylacja inwazyjna noworodków. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydawnictwo Media-Press, Warszawa 2021;216-220.
70. Rutkowska M, Hożejowski R, Helwich E, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia - incidence and predictive factors in a prospective, multicenter study in very preterm

infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun;32(12):1958-1964. doi: 10.1080/14767058.2017.1422711.

71. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, et al. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1011-1017. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.2401
72. Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC, Soong WJ. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. *J Chin Med Assoc.* 2012 Nov;75(11):551-9. doi: 10.1016/j.jcma.2012.08.001.
73. Carvalho CG, Procianoy RS, Neto EC, et al. Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: Ventilator-Induced Lung Injury and Oxidative Stress. *J Immunol Res.* 2018 Apr 23;2018:6963754. doi: 10.1155/2018/6963754.
74. Ali M, Mallett L, Miller G. Refractory Pulmonary Interstitial Emphysema in Extreme Premature Newborn. *AJP Rep.* 2021 Mar;11(2):e61-e64. doi: 10.1055/s-0041-1727261. Epub 2021 May 27.
75. Rao J, Hochman MI, Miller GG. Localized persistent pulmonary interstitial emphysema. *J Pediatr Surg.* 2006 Jun;41(6):1191-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.071.
76. Verma RP, Chandra S, Niwas R, et al. Risk factors and clinical outcomes of pulmonary interstitial emphysema in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006 Mar;26(3):197-200. doi: 10.1038/sj.jp.7211456.
77. Nuñez-Ramiro A, Aguar M, Cernada M, et al. Oxygen needs during resuscitation and surfactant to achieve stabilisation were independent risks factors for pulmonary interstitial emphysema in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2018 Jan;107(1):28-32. doi: 10.1111/apa.14048.
78. Joshi A, Kumar M, Rebekah G, et al. Etiology, clinical profile and outcome of neonatal pneumothorax in tertiary care center in South India: 13 years experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Feb;35(3):520-524.
79. Ramesh Bhat Y, Ramdas V. Predisposing factors, incidence and mortality of pneumothorax in neonates. *Minerva Pediatr.* 2013 Aug;65(4):383-8.
80. Duong HH, Mirea L, Shah PS, et al. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(1):29-38. doi: 10.3233/NPM-1473813.

81. Aly H, Massaro A, Acun C, et al. Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(4): 402–406.
82. Al Matary A, Munshi HH, Abozaid S, et al. Characteristics of neonatal pneumothorax in Saudi Arabia: three years' experience. *Oman Med J.* 2017; 32(2):135–139.
83. Powers WF, Clemens JD. Prognostic implications of age at detection of air leak in very low birth weight infants requiring ventilatory support. *J Pediatr.* 1993; 123(4):611–617.
84. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, et al. Members of the MOSAIC Research Group. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. 2011. *Neonatology* 99(2):112–117
85. Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, et al. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 89(Suppl 1):2013;S69–S73.
86. Lui K, Lee SK, Kusuda S, et al., International Network for Evaluation of Outcomes (iNeo) of neonates Investigators. Trends in outcomes for neonates born very preterm and very low birth weight in 11 high-income countries. *J Pediatr* 2019;215:32-40.e14. doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.020.
87. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967 Feb 16; 276(7):357-68.
88. Workshop on bronchopulmonary dysplasia. Sponsored by the Division of Lung Diseases. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. *J Pediatr.* 1979;95(1-9):815-920. 5 Pt 2
89. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018 Jun;197:300-308. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
90. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Sep 15;200(6):751-759. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC.
91. Sahni M, Bhandari V. Recent advances in understanding and management of broncho pulmonary dysplasia. *F1000Res* 2020;9:F1000. doi:10.12688/f1000research.25338.1

92. .Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis *PYBMJ*. 2013 Oct 17; 347():f5980.
93. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology*. 2013;104(1):8-14. doi: 10.1159/000346460.
94. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, et al. The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *Lancet*. 2017;389:1649–1659.
95. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology*. 2011;99:112–117.
96. WHO Recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. 2022. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/11/17/default-calendar/launch-of-the-who-recommendations-for-care-of-the-preterm-or-low-birth-weight-infant>.
97. Periviable birth. *Obstetric Care Consensus No. 4. American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2016;127:e157–69.
98. Taleghani AA, Bhriguvanshi A, Kamath-Rayne BD, et al. Timing of Antenatal Steroid Administration and Effects on the Newborn Infant: A Retrospective Study. *Am J Perinatol*. 2022 Jul;39(10):1065-1073. doi: 10.1055/s-0040-1721495.
99. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, et al. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022 Jun 1;176(6):e220483. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0483.
100. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:291-326. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014.
101. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 18;10(10):CD001243. doi: 10.1002/14651858.CD001243.
102. Donaldsson S, Drevhammar T, Li Y, et al. CORSAD Trial Investigators. Comparison of Respiratory Support After Delivery in Infants Born Before 28 Weeks' Gestational Age: The CORSAD Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021 Sep 1;175(9):911-918. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1497.

103. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr.* (2005) 147:341–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.062.
104. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology.* 2013;104(1):8-14. doi: 10.1159/000346460.
105. Gulczyńska E, Szczapa T, Hożejowski R, et al. Fraction of Inspired Oxygen as a Predictor of CPAP Failure in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *Neonatology.* 2019;116(2):171-178. doi: 10.1159/000499674.
106. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Australian and New Zealand Neonatal Network. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016 Jul;138(1):e20153985. doi: 10.1542/peds.2015-3985.
107. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *J. Perinatol.* 2005;25:S40–S44. doi: 10.1038/sj.jp.7211320.
108. Szczapa J. Zalecenia dotyczące stosowania surfaktantu u noworodków. Standardy opieki medycznej and noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie IV. 2021;173-178.
109. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013;103((4)):252–8.
110. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, et al. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskr Laeger.* 154, 2136–2139;1992.
111. Dargaville PA, Kamlin COF, Orsini F, et al. OPTIMIST-A Trial Investigators. Effect of Minimally Invasive Surfactant Therapy vs Sham Treatment on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome: The OPTIMIST-A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Dec 28;326(24):2478-2487. doi: 10.1001/jama.2021.21892.
112. Kakkilaya V, Gautham KS. Should less invasive surfactant administration (LISA) become routine practice in US neonatal units? *Pediatr Res.* 2022 Aug 19:1–11. doi: 10.1038/s41390-022-02265-8.

113. Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169:723–730. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504.
114. Verder H, Bohlin K, Kamper J, et al. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2009 Sep;98(9):1400-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01413.
115. Szymański P, Kruczek P, Hożejowski R, et al. Modified lung ultrasound score predicts ventilation requirements in neonatal respiratory distress syndrome. *BMC Pediatr.* 2021 Jan 6;21(1):17. doi: 10.1186/s12887-020-02485-z.
116. Vardar G, Karadag N, Karatekin G. The Role of Lung Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Need of Surfactant Therapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol.* 2021 Dec;38(14):1547-1556. doi: 10.1055/s-0040-1714207.
117. Verder H, Heiring C, Clark H, et al. Rapid test for lung maturity, based on spectroscopy of gastric aspirate, predicted respiratory distress syndrome with high sensitivity. *Acta Paediatr.* 2017 Mar;106((3)):430–7.
118. Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr.* 2017 Dec;176(12):1587-1593. doi: 10.1007/s00431-017-3009-6.
119. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.* 2017 Jan 6;6(1):4. doi: 10.3390/jcm6010004..
120. Kim DH., Kim HS., Choi CW., et al. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2012;101:40–46. doi: 10.1159/000327891.