

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Wiesław Olechowski

**Pomiar podatności układu oddechowego u noworodków
po przebyciu niewydolności oddechowej w ocenie ryzyka
wystąpienia zaburzeń oddechowych w pierwszych
6 miesiącach życia**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Ryszard Lauterbach

Pracę wykonano w Szpitalu Wojewódzkim im. Św. Łukasza w Tarnowie
w Oddziale Noworodków z Pododdziałem Intensywnej Terapii i Patologii
Noworodka

Dyrektor Szpitala: Anna Czech

Kraków, 2007r.

*Mojej rodzinie
w podziękowaniu za wsparcie
i wyrozumiałość*

*Panu Profesorowi Ryszardowi Lauterbachowi serdecznie
dziękuję za zachętę, przychylność, przekazaną wiedzę oraz cenne
uwagi podczas pisania pracy.*

SPIS TREŚCI

<u>Wykaz używanych symboli i skrótów.....</u>	<u>5</u>
<u>1. Wstęp.....</u>	<u>7</u>
1.1. Przebieg rozwoju płuc.....	9
1.1.1. Fazy rozwoju płuc w okresie płodowym.....	9
1.1.2. Czynniki wpływające na rozwój płuc w okresie przedporodowym.....	10
1.1.3. Zmiany adaptacyjne podczas porodu.....	11
1.1.4. Pourodzeniowy rozwój płuc.....	13
1.2. Ocena stopnia dojrzałości płuc u noworodka.....	15
1.3. Czynniki wpływające na funkcję płuc u wcześniaków	15
1.3.1. Czynniki zaburzające przedporodowy rozwój płuc.....	16
1.3.2. Czynniki zaburzające pourodzeniowy rozwój płuc – interwencje terapeutyczne.....	19
1.4. Ocena mechaniki oddychania u noworodków.....	22
<u>2. Cel i założenia pracy</u>	<u>24</u>
<u>3. Materiał i metody.....</u>	<u>25</u>
3.1. Pacjenci.....	25
<u>4. Metody.....</u>	<u>27</u>
4.1. Zasady i metody pomiarów	27
4.2. Metody statystyczne.....	29
<u>5. Wyniki.....</u>	<u>30</u>
5.1. Założenia ogólne analizy statystycznej wyników.....	30
5.2. Porównanie wskaźnika Crs w grupach wiekowych.	31
5.3. Porównanie wpływu wybranych czynników pourodzeniowych na wartość wskaźnika Crs.	36
5.4. Analiza wpływu wyników Crs na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.....	40
5.5. Analiza wpływu wybranych czynników pourodzeniowych na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.....	45
<u>6. Dyskusja.....</u>	<u>48</u>
<u>7. Wnioski.....</u>	<u>56</u>
<u>8. Streszczenie.....</u>	<u>57</u>
<u>9. Piśmiennictwo.....</u>	<u>60</u>

WYKAZ UŻYWANYCH SYMBOLI I SKRÓTÓW

- AGA - odpowiedni do wieku płodowego
- ARDS - zespół ostrej niewydolności oddechowej
- BHR - nadreaktywność oskrzeli (bronchial hyperresponsiveness)
- BPD - dysplazja oskrzelowo-płucna
- CLD - przewlekła choroba płucna
- Crs - podatność układu oddechowego
- CSF (colony stimulating factor) - czynnik stymulujący powstawanie kolonii
- DNA - kwas dezoksyrybonukleinowy
- DPCC - fosfatydylocholina (lecytyna) dwupalmitoilowa
- ECMO - pozaustrojowe utlenowanie krwi przy pomocy oksygatora membranowego
- EGF - nabłonkowy czynnik wzrostu
- FiO₂ - zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej
- FIRS - ogólnoustrojowa reakcja zapalna płodu
- FRC czynnościowa pojemność zalegająca
- IL-1 - interleukina 1
- IL-6 - interleukina 6
- IL-8 - interleukina 8
- IMV – przerywana obowiązkowa wentylacja
- L/S - stosunek lecytyny do sfingomieliny
- MAP - średnie ciśnienie w drogach oddechowych
- mRNA – matrycowy kwas rybonukleinowy
- nCPAP – nosowe, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
- p - ciśnienie
- POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc
- POPC - nienasycona fosfatydylocholina palmitoilowa
- PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
- PaCO₂ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej
- PIP – szczytowe ciśnienie wdechowe
- TPTEF: TE – stosunek czasu szczytowego przepływu wydechowego do czasu wydechu
- RSV – wirus syncytium nabłonka oddechowego

Rrs – opór dróg oddechowych
SGA – za mały do wieku płodowego
SIRS – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej
SOT - metoda pojedynczej okluzji
Sp-A – białko surfaktantu A
Sp-B - białko surfaktantu B
Sp-C - białko surfaktantu C
Sp-D - białko surfaktantu D
Te – czas wydechu
TLC- całkowita pojemność płuc
TNF-alfa – czynnik martwicy nowotworu
TRH – neurohormon uwalniający TSH
TTN -. przejściowe tachypnoe noworodków
V – objętość
VT – objętość oddechowa
VLBW – bardzo niska urodzeniowa masa ciała
ZZO - zespół zaburzeń oddychania

1. WSTĘP

Schorzenia układu oddechowego, występujące w okresie noworodkowym i niemowlęcym, stanowią znaczącą przyczynę chorobowości oraz śmiertelności w tym okresie życia. Czynniki predysponującymi do zachorowania są m. in. wcześniactwo, mała urodzeniowa masa ciała, zakażenia wewnątrzłonowe, niedożywienie, niedokrwistość, cukrzyca u matki w okresie ciąży. Okres płodowy oraz noworodkowy jest krytycznym momentem rozwojowym, podczas którego może mieć początek wiele chorób ujawniających się podczas dzieciństwa oraz w wieku dorosłym. Liczne badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy występującymi prenatalnie czynnikami hamującymi wewnątrzmaciczny wzrost płodu, a zaburzeniami funkcji układu oddechowego w dzieciństwie [1,2]. Powyższe obserwacje pozwalają wnioskować, że te same czynniki które hamują rozwój płuc płodu, mogą prowadzić w rezultacie do trwałych zmian strukturalnych w tym narządzie. Znalazło to także potwierdzenie w badaniach Barkera [3], w których wykazano istotny związek pomiędzy małą urodzeniową masą ciała, a obniżeniem funkcji płuc w grupie ponad 5000 dorosłych mężczyzn. W innych badaniach epidemiologicznych m. in. Shaheen i wsp. [4,5] potwierdzili związek pomiędzy przebytymi infekcjami dróg oddechowych we wczesnym dzieciństwie, a późniejszym rozwojem zaburzeń obturacyjnych płuc, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) u ludzi dorosłych.

Dopóki płód przebywa w komfortowym środowisku wewnątrzmacicznym jego potrzeby są zaspokajane przez organizm matki. Po urodzeniu, stopień dojrzałości płuc warunkuje w zasadniczy sposób możliwość przeżycia noworodka i decyduje także o konieczności wspomagania czynności oddechowej. Przedwczesne przejście ze środowiska wewnątrzmacicznego do zawierającego wyższe stężenie tlenu środowiska zewnętrznego, często wymaga stosowania wsparcia oddechowego, co prowadzi do wystąpienia powikłań w postaci ostrych i przewlekłych chorób płuc. Późniejsza czynność płuc noworodka zależy zarówno od stopnia ich dojrzałości, powikłań okołoporodowych, ciężkości zaburzeń oddychania oraz rodzaju interwencji terapeutycznych[6,7,8].

W praktyce klinicznej dla oceny stanu noworodka leczonego z powodu niewydolności oddechowej analizuje się wiele parametrów, takich jak gazometria, pulsoksymetria, nastawy respiratora, czy badanie radiologiczne, które nie zawsze odzwierciedlają aktualny stan czynnościowy płuc. Uzupełnienie panelu badań o ocenę czynnościową płuc pozwala na uzyskanie bardziej obiektywnych danych dotyczących stanu leczonego pacjenta i wdrożenie możliwie optymalnego postępowania terapeutycznego. Zastosowanie badań czynnościowych oceniających mechanikę oddychania u noworodków może przyczynić się dodatkowo do lepszego rozpoznania indywidualnego ryzyka rozwoju zaburzeń oddechowych w dalszym okresie życia i podjęcia odpowiedniej terapii, a tym samym uzyskaniu poprawy w przebiegu choroby [9,10,11].

Postępy w leczeniu noworodków z niewydolnością oddechową, poprzez zastosowanie surfaktantu, nowych technik inwazyjnej i nieinwazyjnej wentylacji, tlenu azotu czy też ECMO, skutkują coraz większą przeżywalnością. U wielu z tych dzieci powodują jednak pojawienie się nowych problemów związanych z przewlekłą dysfunkcją dróg oddechowych [12]. Pomimo wypracowania klinicznych kryteriów rozpoznania tych schorzeń i schematów dotyczących zarówno profilaktyki oraz terapii, niektóre z nich jak np. dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD), stanowią nadal poważny problem medyczny [13]. Nie bez znaczenia są także skutki społeczne i ekonomiczne tych chorób zarówno z uwagi na wysokie koszty przewlekłego leczenia, jak i na występujący czasami poważny uszczerbek na zdrowiu uniemożliwiający normalne funkcjonowanie w społeczeństwie.

Niezależnie od predyspozycji wcześniaków „per se” do wystąpienia zaburzeń oddechowych w ich dalszym rozwoju, ocena mechaniki oddychania może przyczynić się do zastosowania działań prewencyjnych lub terapeutycznych prowadzących do poprawy funkcji układu oddechowego [14].

Okres okołoporodowy to jeden z najbardziej istotnych momentów w życiu człowieka, którego przebieg często decyduje o prawidłowym przebiegu życia pozalonowego. Zrozumienie etiologii zaburzeń oddechowych oraz ich leczenie musi opierać się na poznaniu fizjologicznych zjawisk związanych z procesem oddychania [15,16].

1.1. Przebieg rozwoju płuc

1.1.1. Fazy rozwoju płuc w okresie płodowym

Morfologiczny rozwój płuc składa się z następujących faz:

- Zarodkowej (embrionalnej) – trwającej od zapłodnienia do 5 tygodnia życia, w której rozpoczyna się formowanie zawiązków dróg oddechowych i płuc. Zawiązek płuc pojawia się w 4 tygodniu życia, licząc od zapłodnienia, jako brzuszne uwypuklenie cewy jelitowej. Dzieli się on na dwa „worki” płucne otoczone mezenchymą, z której rozwijają się chrząstki tchawicy i oskrzeli, tkanka łączna miąższu płuca, oraz naczynia krwionośne i limfatyczne.

- Gruczołowej (zwanej także pseudogruczołową) – w tej fazie, trwającej od 6 do 16-17 tygodnia ciąży, w której płuco przypomina gruczoł typu gronowego, rozpoczynają się podziały dychotomiczne pierwotnych oskrzeli, naczynia krwionośne są jeszcze rzadkie, a oddychanie niemożliwe. W 6 tygodniu widoczne są oskrzela główne i segmentowe, a w 7 tygodniu gałęzie tętnicy płucnej, które układają się wzdłuż dróg oddechowych. Wszystkie wady wrodzone dotyczące dróg oddechowych powstają przed 16 tygodniem ciąży.

- Kanalikowej – trwającej od 17 do 26 tygodnia ciąży, w której dochodzi do gwałtownego rozwoju dolnych dróg oddechowych i ekspansji naczyń płucnych, z tworzeniem się pierwotnych oskrzelików oddechowych, przewodów pęcherzykowych oraz pneumocytów typu I i typu II wraz z ciałkami lamellarnymi.

Pojawia się mięśniówka gładka oskrzeli i nabłonek oddechowy, który zarówno w oskrzelach jak i pęcherzykach płucnych powstaje z entodermy. W tej fazie powstają warunki dla ograniczonej wymiany gazowej w obrębie tworzących się woreczków końcowych, które oddzielone są od siebie grubą, pierwotną przegrodą zawierającą dużą ilość lipidów i glikogenu oraz otoczone są podwójnym systemem naczyń kapilarnych.

- Woreczkowej – od 27 tygodnia ciąży, podczas której zostają uformowane dolne drogi oddechowe i dojrzewają pęcherzyki płucne. Woreczki oddechowe powiększają się i tworzą nowe generacje zwane końcowymi. Poszerzanie się woreczków, wraz ze spłaszczaniem się wyścielających je komórek epitelium, powoduje zwiększanie się powierzchni wymiany gazowej.

Parenchyma stopniowo cieńsze powodując coraz ściślejszy kontakt naczyń kapilarnych z niedojrzałymi pęcherzykami płucnymi, powstającymi poprzez tworzenie się wtórnych przegród w obrębie woreczków końcowych. Fibroblasty produkują coraz więcej kolagenu i włókien elastycznych.

•Pęcherzykowej – W 36 tygodniu wieku ciążowego pojawiają się pierwsze dojrzałe pęcherzyki płucne, oddzielone cienką przegrodą zawierającą niewielką ilość glikogenu oraz otoczone pojedynczym splotem naczyń kapilarnych. Do 40 tygodnia ciąży ukształtowanie się pęcherzykowa powierzchnia wymiany gazowej, która liczy do 150 milionów pęcherzyków płucnych [6]. Do 3 roku życia, dopóki dojrzewają nowe pęcherzyki i cieńsze parenchyma, maleje stosunek ilościowy zrębu płuc do ich całkowitej objętości.

W tym czasie ustalona zostaje ostateczna budowa morfologiczna płuc, a dalszy ich rozwój przebiega poprzez proporcjonalny wzrost wszystkich elementów strukturalnych, aż do wieku dorosłego [6,16,17].

1.1.2. Czynniki wpływające na rozwój płuc w okresie przedporodowym

Dla prawidłowego przedurodzeniowego rozwoju płuc konieczne jest zapewnienie odpowiedniej przestrzeni w jamie macicy, właściwej produkcji płynu płucnego oraz owodniowego, a także stymulacji do wykonywania ruchów oddechowych istotnych dla właściwego wzrastania płuc [16].

Czynnikiem decydującym o zdolności pęcherzyków płucnych do utrzymania powietrzności jest surfaktant, produkowany przez pneumocyty II typu. Obecny początkowo w ciałkach lamellarnych poza światłem pęcherzyka, jest potem aktywnie (poprzez egzocytozę) do tego światła wydzielany.

W wodach płodowych jest wykrywany już w 24 tygodniu ciąży, jednak pełna zdolność wydzielnicza do światła pęcherzyków płucnych występuje około 36 -38 tygodnia.

Surfaktant pęcherzykowy zawiera 70 -80% fosfolipidów, około 10% białek oraz 10% tłuszczów obojętnych, głównie cholesterolu. Głównymi lipidami surfaktantu są: fosfatydylocholina, fosfatydyloinozytol oraz fosfatydyloglicerol. Fosfatydylocholina uzyskana z pęcherzyków płucnych występuje głównie w postaci dipalmitylofosfatydylocholiny i stanowi 60% masy surfaktantu oraz 80% ogółu fosfolipidów.

W 10% skład surfaktantu stanowią białka, głównie Sp-A, w mniejszym stopniu Sp-B, Sp-C i Sp-D. Białka Sp-A i Sp-D przypuszczalnie odgrywają ważną rolę w mechanizmach obronnych płuc przed czynnikami bakteryjnymi i wirusowymi, a równolegle, pomiędzy 20, a 24 tygodniem ciąży, wpływają na funkcję fosfolipidów, gdy zaczynają się pojawiać pneumocyty typu II wraz z ciałkami lamellarnymi. Białka Sp-B i Sp-C są wcześniej wykrywalne, jeszcze przed 19 tygodniem ciąży, zanim pojawią się dojrzałe pneumocyty II typu oraz fosfolipidy. Są one prawdopodobnie zaangażowane w regulację metabolizmu fosfolipidów, przyspieszając ich adsorpcję na powierzchni filmu wyścielającego pęcherzyki płucne, na granicy płyn-powietrze, w celu obniżenia napięcia powierzchniowego.

Obniżenie napięcia powierzchniowego w pęcherzykach płucnych przyczynia się istotnie do zmniejszenia pracy oddechowej. Podczas pierwszych oddechów znaczne ilości surfaktantu są uwalniane do światła pęcherzyków, a podczas kolejnych ruchów oddechowych jest on także przesuwany z pęcherzyków do dróg oddechowych.

Na dojrzewanie płuc i produkcję surfaktantu ma wpływ wiele czynników. Podczas drugiej połowy okresu ciążowego, na skutek zwiększenia ilości receptorów adrenergicznych w płucach płodu, dochodzi do wzrostu odpowiedzi na katecholaminy powodującej stymulację sekrecji surfaktantu. Czynnikiem prowadzącym do wzrostu gęstości receptorów adrenergicznych w płucach w tym okresie rozwojowym są glikokortykoidy, hormony tarczycy i estrogeny. Dojrzałość płuc przyspieszają także beta-mimetyki, hormon uwalniający tyreotropinę (TRH) oraz nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF). Negatywny wpływ na tym etapie rozwojowym wywołać mogą natomiast takie czynniki jak: małowodzie, niedotlenienie, insulina, beta-blokery i hipotermia, powodując zmniejszenie produkcji surfaktantu, a tym samym zwolnienie rozwoju i dojrzewania płuc [6,15,16,17,18].

1.1.3. Zmiany adaptacyjne podczas porodu

Przed porodem łożysko jest organem odpowiadającym za prawidłową wymianę gazową między matką, a płodem. Utrzymujący się wysoki opór naczyń płucnych oraz obecność drożnego przewodu tętniczego i otworu owalnego

kieruje krew z prawego serca do krążenia systemowego. W momencie porodu przecięcie sznura pępowinowego powoduje konieczność przejścia przez płuca czynności oddechowej w ciągu bardzo krótkiego czasu oraz ich przeobrażenie z narządu „wydzielniczego” w narząd „chłonny”.

Podczas życia wewnątrzmacicznego płuca płodu wypełnione są płynem, głównie pochodzącym z naczyń płucnych, którego objętość u dojrzałego płodu w momencie porodu wynosi około 40 – 60 ml. Płyn płucny ma korzystny wpływ na rozwój płuc w okresie wewnątrzmacicznym, a jego brak prowadzi do hipoplazji tego narządu.

Resorpcja płynu płucnego, głównie do okolic okołonaczyniowych wzdłuż głównych gałęzi tętnicy płucnej, ma miejsce podczas porodu i jest ważnym zjawiskiem ułatwiającym podjęcie samodzielnego oddychania. Przebieg tego procesu zależy od uwalniania endogennej adrenaliny i wazopresyny. Następnie wchłanianie przebiega w sposób bierny, wtórnie do różnicy ciśnienia onkotycznego pomiędzy przestrzenią powietrzną, śródmiąższową, a naczyniami krwionośnymi oraz czynnie na drodze aktywnego transportu sodu poza przestrzeń pęcherzykową. Podczas przechodzenia klatki piersiowej dziecka przez drogi rodne, płyn jest dodatkowo „wyciskany” z płuc. Wtedy to klatka piersiowa poddawana jest z zewnątrz ciśnieniu rzędu 100 – 200 cm H₂O. Po porodzie, przedostanie się powietrza do pęcherzyków płucnych usuwa resztki płynu, który jest wchłaniany do naczyń krwionośnych i limfatycznych. W warunkach fizjologicznych wypełniający płuca płyn zostaje w 90% wchłonięty do układu naczyń włosowatych oraz chłonnych płuc, zaś pozostałe 10% zostaje wydalone na zewnątrz [16,19].

Noworodki urodzone przedwcześnie jak i przy pomocy cięcia cesarskiego rozpoczynają swe życie pozamaciczne z nadmierną zawartością płynu w płucach. Po porodzie woda przemieszcza się szybko poza przestrzeń pęcherzykową do przestrzeni śródmiąższowej gromadząc się zarówno w przestrzeni okołonaczyniowej oraz szczelinach międzypłatowych.

Wzrost stężenia katecholamin we krwi naczyń płucnych stymuluje sekrecję surfaktantu i powoduje obniżenie napięcia powierzchniowego pęcherzyków płucnych, co zwiększa powierzchnię oddechową po urodzeniu. Upowietrznienie płuc prowadzi do otwarcia układu naczyń włosowatych i gwałtownego zmniejszenia oporu naczyniowego w ciągu kilku minut, na co w równym stopniu

ma wpływ zarówno mechaniczny efekt wentylacji, wzrost PaO₂ oraz obniżenie PaCO₂, a także metabolity cyklooksygenazy i endotelina.

W ciągu pierwszych tygodni życia krążenie płucne nie jest ostatecznie ustabilizowane. Ma to istotne znaczenie dla przebiegu tych chorób układu oddechowego, które prowadzą do niedotlenienia, kwasicy, zaburzeń metabolicznych i hormonalnych. Czynniki te powodują bowiem zwiększenie płucnego oporu naczyniowego i mogą też wywołać przeciek prawo-lewy krwi przez przetrwały przewód tętniczy oraz otwór owalny, a wskutek tego zmniejszenie przepływu krwi przez płuca i narastanie zaburzeń wymiany gazowej [15,17,20].

1.1.4. Pourodzeniowy rozwój płuc

Przebieg rozwoju płuc u dzieci po urodzeniu można porównać do okresu ich wzrastania i przydatny do tego celu może być opisany przez Karlberga [21] model matematyczny tego procesu.

W opisanym przez tego autora procesie wzrastania można wyróżnić trzy główne fazy:

(1) faza zależna od odżywienia organizmu, będąca okresem bardzo intensywnego wzrastania z równie szybko pojawiającym się zwolnieniem, trwająca do ukończenia 2 roku życia, przyrównywana do okresu „namnażania” się pęcherzyków płucnych,

(2) faza wzrostu zależna od wpływu hormonów, z prawie linearnym przebiegiem procesu wzrastania, trwająca do 10 roku życia, w której występuje dalsze namnażanie się pęcherzyków płucnych oraz towarzyszące powiększanie i wydłużanie się struktur płucnych, co wywołuje zmiany w zakresie czynności płuc proporcjonalne z osiągniętym wzrostem,

(3) faza dojrzewania płciowego charakteryzująca się akceleracją wzrastania, przechodzącą następnie w powolne plateau kończące się około 20 roku życia, której towarzyszy proces dalszego rozwoju płuc w trzech wymiarach, ale bez zwiększania się ilości pęcherzyków płucnych.

Wczesny pourodzeniowy rozwój płuc charakteryzuje się dalszym formowaniem się pęcherzyków, dojrzewaniem strukturalnym oraz produkcją i wydzielaniem przez płuca różnorodnych substancji. Wiek zakończenia procesu

alweolaryzacji jest kontrowersyjny. Obecnie uważa się, że początek alweolaryzacji przypada w 26 tygodniu wieku ciążowego, w którym stwierdza się tylko około 15 % elementów strukturalnych dojrzałych płuc. Większa część procesu formowania się nowych pęcherzyków płucnych zostaje osiągnięta po około 6 miesiącach i praktycznie ukończona w 2 -3 roku życia [22].

W późniejszym okresie dalszy ich rozwój przebiega w znacznie ograniczonym zakresie i głównie zachodzi przez zwiększenie wymiarów.

Wraz z wydłużaniem się oraz poszerzaniem dróg oddechowych, do 8 miesiąca życia trwa rozwój mięśniówki gładkiej na wszystkich poziomach. Po tym czasie warstwa mięśniowa obwodowych oskrzelików cieńsze i prawie zupełnie zanika w końcowych i oddechowych oskrzelikach.

Z powodu postępującego procesu alweolaryzacji przyrost objętości powietrznej płuc jest względnie większy niż rozwój dróg oddechowych, stąd zwany jest wzrostem nieizotropowym (nierównomiernym). Z uwagi na to, że przepływ laminarny gazów oddechowych jest odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia przekroju dróg oddechowych, zaś przepływ o charakterze turbulentnym do siódmej potęgi ich przekroju, już niewielkie zmiany wielkości dróg oddechowych mogą wywoływać istotne zmiany w przepływie gazów oddechowych [20,23].

Stopień kurczliwości mięśniówki gładkiej, konieczność przeciwdziałania siłom związanym z elementami chrzęstnymi i sprężystymi (elastic recoil) oraz geometria dróg oddechowych, zmieniają się wraz z wiekiem i mogą mieć wpływ na reaktywność oskrzeli. Pomimo istnienia różnic metodologicznych oceniających nadreaktywność oskrzeli (BHR) w grupie niemowląt i dzieci starszych, sugerowano ustępowanie tego objawu wraz z wiekiem dziecka. Znaczący wpływ na kształtowanie się tego stanu ma także wzrost wzajemnej zależności sił pomiędzy drogami oddechowymi, a miąższem płuc oraz zwiększenie wymiaru dróg oddechowych [24,25].

W badaniach eksperymentalnych na modelu zwierzęcym wykazano, że istotne znaczenie odgrywa też malejąca wraz z wiekiem liczba cholinergicznych receptorów muskarynowych oraz obniżenie się ich powinowactwa do muskarynowych agonistów, a także wzrost aktywności acetylocholinesterazy. Ma to wpływ na ilość uwalnianej acetylocholiny, będącej najważniejszym neurotransmiterem układu przywspółczulnego w drogach oddechowych,

a wiążącym się bezpośrednio z indukowaniem kurczliwości mięśniówki gładkiej oraz produkcją śluzu [26].

1.2. Ocena stopnia dojrzałości płuc u noworodka

Częstość występowania niewydolności oddechowej jest związana z dojrzałością płuc i jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego. Dojrzałość ta oceniana jest głównie na podstawie pośrednich dowodów obecności surfaktantu takich jak badanie zawartości fosfolipidów w wodach płodowych, popłuczynach oskrzelowych lub treści oddechowej. Wraz ze wzrostem stopnia dojrzałości płuc wzrasta w pęcherzykach zawartość fosfatydylocholiny (lecytyny) dwupalmitoilowej (DPCC) i fosfatydyloglicerolu, a maleje nienasyconej fosfatydylocholiny palmitoilowej (POPC). Określenie stosunku lecytyny do sfingomieliny (L/S) w płynie owodniowym stosowane jest do oceny stopnia dojrzałości płuc płodu i dostarcza informacji o ryzyku rozwoju zespołu zaburzeń oddychania (ZZO). Wynik L/S równy 2 lub wyższy, w 95% przypadków oznacza odpowiednią dojrzałość płuc. Wartość L/S poniżej 1,5 w 80% koreluje z rozwinięciem się ZZO.

Spośród innych testów znajduje także zastosowanie określenie stosunku lecytyny dwupalmitoilowej (DPPC) do jednopalmitoilowej (POPC), gdzie wartość poniżej 3 sugeruje zwiększone ryzyko wystąpienia ZZO. Ponadto, stwierdzenie niskiej zawartości białek surfaktantu Sp-B i Sp-C, poniżej 0,02ug w mililitrze płynu owodniowego, koreluje w 100% z rozwojem ZZO [6,15].

1.3. Czynniki wpływające na funkcję płuc u wcześniaków

Wzrost i rozwój płuc przebiega według określonego schematu. W rezultacie zadziałanie niekorzystnych czynników na środowisko wewnątrzmaciczne płodu przed 16 tygodniem wieku ciążowego będzie raczej wpływało na liczbę przewodzących dróg oddechowych, podczas gdy później spowoduje zmniejszenie ich wielkości. Podobnie ostateczna liczba pęcherzyków płucnych może ulec zmniejszeniu jeżeli szkodliwe czynniki zadziałają w okresie pomiędzy fazą kanalikową, a końcem procesu alweolaryzacji, co nie wpływa już jednak na stan ilościowy dróg oddechowych lecz na ich wielkość. Zaburzenia czynności płuc oraz stopień ich ciężkości

zależęć bęą od aktualnego etapu rozwoju płuc oraz rodzaju interwencji przed i poporodowych.

Spowodowane porodem przedwczesnym zaburzenia oddychania związane sę takę z zahamowaniem rozwoju mięszu płucnego bęącego w krytycznym okresie alveolaryzacji i występującego równoleęle rozwoju naczyń płucnych.

W konsekwencji tego stanu płuca zawierają mniejszą ilość morfologicznie większych pęcherzyków wraz z zaburzonym, przebiegającym według nieprawidłowego schematu rozwojem naczyń płucnych. O ile zredukowana ilość pęcherzyków i kapilar płucnych wyrażać się będzie prawidłowym ich stosunkiem, o tyle znacząca utrata ilości pęcherzyków płucnych może nie zostać nadrobiona w późniejszym okresie rozwojowym. Im wcześniej zostanie przerwany rozwój płuc, tym większy stopień hipoplazji pęcherzyków będzie konsekwencją tej sytuacji [16,27].

Towarzyszące temu stanowi zaburzenie funkcji surfaktantu, wyrażające się zmniejszeniem ilości białek w stosunku do lipidów, czyni go bardziej wrażliwym na hamujący jego czynność wpływ białek osocza. Metabolizm surfaktantu u wcześniaków charakteryzuje się ponadto wolną sekrecją, a także zmniejszonym katabolizmem oraz możliwością ponownego wykorzystania komponentów białkowych i fosfolipidowych[12,28,29].

1.3.1. Czynniki zaburzające przedporodowy rozwój płuc

Rozwój płuc płodu może zostać zaburzony w efekcie zadziałania na środowisko wewnątrzmaciczne szkodliwych czynników fizycznych, metabolicznych, endokrynych oraz zapalnych. W przypadku powstania wrodzonej przepukliny przeponowej we wczesnym etapie formowania się dróg oddechowych dochodzi do zahamowania podziałów oskrzeli, zaś gdy problem ten ujawni się w okresie późniejszym to doprowadzi do zmniejszenia ich wielkości.

Do najczęstszych czynników mogących wywołać zarówno poród przedwczesny jak i zahamowanie wzrostu płodu i jego płuc zaliczamy przede wszystkim zaburzenie odżywienia płodu, jego niedotlenienie, podwyższenie poziomu krążącego kortyzolu oraz infekcje wewnątrzmaciczne.

Hipoksemia oraz hipoglikemia płodu mogą prowadzić do zmniejszenia objętości płynu owodniowego na skutek obniżenia produkcji moczu oraz obniżenia sekrecji płynu płucnego. Ponadto w czasie ostrej hipoksemii i hipoglikemii dochodzi do zahamowania aktywności oddechowej płodu, czego z kolei nie obserwujemy w sytuacji przewlekłego zadziałania tych czynników.

Hipoksemia hamuje wzrost płodu, lecz powoduje wzrost poziomu krążącego kortyzolu przez co może wpływać na czas trwania ciąży oraz rozwój narządów wewnętrznych płodu, ale także w niektórych sytuacjach na przyspieszenie dojrzałości płuc i zwiększenie produkcji surfaktantu [29,30,31,32].

Niedożywienie płodu może prowadzić do zmian degeneracyjnych płuc, co wykazały prace opisujące związek między niedożywieniem matki we wczesnym okresie ciąży, a wystąpieniem chorób obturacyjnych w wieku dorosłym. Poza tym ważną rolę w rozwoju płuc odgrywają lipidy zawarte w diecie, konieczne dla prawidłowej syntezy surfaktantu i antyoksydantów, a także witamina A oraz selen.

Na podstawie badań przeprowadzonych w grupie noworodków za małych w stosunku do wieku płodowego stwierdzono, iż wpływ niedożywienia może skutkować m. in. :

- redukcją masy płuc,
- spadkiem ilości płucnego DNA oraz poziomu białek,
- zmniejszeniem ilości płucnego surfaktantu i jego aktywności powierzchniowej,
- zahamowaniem dojrzewania pneumocytów II typu,
- zaburzeniem formowania się pęcherzyków płucnych,
- zmniejszeniem powierzchni wymiany gazowej,
- niedojrzałością i pogrubieniem bariery pęcherzykowo-włośniczkowej,
- zmniejszeniem ilości elastyny zrębu płuc,
- zmniejszeniem ilości kwaśnej fosfatazy w makrofagach pęcherzyków płucnych [29,33].

Rodzinne występowanie astmy może także odgrywać ważną rolę w rozwoju dróg oddechowych u płodu. Badania przeprowadzone wśród bliźniąt oraz rodzin ryzyka wyraźnie wskazały, że nawet do 75% występowania różnych

fenotypów astmy jest uwarunkowane predyspozycjami genetycznymi. Wzrasta również zainteresowanie badaczy możliwością prenatalnego uczulenia płodu nie tylko alergenami pokarmowymi, ale także aeroalergenami [32,34].

Bardzo istotnym czynnikiem ograniczającym rozwój płuc płodu jest nikotynizm u matki w okresie ciąży [35,36].

Także przeprowadzenie amniocentezy, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży i związane z tym ryzyko zmniejszenia ilości płynu owodniowego, może powodować niekorzystny wpływ na dalszy rozwój układu oddechowego [37].

Wystąpienie porodu przed 37 tygodniem ciąży wiąże się w 45% z istnieniem infekcji wewnątrzmacicznej. Im większy stopień niedojrzałości noworodka tym częściej stwierdzany jest związek porodu przedwczesnego z wystąpieniem infekcji u matki. Flora bakteryjna obecna w drogach rodnych i błonach płodowych stymuluje produkcję interleukiny IL-1, TNF-alfa, chemokin, CSF (colony stimulating factor) oraz prostaglandyn do indukcji porodu przedwczesnego [38,39]

Stwierdzenie infekcji wewnątrzmacicznej zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji zapalnej w płucach płodu. Potwierdzeniem tego faktu są badania, w których wykazywano podwyższony poziom prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, IL-8 i TNFalfa) w popłuczynach z dróg oddechowych u wcześniaków [40]. Wzrasta także ilość neutrofilów oraz ich aktywność chemotaktyczna.

Konsekwencją reakcji zapalnej jest wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych powodujący przeciek białek do wnętrza pęcherzyków płucnych, co wpływa niekorzystnie na funkcję surfaktantu.

Z drugiej strony wiadomo, że infekcja wewnątrzmaciczna może przyspieszać dojrzewanie płuc płodu i zmniejszać stopień ciężkości zespołu zaburzeń oddychania oraz poprawiać funkcję płuc [41,42].

Istnieje wyraźna zależność pomiędzy podwyższonym poziomem IL-1alfa, a wzrostem podatności płuc oraz ilością fosfolipidów i białka Sp-B u noworodków [43].

Wykazano także związek pomiędzy prenatalną ekspozycją na czynniki prozapalne, a późniejszą progresją w kierunku rozwoju przewlekłej choroby płucnej (CLD) u wcześniaków [44].

W badaniach „in vitro” wykazano wpływ wielu hormonów i czynników wzrostowych na dojrzewanie płuc. Jednakże znaczącą klinicznie skuteczność

„in vivo” wykazano tylko w przypadku prenatalnego zastosowania glikokortykosterydów. Sterydoterapia prenatalna u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym powoduje przyspieszenie dojrzałości płuc i obniżenie ryzyka wystąpienia ZZO, poprzez stymulację procesu różnicowania się pneumocytów II typu oraz zwiększenie zawartości surfaktantu w obecnych w nich ciałkach lamellarnych. Wykazano także regulacyjny, na poziomie transkrypcyjnym, wpływ sterydów na syntezę białek Sp-A, Sp-B i Sp-C [45,46]. Jest to jednak efekt przejściowy ponieważ stężenie mRNA po kilku dniach wraca do poziomu wyjściowego. Glikokortykosterydy powodują także wzrost ekspresji podjednostki alfa kanału sodowego nabłonka oddechowego, przyspieszając w ten sposób absorpcję płynu płucnego w czasie porodu [47]. Dalszy korzystny wpływ terapii sterydowej wyraża się poprawą pourodzeniowej mechaniki oddychania, co spowodowane jest zmniejszeniem grubości ściany pęcherzyków płucnych oraz wzrostem objętości oddechowej.

Jednym z niepożądanych działań sterydów jest ich hamujący wpływ na tworzenie się nowych przegród międzypęcherzykowych. Jest on prawdopodobnie spowodowany redukcją DNA i syntezy białek, co skutkuje tendencją do rozdęcia płuc oraz powstawaniem mniejszej ilości, lecz o znacznie zwiększonej średnicy pęcherzyków płucnych[46].

1.3.2. Czynniki zaburzające pourodzeniowy rozwój płuc – interwencje terapeutyczne

Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji z powodu niewydolności oddechowej, z jednej strony jest działaniem ratującym życie, równocześnie jednak może prowadzić także do uszkodzenia płuc w sytuacji gdy są one wentylowane zbyt dużą objętością oddechową. Niedojrzałe płuca są szczególnie podatne na uszkodzenie spowodowane wentylacją nadmierną objętością, gdyż pomiędzy czynnościową pojemnością zalegającą (FRC), a całkowitą pojemnością płuc (TLC) dostępne jest tylko 10-20 ml/kg objętości gazów oddechowych, zapewniające bezpieczne prowadzenie wentylacji płuc.

W wyniku zarówno miejscowego jak i uogólnionego rozdęcia dochodzi do uszkodzenia końcowych przestrzeni powietrznych oraz rozedmy śródmiąższowej. Wywołuje to migrację leukocytów (granulocyty, makrofagi) do

tkanki śródmiąższowej i indukuje kaskadę zapalną prowadzącą do zwiększenia przepuszczalności bariery pęcherzykowo-włośniczkowej oraz obrzęku płuc. W efekcie nadmiernego ich rozdęcia dalsza wentylacja, nawet małymi objętościami, wywołuje akumulację oraz aktywację obwodowych leukocytów w płucach, wskutek cyklicznego otwierania i zapadania się końcowych jednostek oddechowych,. Mechaniczna wentylacja wydaje się nie tylko uszkadzać proces alweolaryzacji, lecz także produkcję surfaktantu prowadząc do zmniejszenia ilości nasyconej fosfatydylocholiny. Już po kilku sztucznych oddechach nadmierną objętością może dochodzić do zmniejszenia sekrecji produkowanej de-novo nasyconej fosfatydylocholiny oraz nasilenia jej katabolizmu [48,49].

Strategia leczenia wentylacją mechaniczną powinna więc polegać na zapobieganiu stymulacji procesu zapalnego, poprzez zminimalizowanie ciśnieniowego i objętościowego uszkodzenia płuc, zarówno podczas resuscytacji jak i respiratoroterapii, stopniowym rozprężeniu niedodmowych jednostek oddechowych oraz utrzymaniu ich w stanie „otwarcia”, a także minimalizacji stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej [50].

Terapia surfaktantem ma decydujący wpływ na ustabilizowanie objętości oddechowej, co przekłada się na poprawę mechaniki oddychania oraz poprawę wymiany gazowej. Powoduje ona 30-40% redukcję śmiertelności wcześniaków z powodu zespołu zaburzeń oddychania (ZZO). Do poprawy utlenowania dochodzi zarówno wskutek zwiększenia powierzchni wymiany gazowej jak i zwiększenia i ustabilizowania czynnościowej pojemności zalegającej. Pośrednim efektem tych przemian jest poprawa pęcherzykowo-tętnicznej różnicy prężności tlenu, obniżenie średniego ciśnienia w drogach oddechowych (MAP) oraz wzrost podatności płuc [6,12]

Dzięki stabilizacji objętości oddechowej, surfaktant może łagodzić odczyn zapalny w płucach. Stwierdzono ponadto, że po podaniu surfaktantu obniżeniu ulega poziom produkowanych w makrofagach, a stymulowanych przez endotoksyny bakteryjne, prozapalnych cytokin IL-1, IL-6 i TNFalfa [50]. W badaniach eksperymentalnych u płodów króliczych wykazano także hamujący wpływ surfaktantu na wzrost bakterii w przebiegu indukowanej przez streptokoki grupy B reakcji zapalnej oraz zmniejszenie produkcji nadtlenu przez leukocyty [52].

Z drugiej strony po podaniu surfaktantu może dojść do nadmiernego rozdęcia niektórych obszarów płuc, jeżeli wraz z szybko poprawiającą się podatnością płuc nie skorygujemy parametrów wentylacji, a zwłaszcza wartości szczytowego ciśnienia wdechowego [49,51].

Wskazaniem do stosowania po urodzeniu glikokortykosterydów było do niedawna przede wszystkim zapobieganie lub leczenie przewlekłej choroby płucnej (CLD) poprzez zmniejszanie odczynu zapalnego i uszkodzeń płuc związanych z wentylacją oraz tlenoterapią. Działając przeciwzapalnie, sterydy wpływają na poprawę czynności płuc, co ułatwia ekstubację oraz pozwala na skrócenie czasu sztucznej wentylacji. W przypadku leczenia CLD, definiowanej jako konieczność suplementacji tlenu w 36 tygodniu wieku ciążowego, obserwowano jednak słabsze efekty działania sterydów.

Postnatalna sterydoterapia powoduje jednak odległe powikłania związane z zaburzeniem rozwoju neurologicznego, a ponadto w badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano jej hamujący wpływ na proces alweolaryzacji i rozwój naczyń płucnych [53,54,55].

W związku z tymi doniesieniami wg Cochrane Reviews, lecznicze zastosowanie sterydoterapii powinno ograniczać się do sytuacji w których występują trudności w odzwyczajaniu noworodka od sztucznej wentylacji [56].

Zastosowanie wziewnych sterydów, zmniejszających odczyn zapalny i obrzęk dróg oddechowych, może potencjalnie hamować rozwój nadreaktywności oskrzeli (BHR - bronchial hyperresponsiveness). Jednak zależność między zapaleniem, a dalszym rozwojem BHR jest nadal niejasna [57]. Diuretyki znajdują zastosowanie w leczeniu ZZO poprzez działanie zmniejszające obrzęk śródmiąższowy i okołoskrzelowy, przez co teoretycznie poprawiają czynność płuc i w konsekwencji pozwalają na zmniejszenie parametrów wentylacji [58]. Bronchodilatory mogą wpływać odwracalnie na spowodowane skurczem zwężenie oskrzeli i przyczyniać się do bezpośredniego zmniejszenia oporu w drogach oddechowych.

Należy podkreślić konieczność dostarczenia odpowiedniej ilości kalorii i witamin niezbędnych do procesu wzrastania, co stymuluje rozwój układu oddechowego i przyczynia się do obniżenia oporu dróg oddechowych, zwiększenia objętości oddechowej oraz poprawy odpowiedzi na leczenie wziewnymi bronchodilatatorami i kortykosterydami.

1.4. Ocena mechaniki oddychania u noworodków

W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w zastosowaniu badań czynnościowych układu oddechowego w grupie najmłodszych dzieci, co przyczyniło się do lepszego zrozumienia fizjologii oddychania oraz mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój płuc w tej grupie wiekowej. Z uwagi na niemożność wykorzystania w tym okresie życia technik pomiarowych stosowanych u dorosłych (np. : spirometria), które wymagają współpracy ze strony pacjenta, zastosowanie metody pozwalającej na dokonanie pomiaru podczas naturalnego oddychania jest interesującą alternatywą umożliwiającą ocenę czynnościową układu oddechowego u noworodków [10,59].

Jedną z tych technik jest pomiar statycznej podatności układu oddechowego na drodze krótkotrwałego przerywania przepływu, zwany metodą pojedynczej okluzji (SOT). Polega ona na automatycznym wywołaniu okluzji na szczycie wdechu, zarówno u noworodków oddychających spontanicznie oraz u dzieci sztucznie wentylowanych, z następową analizą wielkości przepływu, ciśnienia i objętości dla pojedynczego oddechu [11,60]

Stosunek zmiany objętości płuc do wartości wywołującego ją ciśnienia nazywa się podatnością układu oddechowego (C_{rs}). Podatność mierzona podczas normalnego cyklu oddychania nazywa się dynamiczną. Ten sposób przeprowadzenia pomiaru wymaga jednak określenia wartości ciśnienia opłucnowego w sposób pośredni, poprzez pomiar ciśnienia w dolnej części przełyku przy pomocy umieszczonego tam balonika. Ze względu na złą tolerancję tej procedury oraz zmienność pomiaru zależną zarówno od częstotliwości oddychania, głębokości oddechów i pozycji balonika, lepszym parametrem w tej grupie wiekowej jest określenie statycznej podatności układu oddechowego.

Zastosowanie metody okluzji do pomiaru podatności układu oddechowego u noworodków jest możliwe dzięki obecności wdechowego odruchu Heringa-Breuer'a, indukowanego krótkotrwałym przerwaniem przepływu pod koniec fazy wdechowej. Po tej trwającej od 0,5 - 0,8 sekundy okluzji dróg oddechowych dochodzi do zwiótczenia mięśni oddechowych i biernego wydechu. Pomiar ciśnienia i przepływu dokonywany jest w przedziale 0-30 ms licząc od otwarcia zamykacza. Ciśnienie mierzone na poziomie ust, podczas takiego zwiótczenia,

zwane „ciśnieniem skoku sprężystego”, odpowiada wartości ciśnienia pęcherzykowego [60,61,62,63].

Pomiar własności fizycznych układu oddechowego u noworodków i niemowląt może dostarczyć cennych informacji, zarówno w przypadku stosowania interwencji terapeutycznych, a także może mieć znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka wystąpienia przewlekłych chorób układu oddechowego w późniejszym okresie życia. Wielu badaczy oceniało przydatność kliniczną biernych metod pomiaru podatności układu oddechowego, możliwych do zastosowania u noworodków i niemowląt podczas spokojnego oddychania, do oceny skuteczności procesu leczniczego jak i ryzyka wystąpienia powikłań [9,64,65].

Jednymi z pierwszych, którzy zastosowali metodę SOT dla oceny podatności układu oddechowego byli Olinsky i wsp. [10]. Następnie Le Souef i Mortola [11,66], udoskonalili tę metodę i wykorzystali ją także do pomiaru oporu (Rrs) i stałej czasowej układu oddechowego.

Z kolei Hanrahan i wsp. [66], Dreizzen E i wsp. [68] oraz Migdał M i wsp. [69] wykazali w swych pracach możliwość wykonywania pomiaru Crs zarówno u zdrowych jak i wentylowanych noworodków. W opublikowanych w 2005 roku badaniach określających wykonalność i zmienność pomiaru mechaniki oddychania metodą SOT podczas fizjologicznego snu, Katier N. i wsp. [70] w grupie 450 noworodków pozytywnie ocenili wartość tej metody w praktyce klinicznej. Jej nieinwazyjność umożliwia powtarzanie pomiarów w krótkim okresie czasu np. celem oceny dynamiki zmian adaptacyjnych zachodzących w układzie oddechowym we wczesnym okresie po urodzeniu, co wykazałem we własnym badaniu przeprowadzonym w grupie 30 zdrowych noworodków [71].

Niezależnie od trudności technicznych związanych z pomiarem Crs, informacje dotyczące tej wartości odgrywają istotną rolę w zrozumieniu i właściwej ocenie wielu problemów klinicznych oraz toczących się procesów chorobowych. Ocena pomiarów Crs, w badaniach własnych u noworodka leczonego z powodu zespołu aspiracji smółki, wykazała przydatność tego parametru dla oceny dynamiki choroby oraz skuteczności zastosowanego leczenia [72].

2. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Celem pracy było przeprowadzenie pomiarów podatności układu oddechowego u noworodków po leczeniu niewydolności oddechowej oraz zbadanie przydatności tego parametru w ocenie ryzyka wystąpienia zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.

W publikowanych dotychczas prospektywnych badaniach wykazywano przydatność pomiarów mechaniki oddychania u noworodków i niemowląt w ocenie ryzyka wystąpienia chorób dolnych dróg oddechowych, jednak z uwagi na zastosowanie różnorodnych technik pomiarowych rezultaty tych badań u noworodków nie są jednoznaczne.

Zakładając, że wcześniaki per se predysponowane są do występowania zaburzeń oddechowych w późniejszym okresie rozwojowym, pourodzeniowa ocena podatności układu oddechowego mogłaby dostarczyć dodatkowych informacji o stanie czynnościowym płuc, celem szybszej identyfikacji noworodków o podwyższonym ryzyku wystąpienia zaburzeń oddechowych już w pierwszym półroczu życia.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Pacjenci

Badaniem zostało objętych 126 noworodków. Wśród nich były 74 wcześniaki urodzone pomiędzy 28, a 36 tyg. ciąży oraz 19 noworodków donoszonych, które hospitalizowano z powodu niewydolności oddychania w Oddziale Noworodków z Pododdziałem Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Szpitala Wojewódzkiego im. Św. Łukasza w Tarnowie.

W grupie wcześniaków, 57 dzieci było leczonych z powodu zespołu zaburzeń oddychania (ZZO), w 12 przypadkach powikłanego zapaleniem płuc, a u 3 dzieci wystąpieniem odmy opłucnowej. Pozostałe 17 wcześniaków wymagało leczenia z powodu przejściowego tachypnoe noworodków (TTN).

W grupie noworodków donoszonych, 19 dzieci było leczonych z powodu wrodzonego zapalenia płuc z objawami niewydolności oddechowej, w tym u 3 dzieci było ono spowodowane aspiracją smółki.

Grupę kontrolną stanowiły 33 zdrowe donoszone noworodki.

W zależności od dojrzałości określonej w tygodniach ciąży badane dzieci zostały podzielone na 7 grup:

- grupa 1: 10 noworodków urodzonych pomiędzy 28 -29 tygodniem ciąży,
- grupa 2: 15 noworodków urodzonych pomiędzy 30 - 31 tygodniem ciąży,
- grupa 3: 19 noworodków urodzonych pomiędzy 32 -33 tygodniem ciąży,
- grupa 4: 21 noworodków urodzonych pomiędzy 34 -35 tygodniem ciąży,
- grupa 5: 9 noworodków urodzonych pomiędzy 36- 37 tygodniem ciąży,
- grupa 6: 19 noworodków donoszonych po przebyciu wrodzonego zapalenia płuc,
- grupa 7 (kontrolna): 33 zdrowych donoszonych noworodków.

Badanie podatności układu oddechowego u chorych noworodków wykonywano po ustąpieniu zaburzeń oddychania, przed planowym wypisem noworodka z oddziału. W grupie kontrolnej zdrowych dzieci, pomiarów Crs dokonano w 2 i 3 dobie życia. Następnie przez okres 6 miesięcy prowadzono obserwację stanu zdrowia w poradni neonatologicznej. U większości pacjentów ocenę taką przeprowadzono w oparciu o wywiad i badanie fizykalne, ze szczególnym uwzględnieniem wystąpienia ostrych i przewlekłych chorób

dolnych dróg oddechowych wymagających bądź leczenia ambulatoryjnego bądź też hospitalizacji. Informacje o zdrowych donoszonych noworodkach, stanowiących grupę kontrolną, uzyskiwano od rodziców drogą telefoniczną.

4. METODY

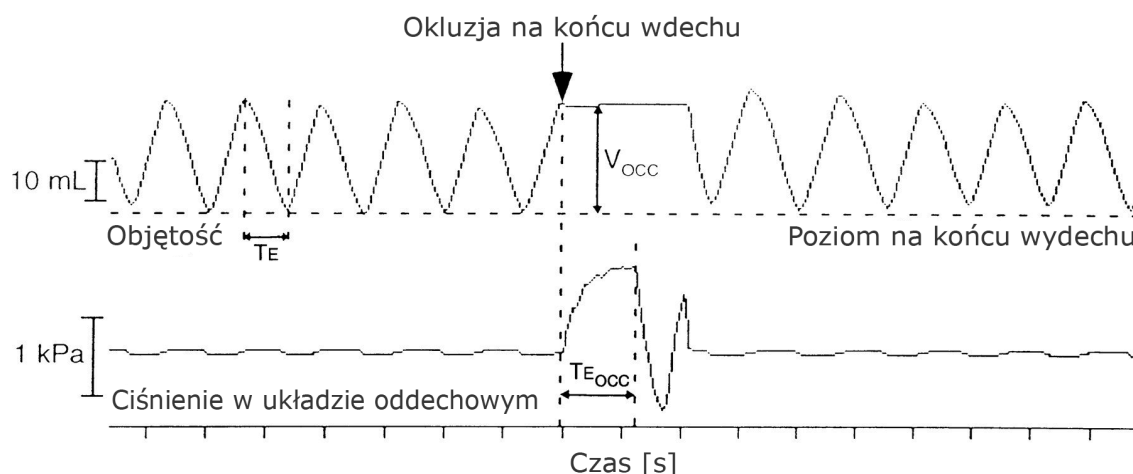
4.1. Zasady i metody pomiarów

Badanie przeprowadzono aparatem Lungtest 1000 Baby Compliance firmy MES, wyposażonym w głowicę pneumatograficzną MES DV3 o przestrzeni martwej 3,4 ml i bardzo małej rezystancji. Moduł pomiarowy został skonstruowany w oparciu o opracowanie Klass van der Plas i Piet Vooren z Uniwersyteckiego Szpitala w Leiden w Holandii. Kalibrację parametru objętości przeprowadzano przy pomocy precyzyjnej strzykawki o pojemności 50 ml. Pomiaru podatności układu oddechowego (Crs) dokonywano w oparciu o zalecenia opracowane dla potrzeb European Respiratory Society oraz American Thoracic Society (ERS / ATS), „Task Force on Standards for Infant Function Testing”. [60]

Oprogramowanie systemu pomiarowego umożliwiło wykonanie wzorca oddechowego oraz zmierzenia wartości Crs z programowanym czasem zamknięcia zamykacza i czasem odstępu pomiędzy kolejnymi okluzjami.

Objętość oddechowa kalkulowana jest na podstawie pomiarów poprzedzających wystąpienie okluzji, w czasie pomiędzy poziomem końca wydechu, a uzyskaniem plateau ciśnienia podczas zamknięcia zamykacza.

Iloraz objętości oddechowej do ciśnienia odpowiada wartości statycznej podatności układu oddechowego ($Crs = V/P$). System akceptuje do obliczeń pomiary zawarte w pierwszych 2/3 wydechu (Rys. 1).



Rys. 1. Pomiar Crs metodą pojedynczej okluzji.

Podczas badania dziecko przebywało w pozycji na plecach z lekko odchyloną głową i uniesionymi barkami. Badanie przeprowadzano w około godzinę po karmieniu podczas spokojnego snu. Do twarzy dziecka przykładano przezroczystą maseczkę, obejmującą nos i usta, posiadającą silikonowy mankiet uszczelniający, wypełniony powietrzem w celu uzyskania dokładnego i szczelnego przylegania. Maseczka połączona była z głowicą pneumatograficzną o bardzo małej rezystancji oraz precyzyjnym zamykaczem. Przed rozpoczęciem badania wprowadzono aktualne dane dotyczące ciśnienia atmosferycznego, wilgotności i temperatury otoczenia oraz dokonywano zerowania systemu pomiarowego. Po zaadaptowaniu się dziecka oraz ustabilizowaniu toru oddechowego, tj. wystąpieniu co najmniej 10 spokojnych, równomiernych oddechów, aparat rozpoczął pomiary. Zamykacz uruchamiany był automatycznie po każdym 7 spokojnych oddechach. Zakończenie badania następowało po zarejestrowaniu pięciu kolejnych wyników Crs, których wartość nie przekraczała 30% maksymalnego odchylenia od średniej. Do obliczenia średniej wartości Crs wymagane były trzy technicznie akceptowane okluzje podczas których uzyskano plateau ciśnienia przez okres co najmniej 100 ms, świadczące o wywołaniu zwiótczenia mięśni oddechowych. Podczas całego badania na monitorze obserwowano zapis krzywej przepływu w funkcji czasu i objętości, spirogram oraz trend kolejnych pomiarów Crs.

Po zakończeniu testu uzyskiwano zapis wartości zmierzonych w formie tabelarycznej (Tabela I). Czas badania, od momentu zaadaptowania się dziecka wynosił ok. 2-3 minut.

Oprócz właściwego przygotowania pacjenta do badania, uzyskania adaptacji do maseczki oraz szczelności jej przylegania, istotne było zarejestrowanie regularnego, reprezentatywnego dla tego dziecka wzorca oddechowego, bez tendencji do zmiany częstotliwości oraz objętości oddechów. Cykl pomiarowy przeprowadzano dwukrotnie z zastosowaniem 5 minutowej przerwy.

Tabela I: Opis parametrów badania metodą pojedynczej okluzji:

Cr_s [ml/kPa]	podatność mierzona metodą okluzji w czasie wdechu
VT [l]	objętość pojedynczego oddechu
T_i [s]	czas wdechu
T_e [s]	czas wydechu
T_{tot} [s]	całkowity czas cyklu oddechowego wdech-wydech
T_i/T_{tot} [%]	stosunek czasu wdechu do czasu cyklu oddechowego
P_{occ} [Kpa]	ciśnienie w czasie okluzji
V_{occ} [ml]	objętość w czasie okluzji

Wartości objętościowe podawane były po przeliczeniu na warunki BTPS.

4.2. Metody statystyczne

W analizie statystycznej uzyskanych wyników badań zastosowano następujące metody:

1. testy nieparametryczne do badania rozkładu zmiennej Cr_s,
2. elementy testu parametrycznego ANOVA do dyskusji nad wpływem dojrzałości na poziom wartości Cr_s,
3. model regresji wielorakiej do oceny, które czynniki (takie jak m. in. : czas tlenoterapii, czas sztucznej wentylacji, maksymalny indeks oksygenacji) mają wpływ na poziom wartości Cr_s,
4. model regresji logistycznej do oceny, które czynniki (niekoniecznie mierzalne) mają wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia choroby płuc w późniejszym okresie życia dziecka,
5. elementy modelu regresji logistycznej przy prognozowaniu prawdopodobieństwa wystąpienia choroby płuc w późniejszym okresie życia noworodka w zależności od wartości Cr_s,

Analiza statystyczna została wykonana dla całej próby oraz w jej podgrupach, które wyznaczono według kryterium dojrzałości określonej w tygodniach trwania ciąży [73,74].

5. WYNIKI

5.1. Założenia ogólne analizy statystycznej wyników

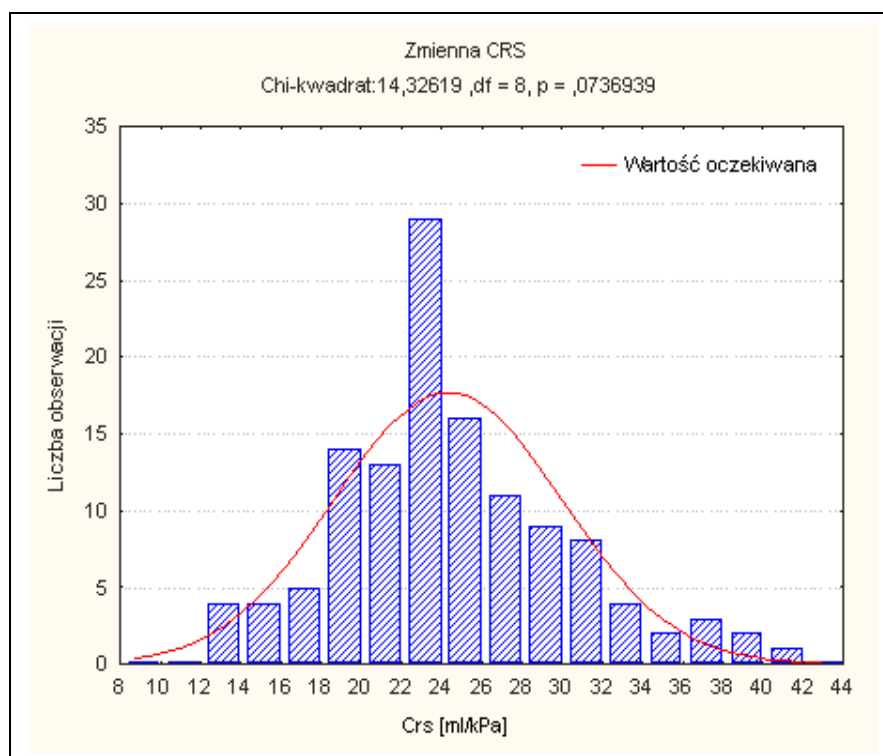
Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Wartość wykonanych pomiarów statycznej podatności układu oddechowego (Cr_s) wyrażono w ml/kPa. Podstawowe statystyki dla całej próby przedstawia tabela II.

Tabela II. Statystyki zmiennej Cr_s z próby dla całej grupy badanych noworodków

	CRS Średnie	N	CRS Odch. std.	CRS Wariancja	CRS Q25	CRS Mediana	CRS Q75
Ogół	24,31224	126	5,628706	31,68234	20,5400	23,8300	26,9000

N=126 (Zmienne zależne nie zawierają BD)

Następnie zbadano rozkład zmiennej Cr_s. Postawiono hipotezę o normalności jej rozkładu, którą zweryfikowano testem chi-kwadrat (Rys. 2). Po zastosowaniu tego testu, na przyjętym poziomie istotności alfa= 0,05 nie było podstaw do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładu zmiennej Cr_s (Rys. 2)



Rys. 2. Rozkład zmiennej Cr_s.

Analiza statystyczna wyników obejmowała także zmiany wartości wskaźnika Crs w opisanych powyżej 7 grupach noworodków oraz zbadanie wpływu urodzeniowej masy ciała, dojrzałości określonej w tygodniach ciąży oraz czynników pourodzeniowych (m. in. związanych z przebiegiem leczenia niewydolności oddechowej i jej powikłaniami) na wartość zmiennej Crs. Poszukiwano także wpływu tych czynników na stan funkcji układu oddechowego w okresie follow-up.

Końcowym punktem analizy było zbadanie związku pomiędzy stwierdzoną u noworodka, przed wypisem z oddziału, wartością podatności układu oddechowego (Crs), a wystąpieniem zaburzeń oddechowych w okresie pierwszych 6 miesięcy życia.

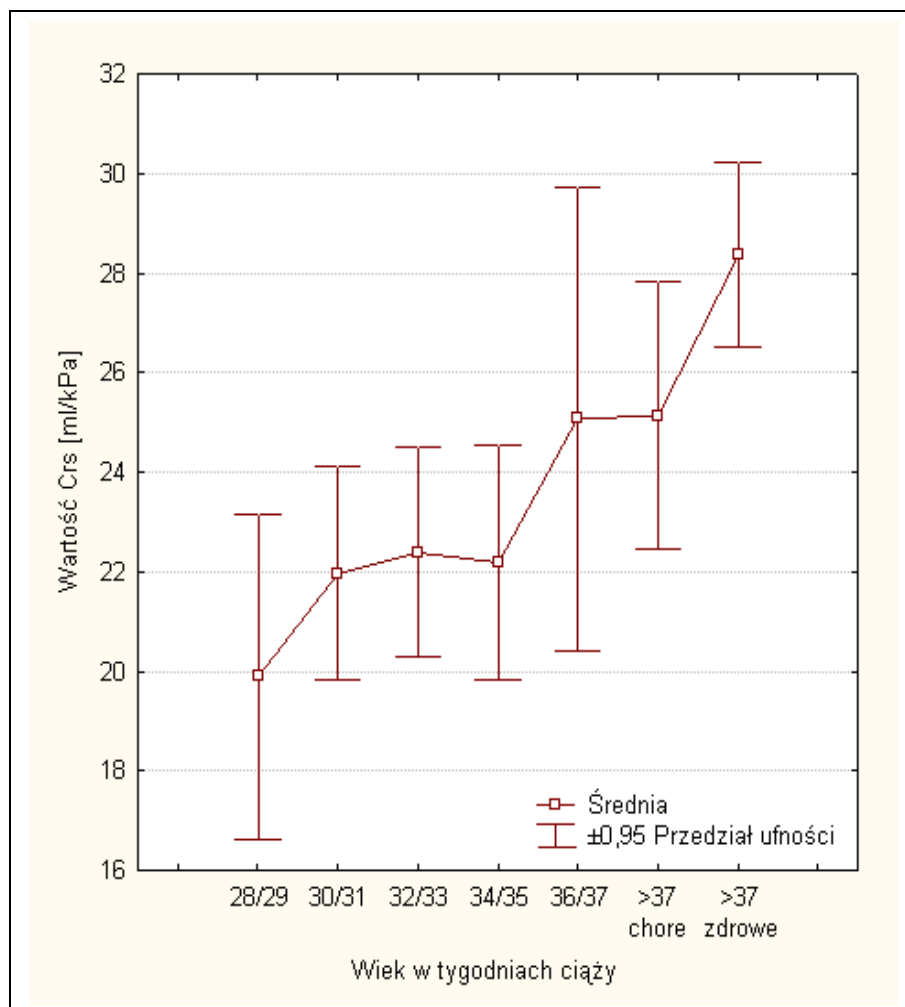
Do dalszej analizy zastosowano testy parametryczne i nieparametryczne. Do określenia różnic wartości wskaźnika Crs, pomiędzy poszczególnymi podgrupami badanych noworodków, użyto testu Anova analizy wariancji.

5.2. Porównanie wskaźnika Crs w grupach wiekowych.

Przed przystąpieniem do analizy porównawczej przedstawiono podstawowe statystyki z próby przedziałach wiekowych zależnych od dojrzałości urodzeniowej ocenianej w tygodniach trwania ciąży (Tabela III, Rys. 3).

Tabela III. Statystyki z próby w przedziałach dojrzałości ocenionej w tygodniach wieku ciążowego.

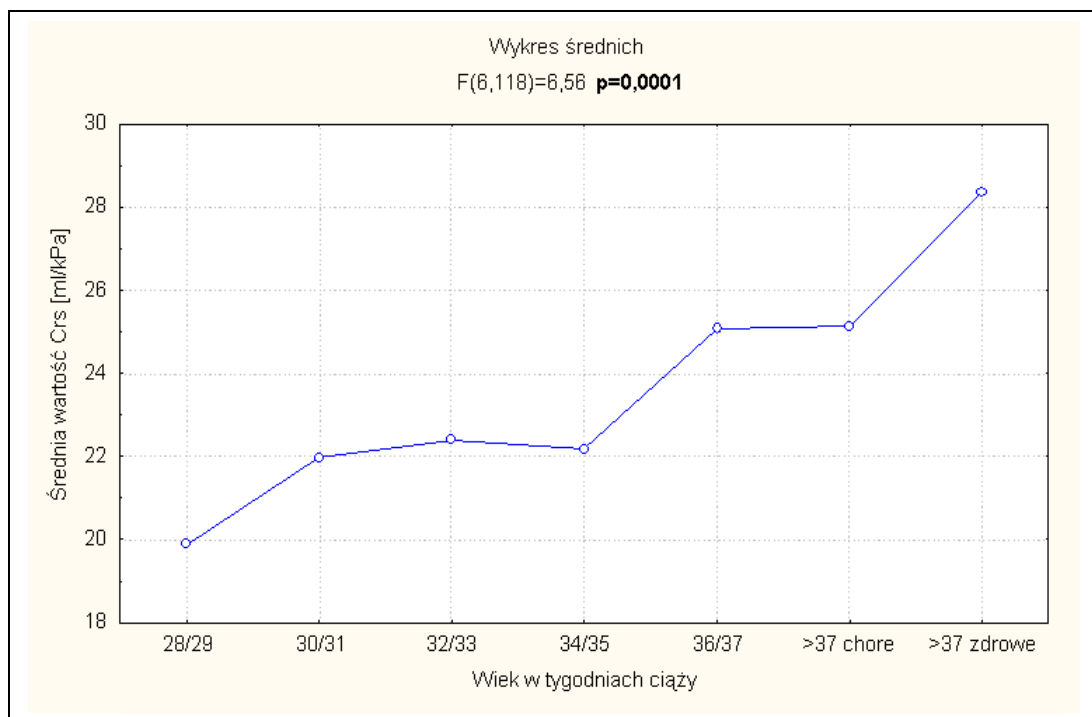
	CRS Średnie	N	CRS Odch. standard	CRS Wariancja	CRS Q25	CRS Mediana	CRS Q75
Grupa 1	19,89111	10	4,266089	18,19951	17,99000	21,19000	23,380
Grupa 2	21,96933	15	3,861967	14,91479	18,27000	22,07000	24,460
Grupa 3	22,39143	21	4,630239	21,43911	19,48000	22,01000	23,860
Grupa 4	22,17000	19	4,887251	23,88522	18,92000	22,93000	24,650
Grupa 5	25,07000	9	6,070268	36,84815	20,21000	24,00000	26,010
Grupa 6	25,12579	19	5,580705	31,14427	20,64000	24,62000	28,970
Grupa Kontrolna	28,36364	33	5,237422	27,43059	24,28000	27,18000	30,980



Rys. 3. Wykres 95% przedziałów ufności dla średniej wartości Crs w poszczególnych grupach noworodków.

Celem zbadania różnic średnich wartości wskaźnika Crs w podgrupach wiekowych zastosowano test parametryczny t-Studenta oraz test analizy wariancji, do czego upoważniało przyjęcie hipotezy o rozkładzie normalnym zmiennej Crs.

W wyniku zastosowania testu analizy wariancji, uzyskany z próby poziom istotności $p=0,0001$, zasugerował odrzucenie hipotezy o równości wartości oczekiwanych w podgrupach wiekowych badanych noworodków. Różnice pomiędzy nimi okazały się statystycznie istotne (Rys. 4)



Rys. 4. Porównanie średnich wartości Crs pomiędzy badanymi podgrupami noworodków.

Do zbadania, między którymi podgrupami występują te różnice, zastosowano analizę post hoc – test Scheffe, co przedstawiono w tabeli IV.

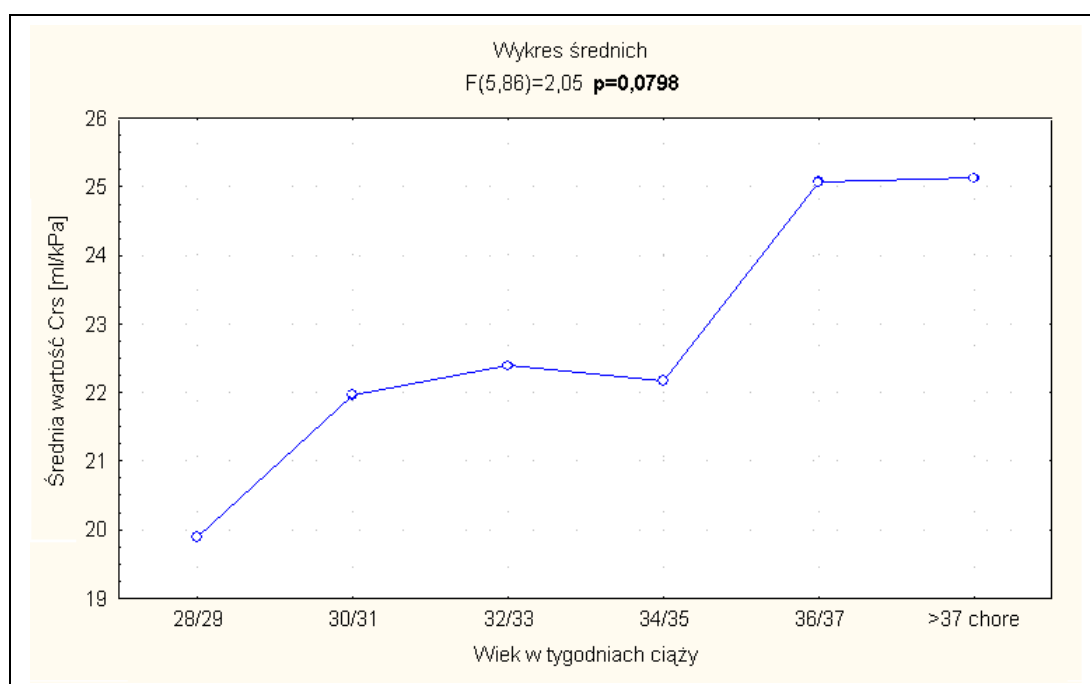
Tabela IV. Poziomy istotności w wyniku zastosowania testu Scheffe. Porównanie wartości Crs pomiędzy podgrupami badanych noworodków

Podgrupy	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}
{1}		,986162	,953056	,972492	,567483	,356596	,004049
{2}	,986162		,999995	1,000000	,902183	,763314	,013509
{3}	,953056	,999995		1,000000	,934917	,808920	,008163
{4}	,972492	1,000000	1,000000		,912803	,766000	,007630
{5}	,567483	,902183	,934917	,912803		1,000000	,798231
{6}	,356596	,763314	,808920	,766000	1,000000		,538643
{7}	,004049	,013509	,008163	,007630	,798231	,538643	

Po przeanalizowaniu poziomów istotności, przy badaniu statystycznych różnic średnich wartości wskaźnika Crs pomiędzy poszczególnymi podgrupami, stwierdzono, że statystycznie istotne różnice wystąpiły między podgrupą kontrolną (gr. 7), a podgrupami 1,2,3 i 4 wcześniaków.

W celu sprawdzenia wyników, przeprowadzono analizę porównawczą w obrębie podgrup 1,2,3,4,5 i 6, bez grupy kontrolnej (Rys. 5).

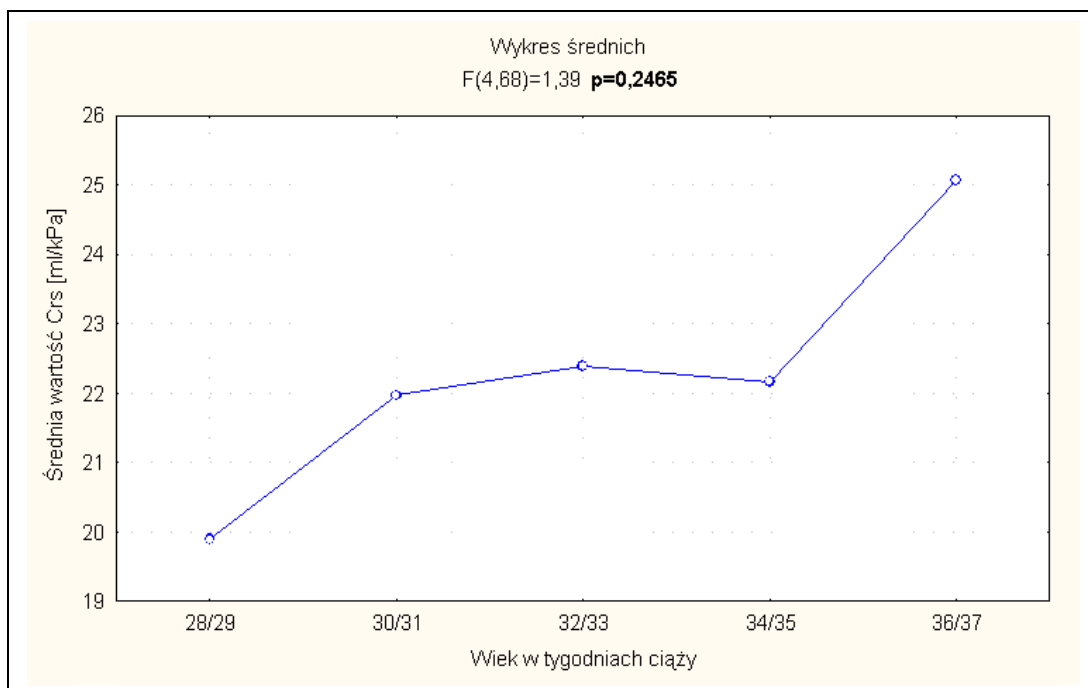
Przy wykorzystaniu do obliczeń testu analizy wariancji wartość p wyniosła $p=0,0798$, co zasugerowało możliwość wystąpienia statystycznie istotnych różnic.



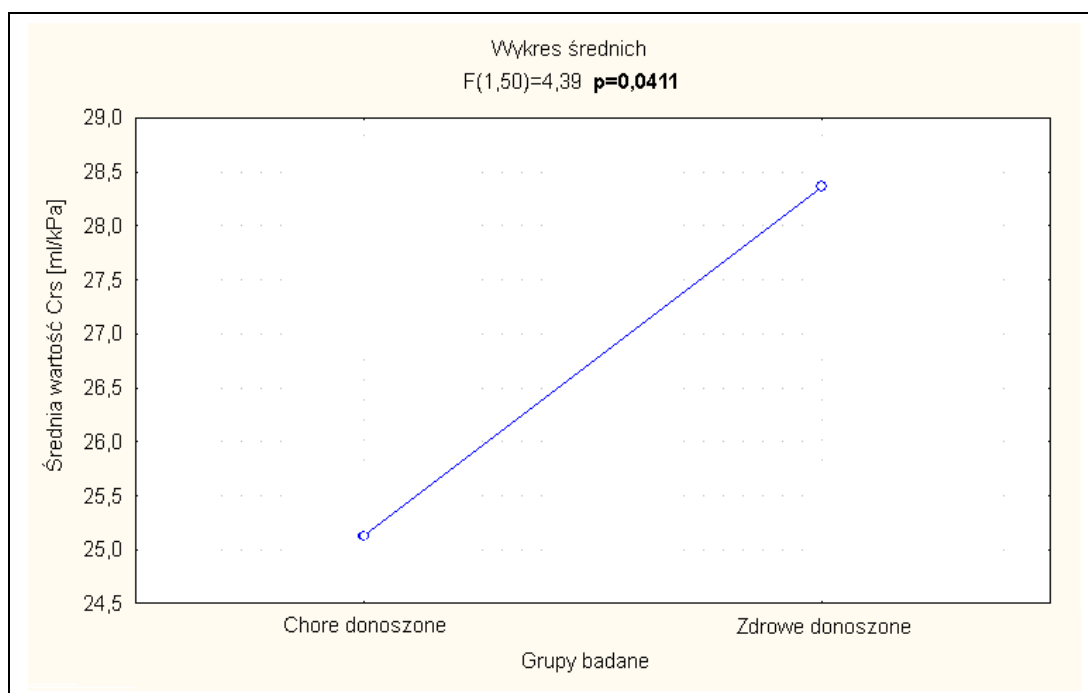
Rys. 5. Porównanie wartości Crs pomiędzy podgrupami wcześniaków (gr. 1-5) i grupą donoszonych chorych noworodków (gr. 6).

W dalszej analizie porównywano jednocześnie różnicę średnich wartości Crs pomiędzy wszystkimi podgrupami wcześniaków (grupy 1 -5), wykazując brak statystycznie istotnej różnicy poziomu wartości Crs pomiędzy badanymi podgrupami (Rys. 6)

Następnie przeprowadzono porównanie średniej wartości wskaźnika Crs pomiędzy grupą donoszonych noworodków po przebyciu wrodzonego zapalenia płuc (gr. 6), a stanowiącymi grupę kontrolną zdrowymi donoszonymi noworodkami (gr. 7). Wykazało ono statystycznie znamiennej różnicę wartości Crs między noworodkami z tych grup (Rys. 7).



Rys. 6. Porównanie wartości Crs pomiędzy badanymi podgrupami wcześniaków.



Rys. 7. Porównanie średniej wartości Crs pomiędzy grupą chorych donoszonych noworodków, a grupą kontrolną.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wykazano statystycznie znamiennej różnicę średnich wartości Crs między grupą kontrolną zdrowych donoszonych dzieci, a wcześniakami oraz chorymi na wrodzone zapalenie płuc donoszonymi noworodkami.

5.3. Porównanie wpływu wybranych czynników pourodzeniowych na wartość wskaźnika Crs.

Zbadano wpływ na wartość wskaźnika Crs, następujących czynników:

- dojrzałość w tygodniach ciąży,
- urodzeniową masę ciała,
- konieczność zastosowania wentylacji zastępczej IMV
- stosowanie wsparcia oddechowego metodą nCPAP,
- czas trwania tlenoterapii biernej,
- podanie surfaktantu,
- maksymalna wartości wskaźnika oksigenacji,
- maksymalna stosowana wartości FiO₂,
- stopień przebytego ZZO,
- zachorowanie na zapalenia płuc
- zachorowanie na sepsę,
- sterydoterapię pourodzeniową u noworodka.

Ze względu na charakter danych, do oceny wpływu w/w czynników na wartość Crs w grupie wcześniaków i chorych donoszonych noworodków, zastosowano model regresji wielorakiej.

Okazało się, że analizowane łącznie, w grupach noworodków 1,2,3,4,5 i 6, wymienione powyżej czynniki nie miały wpływu na uzyskane u nich wartości Crs. Poziom istotności dla każdego z analizowanych czynników pourodzeniowych był większy od zakładanego, co oznacza, że jednoczesny wpływ wszystkich czynników jest statystycznie nieistotny (Tabela V).

Tabela V. Ocena wpływu wybranych czynników na wartość Crs w grupach wcześniaków i chorych donoszonych noworodków (gr. 1- 6). Wyniki analizy regresji wielorakiej.

	BETA	Bd st.	B	Bd st.	t(44)	poziom p
W. wolny			6,84496	15,38361	0,44495	0,658536
Dojrzałość w tyg. ciąży	0,110143	0,252349	0,24123	0,55267	0,43647	0,664630
Masa ciała	0,340078	0,243300	0,00335	0,00240	1,39777	0,169189
IMV	0,203250	0,247223	0,18553	0,22567	0,82213	0,415435
CPAP	0,056469	0,218156	0,13490	0,52115	0,25885	0,796959
Bierna tlenoterapia	0,030279	0,230674	0,02685	0,20457	0,13126	0,896165
Surfaktant	-0,13601 0	0,237859	-1,37525	2,40503	-0,57182	0,570353
Indeks oksigenacji	0,119899	0,204011	0,17961	0,30561	0,58771	0,559733
Maksymalne FiO2	0,155857	0,207172	4,40957	5,86141	0,75231	0,455873
Stopień ZZO	-0,05627 0	0,208201	-0,29018	1,07370	-0,27026	0,788221
Zapalenie płuc	-0,21950 0	0,185651	-2,65022	2,24154	-1,18232	0,243429
Sepsa	-0,13283 0	0,143579	-1,45509	1,57284	-0,92514	0,359941
Sterydoterapia	0,148806	0,220339	2,38675	3,53409	0,67535	0,502987

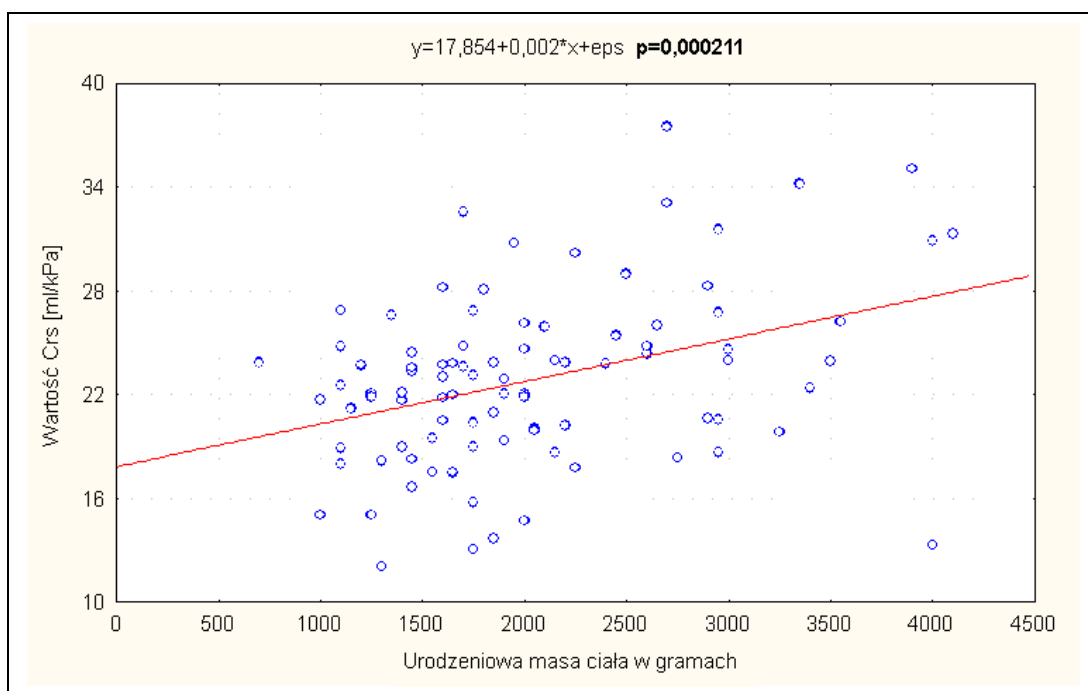
Po zbadaniu oddzielnie, znaczenia każdego z nich na wartość Crs, wykazano statystycznie istotny wpływ na ten parametr urodzeniowej masy ciała (Tabela VI) oraz dojrzałości urodzeniowej ocenianej w tygodniach trwania ciąży (Tabela VII, rys. 8)

Tabela VI. Wpływ dojrzałości noworodków na wartość Crs w grupach 1,2,3,4,5,6. Wyniki analizy regresji.

	BETA	Bd st.	B	Bd st.	t(90)	poziom p
W. wolny			7,405429	5,082773	1,456966	0,148606
Tyg	0,30656	0,100334	0,456121	0,149284	3,055402	0,002957

Tabela VII. Wpływu niskiej urodzeniowej masy ciała na wartość Crs w grupach 1,2,3,4,5,6. Wyniki analizy regresji.

	BETA	Bd st.	B	Bd st.	t(90)	poziom p
W. wolny			17,85409	1,384938	12,89162	0
Masa	0,377163	0,097624	0,00246	0,000637	3,8634	0,000211



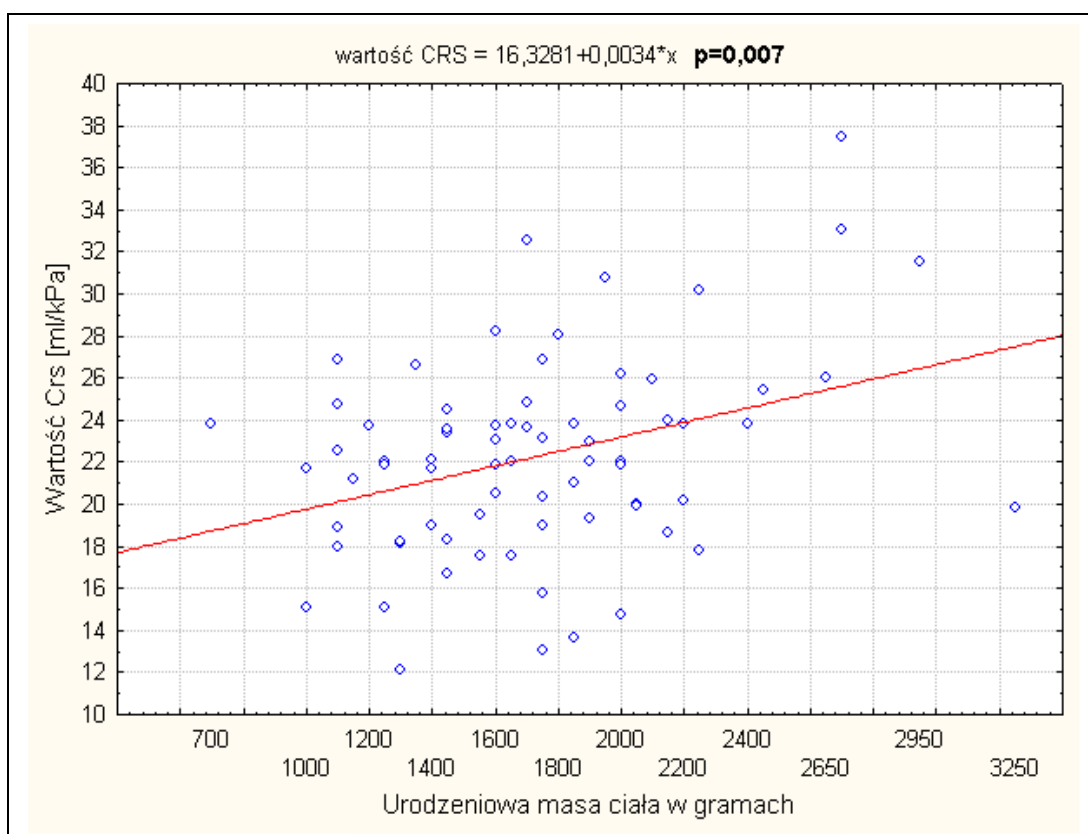
Rys. 8. Zależność pomiędzy urodzeniową masą ciała, a wartością Crs.

Analizę łącznego wpływu wybranych czynników na wartość Crs przeprowadzono następnie tylko u noworodków urodzonych przedwcześnie (Tabela VIII).

Tabela VIII. Wpływ analizowanych czynników na wartość Crs w grupie wcześniaków. Wyniki analizy regresji wielorakiej.

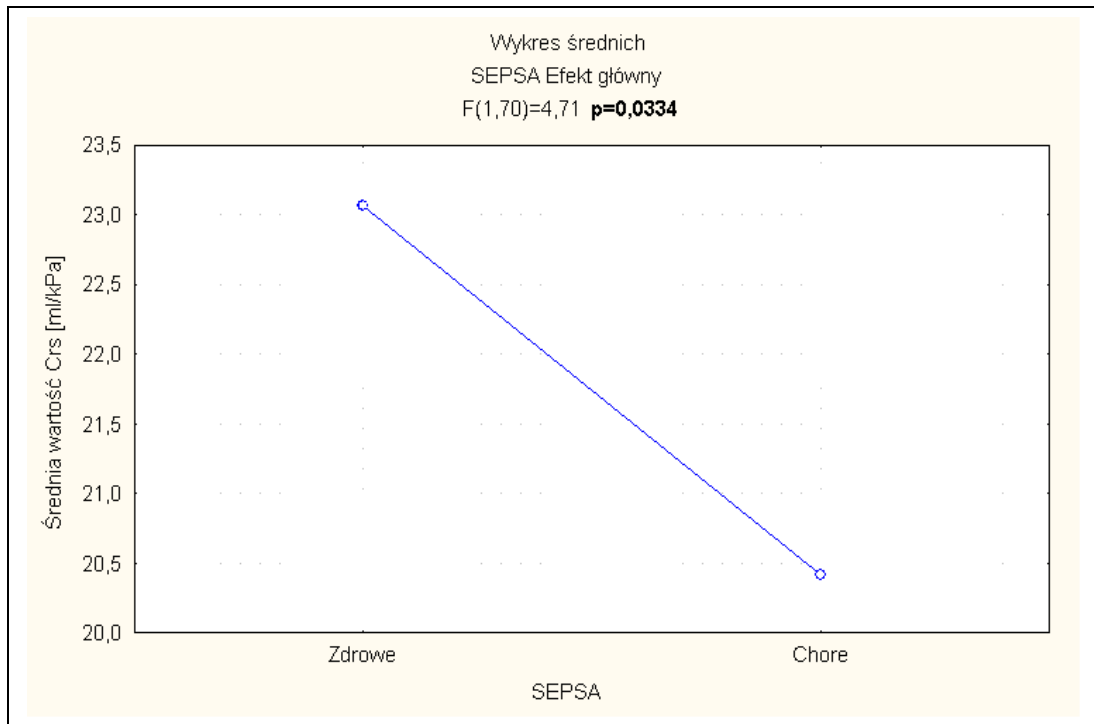
	B	B	t(49)	poziom p
W. wolny	14,2281	3,571137	3,984194	0,000224
MASA CIAŁA	0,00400	0,001426	2,802480	0,007244
WSK. OKSYGENACJI	0,10874	0,272468	0,399076	0,691571
ZAPALENIE_PLUC	-1,65202	1,866330	-0,885170	0,380389
SEPSA	-1,25170	1,469164	-0,851980	0,398368
MAKS. FIO2	2,76110	5,037248	0,548137	0,586087
STERYDY	3,34005	2,984332	1,119195	0,268513
BIERNA TLENOTERAPIA	-0,01739	0,168230	-0,103380	0,918085

Uzyskany poziom istotności ($p=0,007$) wskazał statystycznie istotny wpływ niskiej urodzeniowej masy ciała na obniżenie podatności układu oddechowego u wcześniaków (Rys. 9)



Rys. 9. Zależność pomiędzy urodzeniową masą ciała, a wartością Crs u wcześniaków.

Podobnie badając osobno wpływ każdego z wymienionych w tabeli VIII czynników, w grupie wcześniaków zauważono istotny statystycznie wpływ przebycia sepsy na obniżenie poziomu wartości Crs. W celu porównania poziomów Crs w grupie noworodków, które przebyły sepsę w okresie pourodzeniowym oraz u tych bez tego powikłania, zastosowano test analizy wariancji. Wykazano, że przebycie sepsy statystycznie znamienne wpływało na wartość Crs ($p=0,0334$) u noworodków urodzonych przedwcześnie (Rys. 10).



Rys. 10. Zależność pomiędzy zachorowaniem na sepsę, a wartością wskaźnika Crs w badanej grupie wcześniaków.

5.4. Analiza wpływu wyników Crs na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia

Badając zależność pomiędzy zmienną Crs, a wystąpieniem zaburzeń ze strony układu oddechowego podczas pierwszych 6 miesięcy życia, uzyskane wartości poziomu Crs w grupie noworodków po przebyciu niewydolności oddechowej (gr. 1 - 6), poddano analizie za pomocą regresji logistycznej. Wyniki analizy nie wykazały znaczącej zależności pomiędzy wartością Crs, a wystąpieniem zaburzeń oddechowych w analizowanym okresie rozwojowym ($p=0,8511$)(Tabela IX).

Tabela IX. Wyniki regresji logistycznej badającej zależność pomiędzy wartością zmiennej Crs u noworodków, a przebyciem niewydolności oddechowej (gr. 1-6), na wystąpienie zaburzeń oddechowych podczas pierwszych 6 miesięcy życia.

	Staa B0	CRS
Ocena	-1,49693	0,00942
Bd standard.	1,18036	0,05014
t(90)	-1,26820	0,18790
Poziom p	0,20800	0,85138
-95%CL	-3,84193	-0,09000
+95%CL	0,84806	0,10904
Chi-kwadrat Walda	1,60833	0,03530
Poziom p	0,20474	0,85096
Iloraz szans z. jedn.	0,22381	1,00947
-95%CL	0,02145	0,91375
+95%CL	2,33512	1,11521
Iloraz szans zakr.		1,27037
-95%CL		0,10117
+95%CL		15,95256

Podobne wyniki, które nie wykazały statystycznie istotnego wpływu zmiennej Crs na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszym półroczu życia, uzyskano u wcześniaków z grup 1-5, co zilustrowano w tabeli X.

Tabela X. Wyniki regresji logistycznej badającej zależność pomiędzy wartością Crs w grupie wcześniaków (gr1-5), a wystąpieniem zaburzeń oddechowych podczas pierwszych 6 miesięcy.

	Staa B0	Gr. 1,2,3,4,5
Ocena	-3,01105	0,0692
Bd standard.	1,46327	0,0618
t(71)	-2,05775	1,1198
Poziom p	0,04329	0,2666
-95%CL	-5,92874	-0,0540
+95%CL	-0,09337	0,1923
Chi-kwadrat Walda	4,23434	1,2538
Poziom p	0,03962	0,2628
Iloraz szans z. jedn.	0,04924	1,0716
-95%CL	0,00266	0,9474
+95%CL	0,91086	1,2121
Iloraz szans zakr.		5,7936
-95%CL		0,2537
+95%CL		132,2934

Następnie przeanalizowano zależność wpływu wartości Crs na funkcję układu oddechowego w okresie follow-up w grupie noworodków donoszonych, które przebyły wrodzone zapalenie płuc (gr. 6). W tej grupie dzieci zauważono tendencję pomiędzy obniżeniem wartości podatności układu oddechowego, a zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń oddechowych w czasie pierwszych 6 miesięcy życia (Tabela XI). Dodatkowo zobrazowano to na rysunku 11.

Tabela XI. Wyniki regresji logistycznej badającej zależność pomiędzy zmienną Crs, a wystąpieniem zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia, u donoszonych noworodków po przebyciu wrodzonego zapalenia płuc.

Chi2(1)=3,4583 p=,06294

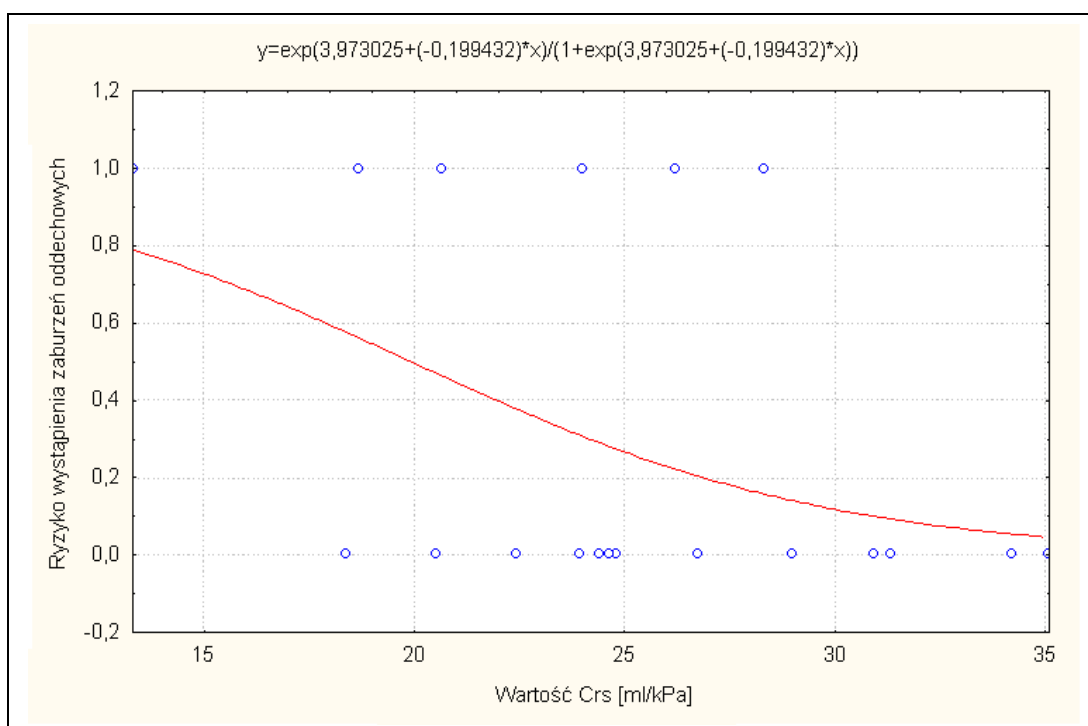
	Staa B0	Crs/zab. oddech
Ocena	3,93	-0,19418
Bd standard.	2,88	0,12008
t(17)	1,36	-1,61707
Poziom p	0,19	0,12427
-95%CL	-2,15	-0,44752
+95%CL	10,01	0,05917
Chi-kwadrat Walda	1,86	2,61490
Poziom p	0,17	0,10587
Iloraz szans z. jedn.	51	0,82351
-95%CL	0,12	0,63921
+95%CL	22265,39	1,06095
Iloraz szans zakr.		0,01462
-95%CL		0,00006
+95%CL		3,62380

Po połączeniu danych uzyskanych u 19 chorych donoszonych noworodków i 33 zdrowych dzieci z grupy kontrolnej, zauważono wyraźną, ale statystycznie nieistotną zależność ($p=0,064$) pomiędzy obniżeniem wartości Crs, a zwiększeniem wystąpienia zaburzeń oddechowych w okresie obserwacji poszpitalnej (Tabela XII, Rys. 12)

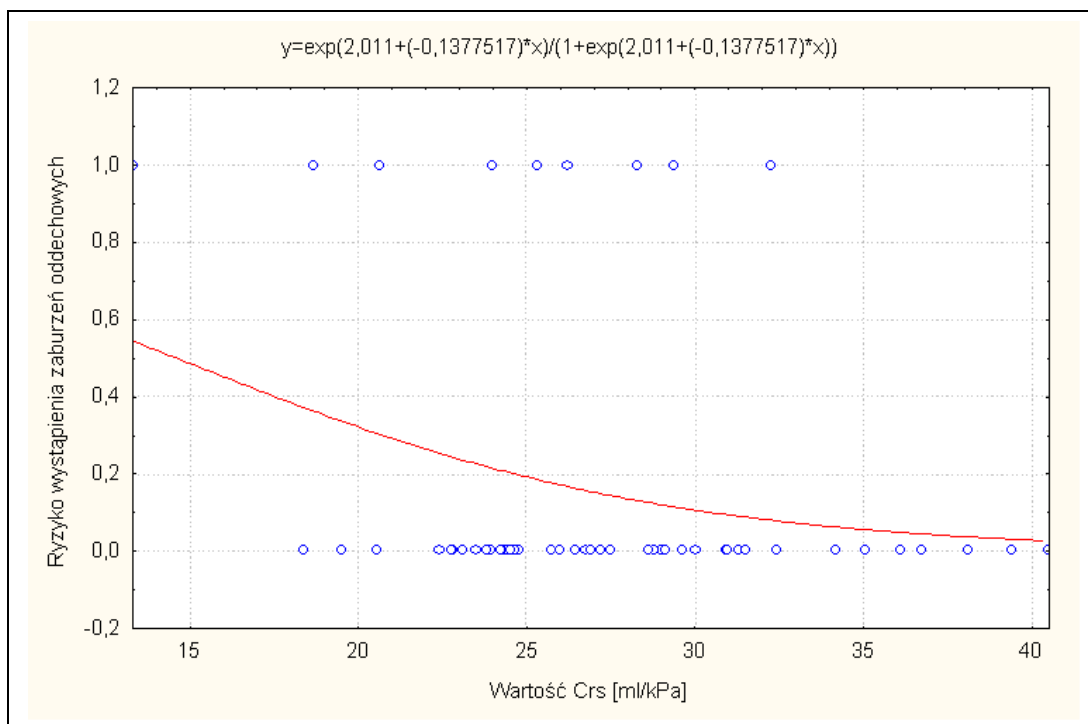
Tabela XII. Wyniki regresji logistycznej badającej zależność pomiędzy wartością Crs, a wystąpieniem zaburzeń oddechowych w okresie obserwacji poszpitalnej, w grupie 6 i 7 donoszonych noworodków.

Chi2(1)=3,4291 p=,06406

	Staa B0	Crs
Ocena	-2,011	0,138
Bd standard.	2,04717	0,081
t(50)	-0,9823	1,707
Poziom p	0,3307	0,094
-95%CL	-6,1229	-0,024
+95%CL	2,10085	0,3
Chi-kwadrat Walda	0,96498	2,913
Poziom p	0,32594	0,088
Iloraz szans z. jedn.	0,13385	1,148
-95%CL	0,00219	0,976
+95%CL	8,17314	1,35
Iloraz szans zakr.		42,271
-95%CL		0,516
+95%CL		3465,58



Rys. 11. Wyniki analizy regresji logistycznej badającej zależność pomiędzy wartością Crs, a wystąpieniem zaburzeń oddechowych u noworodków donoszonych po przebyciu wrodzonego zapalenia płuc, w okresie pierwszych 6 miesięcy życia.



Rys. 12. Wyniki regresji logistycznej badającej zależność pomiędzy wartością Crs w grupie noworodków donoszonych z przebyłym wrodzonym zapaleniem płuc oraz w grupie kontrolnej, a wystąpieniem zaburzeń oddechowych w okresie obserwacji poszpitalnej.

Podobną tendencję pomiędzy zmniejszeniem podatności układu oddechowego, a zwiększoną częstością wystąpienia zaburzeń oddechowych w pierwszym półroczu życia zaobserwowano u 31 noworodków (wcześniaków i donoszonych), które chorowały na zapalenie płuc podczas pobytu w oddziale noworodków.

5.5. Analiza wpływu wybranych czynników pourodzeniowych na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia

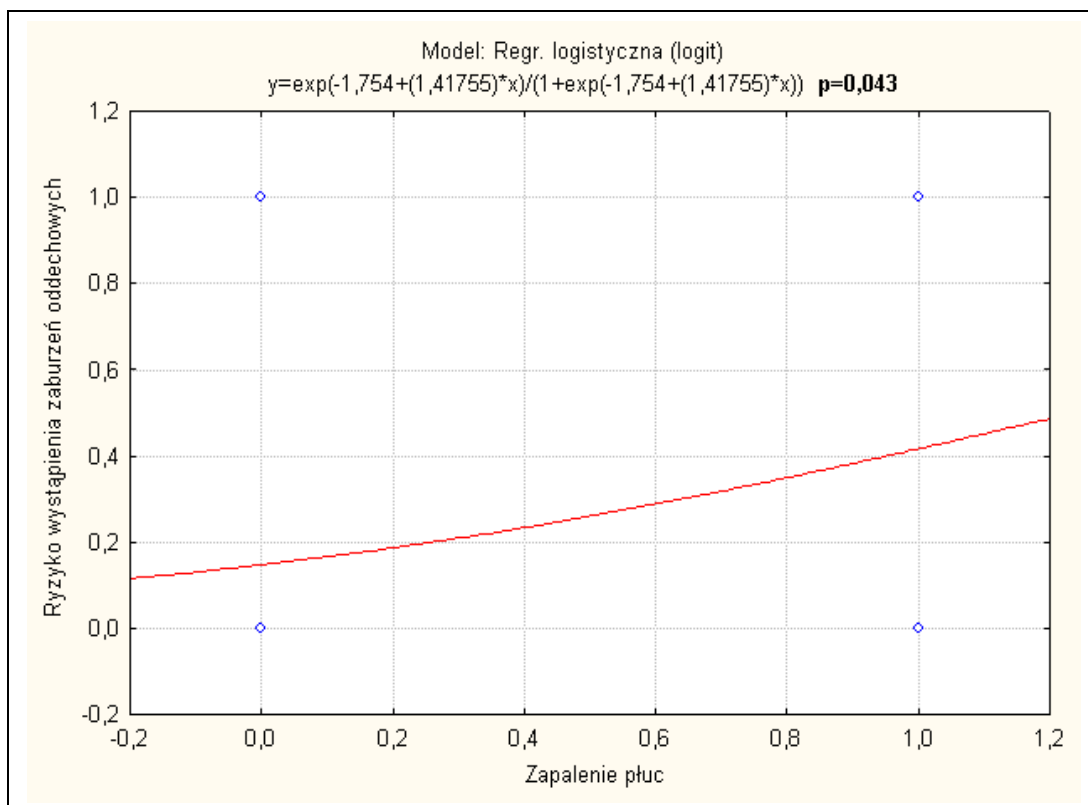
Po zbadaniu zależności pomiędzy czynnikami pourodzeniowymi analizowanymi w rozdziale 5. 3. , a funkcją układu oddechowego w okresie obserwacji, okazało się, że tylko zachorowanie na zapalenie płuc, zarówno u dzieci donoszonych jak i niedonoszonych, znacząco wpływało na pogorszenie funkcji układu oddechowego podczas pierwszych 6 miesięcy życia.

Zastosowany do obliczeń model regresji logistycznej wykazał statystycznie istotny wpływ ($p=0,043$) tego powikłania w grupie wcześniaków, na wystąpienie zaburzeń oddechowych podczas pierwszego półrocza życia. (Tabela XIII)

Tabela XIII. Wyniki regresji logistycznej badającej wpływ zachorowania na zapalenie płuc u wcześniaków, na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.

$p=,04507$

	Staa B0	Zap. _płuc
Ocena	-1,75402	1,41755
Bd standard.	0,36104	0,68790
t(71)	-4,85821	2,06070
Poziom p	0,00001	0,04300
-95%CL	-2,47392	0,04592
+95%CL	-1,03412	2,78917
Chi-kwadrat Walda	23,60222	4,24649
Poziom p	0	0,03934
Iloraz szans z. jedn.	0,17308	4,12698
-95%CL	0,08425	1,04699
+95%CL	0,35554	16,26754
Iloraz szans zakr.		4,12698
-95%CL		1,04699
+95%CL		16,26754



Rys. 13. Wyniki analizy regresji logistycznej badającej wpływ zachorowania na zapalenie płuc przez noworodki urodzone przedwcześnie, na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.

Także w grupie noworodków donoszonych (gr. 6 i 7), wśród których 19 zachorowało na wrodzone zapalenie płuc, wpływ tego czynnika na wystąpienie zaburzeń oddechowych w późniejszym okresie życia był bardzo wyraźny ($p=0,055$), aczkolwiek bez statystycznej znamienności (Tabela XIV, Rys. 14).

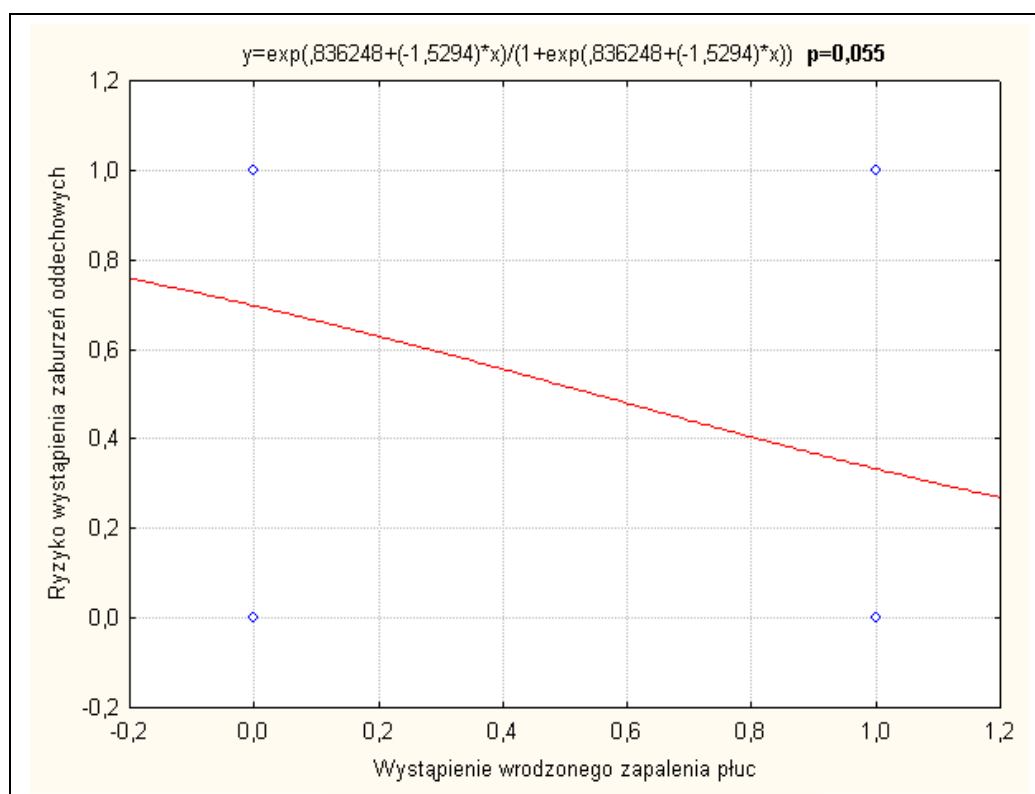
Dodatkowo w grupie 6 i 7 zastosowano do obliczeń test dwóch wskaźników struktury. Wykazano statystycznie istotną różnicę procentową wystąpienia zaburzeń oddechowych w okresie follow-up pomiędzy tymi grupami ($p=0,0495$).

W grupie 6 ($n=19$), czyli chorych donoszonych noworodków, u 36% dzieci stwierdzono zaburzenia oddechowe w okresie pierwszego półrocza życia, podczas gdy w grupie 7 ($n= 33$) zdrowych noworodków, zaburzenia oddechowe w analizowanym okresie wystąpiły tylko u 10% dzieci.

Tabela XIV. Wpływ przebycia wrodzonego zapalenia płuc przez noworodki donoszone na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia. Wyniki regresji logistycznej.

Chi2(1)=4,1112 p=,04261

	Staa B0	Wrodzone zapalenie płuc
Ocena	0,836248	-1,52940
Bd standard.	0,332052	0,78120
t(50)	2,518421	-1,95774
Poziom p	0,015034	0,05585
-95%CL	0,169301	-3,09849
+95%CL	1,503195	0,03970
Chi-kwadrat Walda	6,342447	3,83275
Poziom p	0,011793	0,05027
Iloraz szans z. jedn.	2,307692	0,21667
-95%CL	1,184477	0,04512
+95%CL	4,496031	1,04050
Iloraz szans zakr.		0,21667
-95%CL		0,04512
+95%CL		1,04050



Rys. 14. Wpływ przebycia wrodzonego zapalenia płuc u dzieci donoszonych na wystąpienie zaburzeń oddychania w pierwszych 6 miesiącach życia. Wyniki analizy regresji logistycznej.

6. DYSKUSJA

Liczne obserwacje, dotyczące zwłaszcza wczesnej, pourodzeniowej oceny parametrów czynnościowych układu oddechowego u wymagających wentylacji noworodków, wskazują na możliwość skutecznego wykorzystania ich do zapobiegania rozwojowi uszkodzeń płuc [75,76]. Zahamowanie rozwoju płuc spowodowane porodem przedwczesnym wydaje się być obecnie najczęstszym powodem występowania przewlekłych zaburzeń oddychania u noworodków i niemowląt. Głównym mechanizmem, który wymienia się w patogenezie przewlekłej choroby płucnej jest zaburzenie procesu alweolaryzacji i powstania układu naczyniowego płuc. Znajduje to również odzwierciedlenie w nieprawidłowych wartościach pomiarów mechaniki oddychania u tych dzieci [76,77]. Wykonywanie pomiarów statycznej podatności układu oddechowego metodą nieinwazyjną, u noworodka po przebyciu niewydolności oddechowej, może być dodatkowym elementem oceny klinicznej dziecka przed wypisem z oddziału.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazałem istotną statystycznie zależność pomiędzy niską dojrzałością, a obniżeniem wartości Crs w grupie 64 wcześniaków, urodzonych pomiędzy 28, a 35 tygodniem wieku ciążowego. Średnie wartości Crs u tych noworodków były znacząco niższe i wynosiły od 19,89 ml/kPa (grupa 1, $p=0,004$) do 22,17 ml/kPa (grupa 4, $p=0,007$), w porównaniu do grupy kontrolnej składającej się z 33 donoszonych zdrowych noworodków, u których stwierdzono średnią wartość Crs 28,36 ml/kPa.

W czasie przeprowadzonych przeze mnie pomiarów podatności układu oddechowego, badane wcześniaki miały ukończone 36 tygodni dojrzałości określanej według czasu trwania ciąży. Podobne wyniki badań uzyskali Hjalmarson i Sandberg [14], którzy oceniając zdrowe wcześniaki po osiągnięciu dojrzałości odpowiadającej 40 tygodniom wieku ciążowego, stwierdzili u nich niższe wartości podatności układu oddechowego (Crs) oraz czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), w porównaniu do danych uzyskanych u noworodków urodzonych o czasie.

Podkreśla to znaczenie przedwczesnej ekspozycji układu oddechowego noworodka na warunki pozamaciczne, zmieniające funkcje czynnościowe płuc

oraz hamujące zarówno proces alweolaryzacji jak i tworzenie tkanki elastycznej w płucach.

Szczególnie wyraźne działanie pourodzeniowych czynników zachodzi wtedy, gdy do ekspresji na nie dochodzi podczas okresu, który odpowiada ostatniemu trymestrowi ciąży. Wcześniaki demonstrują wtedy objawy dysfunkcji końcowych jednostek oddechowych oraz wyższą wartość „elastic recoil” (skok sprężysty), w porównaniu do noworodków, które przez okres ostatniego trymestru ciąży dojrzewały wewnątrzmacicznie.

Analiza statystyczna potwierdziła też znamienne dodatnią korelację pomiędzy małą urodzeniową masą ciała, a wartością Crs. Na podstawie przytoczonych wcześniej danych z obserwacji innych badaczy oraz własnych pomiarów, potwierdza to zależność pomiędzy niedojrzałością oraz towarzyszącą jej małą urodzeniową masą ciała, a pogorszeniem funkcji płuc [28].

W pracach Sharma P. i wsp. [78], u noworodków za małych w stosunku do wieku płodowego (SGA), wykazano znacząco większe ryzyko rozwoju przewlekłej choroby płucnej oraz konieczność dłuższego czasu hospitalizacji, w porównaniu z wcześniakami odpowiednimi do wieku płodowego (AGA). Pomimo tych problemów, u urodzonych po 32 tygodniu trwania ciąży noworodków z cechami SGA, rzadziej występował zespół zaburzeń oddychania. Związane to było prawdopodobnie z akceleracyjnym wpływem na dojrzałość płuc niektórych czynników przedurodzeniowych, powodujących pogorszenie ogólnego dobrostanu u płodu.

Statystycznie znamiennej różnic w zakresie wartości Crs nie stwierdzono natomiast pomiędzy grupą kontrolną, a wcześniakami urodzonymi w 36 tygodniu ciąży. Świadczyć to może o osiągnięciu dojrzałości płuc u tych noworodków porównywalnej z dziećmi donoszonymi, oraz lżejszym przebiegiem zespołu zaburzeń oddychania.

Porównując z kolei wartość pomiaru Crs we wszystkich 6 podgrupach wcześniaków, urodzonych pomiędzy 28, a 36 tygodniem trwania ciąży, nie wystąpiły pomiędzy nimi istotne statystycznie różnice poziomu wartości statycznej podatności układu oddechowego ($p=0,2465$).

Wpływ na to mógł mieć fakt, iż badanie Crs wykonywano po zakończonym leczeniu zespołu zaburzeń oddychania, wtedy gdy stan kliniczny i stopień dojrzałości tych dzieci mógł być podobny.

W przeprowadzonych badaniach, na wartość wskaźnika Crs nie miały istotnego wpływu czynniki pourodzeniowe, związane z prowadzeniem sztucznej wentylacji, takie jak czas jej trwania, wysokość indeksu oksygenacji, maksymalne stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, czy też zastosowanie surfaktantu.

Potwierdzają to obserwacje de Winter i wsp. [79], którzy również nie stwierdzili istotnych różnic poziomu Crs pomiędzy zdrowymi wcześniakami oraz tymi, które z powodu zespołu zaburzeń oddychania wymagały wsparcia oddechowego oraz podania surfaktantu. Znaczące obniżenie wartości Crs wykazano tylko u wcześniaków wymagających stosowania przedłużonej tlenoterapii, u których później wystąpiły objawy przewlekłej choroby płucnej (CLD). Na tej podstawie sformułowano wniosek, iż rozwój płuc u wcześniaków leczonych surfaktantem, u których nie doszło do rozwoju CLD, jest podobny do obserwowanego w grupie zdrowych wcześniaków, które nie przebyły zespołu zaburzeń oddychania.

We własnych obserwacjach nie stwierdziłem także znamiennej statystycznie różnicy wartości Crs ($p=0,0798$) między opisaną powyżej grupą wcześniaków, a dołączonymi do analizy 19 donoszonymi noworodkami, które wymagały sztucznej wentylacji z powodu wrodzonego zapalenia płuc (gr. 6). Świadczyć to może o podobnym niekorzystnym wpływie na stan parenchymy płucnej spowodowanym przez czynniki infekcyjne, jak i wynikającym z niedojrzałości i szkodliwego wpływu zastosowania wentylacji mechanicznej.

Statystycznie istotna różnica w zakresie średniej wartości Crs wystąpiła natomiast pomiędzy grupą noworodków donoszonych, które przebyły wrodzone zapalenie płuc, wymagające stosowania wsparcia oddechowego, a grupą kontrolną zdrowych noworodków ($p=0,0411$).

Istotny wpływ na różnice wartości pomiaru Crs u tych dzieci mogło mieć nie tylko wrodzone zapalenie płuc, ale także konieczność zastosowania sztucznej wentylacji. Potwierdza to znany wcześniej niekorzystny wpływ takich czynników jak uraz ciśnieniowy, czy toksyczne działanie tlenu, prowadzących do powstania stanu zapalnego i uwalniania mediatorów reakcji zapalnej

w płucach. Liczne badania podkreślają wpływ mechanicznej wentylacji na indukcję reakcji zapalnej w obrębie płuc u noworodków [49,80]. Ponadto mechaniczna wentylacja może również dodatkowo nasilać i przedłużać istniejący już wcześniej stan zapalny wywołany zakażeniem. Efekt aktywacji granulocytów, ich degranulacja i uwalnianie enzymów proteolitycznych w odpowiedzi na kolonizację bakteryjną został opisany w pracach doświadczalnych [81].

Mediatory zapalne mogą być wytwarzane lokalnie w płucach, w komórkach makrofagów płucnych, a także być dostarczone do płuc drogą krwi w czasie zapalnej reakcji ogólnoustrojowej (SIRS) [41].

Wyniki badania potwierdziły znamienne statystycznie, negatywny wpływ przebycia sepsy czy SIRS, na podatności układu oddechowego w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie ($p=0,033$).

Jak wiadomo, w trakcie zakażenia neutrofile fagocytują i niszczą drobnoustroje przy pomocy enzymów proteolitycznych, zwiększających przepuszczalność ścian komórek bakteryjnych. W patogenezie chorób o podłożu zapalnym takich jak BPD, ARDS, rozedma płuc czy zwyrodnienie torbielowate na uwagę zasługuje udział uwalnianej przez neutrofile elastazy. W wyniku jej działania zmiany powstające w mięszu płucnym są konsekwencją proteolizy składników substancji międzykomórkowej składającej się z kolagenu, fibronektyny, proteoglikanów i elastyny, jako głównego składnika parenchymy płucnej.

Ponadto, powodowany działaniem w/w czynników rozkład połączeń białkowych, tworzących strukturę śródbłonna naczyń i nabłonka pęcherzyków płucnych, prowadzi do wzrostu przepuszczalności i rozwoju obrzęku płuc.

W patogenezie przewlekłej choroby płuc podkreśla się także rolę niektórych prenatalnych czynników, a w szczególności chorioamnionitis, które częściej wiązało się z wystąpieniem porodu przedwczesnego i ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u płodu (FIRS) oraz następnie rozwojem CLD [30,82,83]. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na transgenicznym myszach wykazano, że powstające i uwalniane w płucach cytokiny prozapalne indukują ekspresję interleukiny 1-alfa w płucach zarówno pod koniec okresu ciąży jak i bezpośrednio po urodzeniu, powodując uszkodzenie końcowych dróg oddechowych i powstawanie dużych pęcherzyków z nielicznymi przegrodami

[84,85,86]. Także ekspozycja na endotoksyny „in utero”, wywoływała u płodów owiec podobne zaburzenia morfologiczne w płucach [40].

Te same zmiany u wielu dzieci w późniejszym okresie rozwoju są powodem wystąpienia zaburzeń funkcji układu oddechowego i pogorszenia jakości życia. Towarzyszą temu nieprawidłowe wartości oporu (Rrs) i podatności układu oddechowego (Crs) stwierdzane zarówno w okresie pourodzeniowym jak i po 1 roku życia. Ponadto w wieku 2 lat często u tych dzieci stwierdza się rozwój nadreaktywności oskrzeli (BHR), co powoduje wzrost oporu dróg oddechowych i następnie zwiększenie pracy oddechowej [87]. Wynika to z prawa Poiseilla mówiącego, że opór stawiany przepływowi powietrza w cylindrycznej sztywnej rurze jest odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia przekroju [88].

Wraz ze wzrastaniem masy i długości ciała zmniejsza się wartość oporu przepływu, co wynika ze zwiększenia się przekroju dróg oddechowych.

Powiększanie się powierzchni układu oddechowego nie przebiega w sposób liniowy i nie jest odzwierciedleniem zwiększania wysokości (długości) ciała, lecz jego intensywność jest różna w różnych okresach rozwoju. Co więcej, zwiększanie wymiarów oskrzeli nie przebiega równolegle z rozwojem miąższu płuc[88].

W innych badaniach zwrócono również uwagę na związek występowania po urodzeniu zaburzeń mechaniki oddychania, a stwierdzonymi następnie nieprawidłowymi wartościami Crs i Rrs w ciągu 1 roku życia. Często też łączyło się to z koniecznością stosowania u tych dzieci wziewnych bronchodilatatorów i sterydów w następnych latach życia. Jak się okazuje wpływ innych czynników, takich jak stopień wcześniactwa, ciężkość zespołu zaburzeń oddychania, sposób wentylacji, czy czas jej trwania ma w tym przypadku mniejsze znaczenie.

W badaniu jedynie ilość dni tlenoterapii korelowała z obniżeniem podatności układu oddechowego w 1 roku życia [90,91]. Dane te są zgodne z wynikami innych obserwacji przeprowadzonych u zdrowych wcześniaków i potwierdzają wpływ niektórych czynników, występujących w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego, na stan czynnościowy układu oddechowego zarówno w pierwszych tygodniach po urodzeniu, a w przypadku świszczącego oddechu

(wheezingu) i infekcyjnych chorób dolnych dróg oddechowych w następnych latach życia [92,93,94].

W ostatnio przeprowadzonym badaniu prospektywnym w grupie 802 zdrowych dzieci, którym wykonano po urodzeniu pomiary Crs oraz określono relację czasu szczytowego przepływu wydechowego do czasu wydechu (TPTEF/TET), wykazano zależność pomiędzy obniżonymi wartościami pomiarów uzyskanych w okresie noworodkowym, a wzrostem ryzyka zachorowania na astmę oraz nadreaktywność oskrzeli w wieku 10 lat [95].

W innych pracach wykazano związek pomiędzy stopniem ciężkości ZZO i wartością stosowanego szczytowego ciśnienia wdechowego (PIP), a rozwojem nadreaktywności oskrzeli w wieku 2 lat. Podobna zależność występowała pomiędzy stopniem wcześniactwa, a wystąpieniem przewlekłej choroby płucnej i nadreaktywności oskrzeli w dzieciństwie [96,97].

W analizie przyczyn zaburzeń oddechowych u dzieci urodzonych przedwcześnie i donoszonych uwzględniano także skłonność do atopii, weryfikowaną testami skórnymi oraz poziomem specyficznych IgE, w wieku 10 lat. W grupie wcześniaków stwierdzano częstsze występowanie napadów świszczącego oddechu (43% vs. 17%), jednak tylko w 23% były one powiązane z atopią. Natomiast u dzieci donoszonych, związek pomiędzy występowaniem napadów „wheezingu”, a skłonnością do atopii potwierdzono u 64 % badanych.

Także znaczące obniżenie parametrów spirometrycznych u wcześniaków wiązało się z faktem przedwczesnego urodzenia oraz obecnością wheezingu lub astmy, a nie ze stwierdzeniem atopii [98].

Pomimo, że nie wykazano wpływu atopii na wiek, w którym doszło do wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń oddechowych u wcześniaków we wczesnym dzieciństwie, to jednak predyspozycja do atopii wiązała się u nich częściej ze skłonnością do przetrwałego wheezingu w 10 roku życia, w porównaniu do dzieci donoszonych (62% vs. 9%) [98,99].

Własne badania oceniające podatność układu oddechowego w grupach noworodków, które przebyły niewydolność oddechową (gr. 1- 6), nie wykazały statystycznie istotnej zależności pomiędzy średnią wartością Crs, a wystąpieniem zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia. Jednakże zauważono, że wystąpienie zapalenia płuc jako powikłania ZZO u wcześniaków, a zwłaszcza zachorowanie na wrodzone zapalenie płuc przez

noworodki donoszone, powoduje obniżenie Crs oraz skutkuje tendencją do wzrostu ryzyka wystąpienia zaburzeń oddechowych, w porównaniu z dziećmi bez tego powikłania.

Wynikający z większej dojrzałości zwykle krótszy niż w grupie wcześniaków, czas leczenia noworodków donoszonych, a co za tym idzie toczące się jeszcze procesy naprawcze w obrębie parenchymy płuc po przebyłym zapaleniu, mogły wpłynąć na obniżenie uzyskanych przed wypisem wartości Crs. Brak potwierdzenia statystycznego zależności pomiędzy obniżeniem wartości Crs, a wystąpieniem zaburzeń oddechowych w okresie obserwacji poszpitalnej mógł także wynikać ze zbyt małej liczebności próby jaką objęto badaniem.

Spośród 31 dzieci, które przebyły zapalenie płuc w okresie noworodkowym, 11 z nich wymagało hospitalizacji po wypisaniu z oddziału, w okresie obserwacji follow-up, głównie z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych. Nie stwierdzono tego natomiast w grupie noworodków przedwcześnie urodzonych, które przebyły niepowikłany ZZO.

U tych dzieci częstość występowania zaburzeń oddechowych okresie pierwszego półrocza życia była podobna jak w grupie kontrolnej. . Być może wynikało to ze zbyt krótkiego okresu obserwacji bądź też podejmowanych u tych dzieci działań profilaktycznych, mających na celu ochronę przed infekcjami. Jak wiadomo rodzice wcześniaków wykazują większe zaangażowanie w stosowaniu się do zaleceń w trakcie opieki ambulatoryjnej.

W pracy Broughton S i wsp. [100] wykazano związek pomiędzy zwiększoną zapadalnością na infekcje dolnych dróg oddechowych spowodowane wirusem RSV w 1 roku życia u wcześniaków, u których w 36 tygodniu wieku postkonceptyjnego stwierdzano znacząco wyższe wartości oporu dróg oddechowych (Rrs). Zależności tej nie wykazano natomiast badając poziom Crs i FRC, których wyniki były podobne zarówno w grupie dzieci zdrowych jak i chorujących. Prawdopodobnie zwiększona skłonność do wheezingu w 1 roku życia u bardzo niedojrzałych wcześniaków (VLBW) powodowana jest występowaniem „pułapki powietrznej” na skutek nieprawidłowej budowy końcowych dróg oddechowych. U tych dzieci w 1 roku życia stwierdzano znacząco niższe wartości zarówno FRC oraz relacji czasu szczytowego przepływu wydechowego do czasu wydechu (TPTEF: TE).

Z kolei w badaniach Yau Kl i wsp. obniżone wartości Crs u zdrowych donoszonych noworodków, po ukończeniu 1 miesiąca życia, istotnie korelowały ze zwiększeniem zapadalności na infekcje dolnych dróg oddechowych oraz wystąpieniem wheezingu w pierwszych dwóch latach życia u tych dzieci [91].

Objawy przewlekłego kaszlu, czy też wheezingu we wczesnym dzieciństwie mogą być u dzieci urodzonych przedwcześnie związane ze zmniejszonym rozmiarem dróg oddechowych, a niekoniecznie z ich uszkodzeniem. Z drugiej strony rozwój nadreaktywności oskrzeli często poprzedza nieodwracalne uszkodzenie parenchymy płuc w okresie noworodkowym, korelujące z niskimi wartościami Crs mierzonymi we wczesnym okresie pourodzeniowym [25].

W pierwszych latach życia wartości Crs i Rrs u wcześniaków ulegają stopniowej poprawie, co można wytłumaczyć zwiększeniem wymiaru dróg oddechowych i trwającym nadal procesem alweolaryzacji [101].

W erze leczenia surfaktantem, który przyczynił się do zwiększenia przeżywalności noworodków przedwcześnie urodzonych, u wielu wcześniaków stwierdza się jednak zaburzenia oddychania w pierwszych latach życia [12,13,93].

Wydaje się istotnym, aby już w pierwszych dniach życia stosowano diagnostykę czynnościową układu oddechowego u wentylowanych noworodków. Wczesna ocena wartości oporu dróg oddechowych, informująca o wrodzonych zaburzeniach, zależnych od czynników działających wewnątrzmacicznie na rozwój układu oddechowego, może dostarczyć zarówno cennych informacji mogących mieć wpływ na strategię prowadzenia mechanicznej wentylacji jak i pośrednio na ocenę stopnia ryzyka zachorowalności i funkcji płuc w pierwszych 2 latach życia [75,87]

Wczesne wykrycie nieprawidłowych wartości podatności i oporu dróg oddechowych u noworodków, może generować szybsze podjęcie działań prewencyjnych, celem zminimalizowania stopnia uszkodzenia płuc [75,76,101].

Konieczne są jednak dalsze badania mogące ocenić, które z mierzonych parametrów mechaniki oddychania pozwolą przewidzieć wystąpienie zaburzeń oddechowych związanych z leczeniem wentylacyjnym oraz ustalić sposoby dalszego postępowania w celu poprawy rokowania u dzieci prezentujących objawy niewydolności oddechowej po urodzeniu [101,102,103].

7. WNIOSKI

1. Skrócenie czasu trwania ciąży poniżej 36 tygodni i mała urodzeniowa masa ciała, mają wyraźny wpływ na obniżenie podatności układu oddechowego, w porównaniu do noworodków donoszonych
2. Nie ma istotnych różnic w zakresie wartości Crs wśród wcześniaków, urodzonych pomiędzy 28, a 36 tygodniem wieku ciążowego, które przebyły zespół zaburzeń oddychania.
3. Przebycie sepsy ma istotny statystycznie wpływ na obniżenie podatności układu oddechowego u wcześniaków.
4. Przebycie wrodzonego zapalenia płuc, z koniecznością zastosowania wsparcia oddechowego, istotnie wpływa na obniżenie podatności układu oddechowego u noworodków donoszonych.
5. Wystąpienie nabytego zapalenia płuc u wcześniaków w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania oraz wrodzonego zapalenia płuc u noworodków donoszonych, wyraźnie zwiększa ryzyko zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.
6. Obniżenie wartości Crs, po przebyciu niewydolności oddechowej spowodowanej u wcześniaków ZZO lub wrodzonym zapaleniem płuc u noworodków donoszonych, nie ma statystycznie istotnego wpływu na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.

8. STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Okres płodowy oraz pourodzeniowy jest krytycznym momentem rozwojowym, podczas którego może mieć początek wiele chorób ujawniających się podczas dzieciństwa oraz w wieku dorosłym. Przedwczesne przejście ze środowiska wewnątrzmacicznego do środowiska zewnętrznego, zawierającego wyższe stężenie tlenu, z koniecznością stosowania wsparcia oddechowego, jest często powikłane wystąpieniem ostrych i przewlekłych chorób płuc. Późniejsza czynność płuc noworodka zależy zarówno od stopnia ich dojrzałości, powikłań okołoporodowych, ciężkości zaburzeń oddychania oraz rodzaju interwencji terapeutycznych.

Uzupełnienie panelu badań o ocenę czynnościową płuc pozwala na zobiektywizowanie stanu leczonego pacjenta i zastosowanie optymalnego postępowania leczniczego. Może także przyczynić się dodatkowo do lepszego rozpoznania indywidualnego ryzyka rozwoju zaburzeń oddechowych w dalszym okresie życia oraz zastosowania działań prewencyjnych lub terapeutycznych w celu poprawy funkcji układu oddechowego.

Cel: Celem pracy było przeprowadzenie pomiarów podatności układu oddechowego (Crs) u noworodków po przebyciu niewydolności oddechowej oraz zbadanie przydatności tego parametru w ocenie ryzyka wystąpienia zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia.

Materiał i metody: Badaniem została objęta grupa 126 noworodków, w tym 74 wcześniaków urodzonych pomiędzy 28 a 36 tyg. ciąży, które przebyły zespół zaburzeń oddychania, 19 noworodków donoszonych z wrodzonym zapaleniem płuc oraz 33 zdrowych, donoszonych noworodków stanowiących grupę kontrolną. Chore dzieci podzielono na 6 grup w zależności od stopnia dojrzałości, ocenianego według tygodni trwania ciąży. Wszystkie dzieci hospitalizowane były w Oddziale Noworodków z Pododdziałem Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Szpitala Wojewódzkiego im. Św. Łukasza w Tarnowie. Badanie podatności układu oddechowego (Crs) u chorych noworodków wykonywano po ustąpieniu objawów niewydolności oddechowej, przed planowym wypisem noworodka z oddziału. Badanie Crs przeprowadzono metodą pojedynczej okluzji podczas snu fizjologicznego, przy pomocy maseczki obejmującej usta i nos noworodka, połączonej z głowicą

pneumotachograficzną. Następnie przez okres 6 miesięcy prowadzono obserwację stanu zdrowia w poradni neonatologicznej.

Wyniki: Wykazano istotny statystycznie wpływ stopnia dojrzałości oraz niskiej urodzeniowej masy ciała ($p=0,0002$) na obniżenie średniej wartości Crs u wcześniaków urodzonych przed 36 tygodniem wieku ciążowego, w porównaniu do donoszonych zdrowych noworodków (21,60 ml/kPa vs 28,36 ml/kPa). Także zachorowanie na wrodzone zapalenie płuc przez noworodki donoszone ($p=0,0411$) miało statystycznie istotny wpływ na obniżenie średniej wartości Crs w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto u wcześniaków, które zachorowały na sepsę, stwierdzono znamienne niższe wartości Crs w porównaniu do noworodków bez tego powikłania ($p=0,0334$).

Nie wykazano statystycznie istotnej korelacji pomiędzy wartością Crs u noworodków po przebyciu niewydolności oddechowej, a zwiększonym ryzykiem zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia. Okazało się jednak, że powikłanie w postaci zapalenia płuc podczas leczenia ZZO u wcześniaków statystycznie znacząco ($p=0,043$) pogarsza funkcję płuc w pierwszym półroczu życia. Także zachorowanie na wrodzone zapalenie płuc przez noworodki donoszone ma bardzo wyraźny, aczkolwiek statystycznie niezamienny wpływ ($p=0,055$) na wystąpienie zaburzeń oddechowych w tym okresie czasu, w porównaniu ze zdrowymi noworodkami z grupy kontrolnej.

Wnioski: Skrócenie czasu ciąży poniżej 36 tygodni, niska urodzeniowa masa ciała oraz zachorowanie na sepsę znamienne wpływa na obniżeniem wartości Crs u wcześniaków. Obniżenie wartości Crs u wcześniaków po przebyciu ZZO oraz u noworodków donoszonych, które chorowały na wrodzone zapalenie płuc, nie ma statystycznie istotnego wpływu na wystąpienie zaburzeń oddechowych w pierwszych 6 miesiącach życia. Jednak wystąpienie zapalenia płuc, jako powikłania podczas leczenia ZZO u wcześniaków oraz zachorowanie na wrodzone zapalenie płuc przez noworodki donoszone, w sposób znaczący zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń oddechowych w pierwszym półroczu życia.

Słowa kluczowe: noworodek, statyczna podatność układu oddechowego, metoda pojedynczej okluzji.

SUMMARY

Aims: To evaluate the relationships between postnatal passive respiratory compliance (Crs) and development of respiratory disorders during the first 6 month of life in preterm and full term infants after respiratory insufficiency. The purpose of this study was to investigate whether other relevant neonatal factors, like degree of prematurity, birth weigh, ventilatory conditions, sepsis, and respiratory disease severity affected this relationship.

Material and methods: The passive respiratory compliance was measured by the single occlusion technique in 73 preterm infants after respiratory distress syndrome (RDS), 19 full term infants after congenital pneumonia and 33 healthy full term infants. Respiratory function measurements were performed by single occlusion technique, during natural sleep, after acute phase of illness, before discharge from neonatal department.

Results: Crs was significantly lower in premature newborns <36 weeks gestation after RDS ($p=0,0002$) and in term newborns who have suffered from a congenital pneumonia ($p=0,0411$), than in healthy full term newborn infants. Premature infants who have undergone sepsis have significantly decreased Crs in relationship with those who did not have this complication ($p=0,0334$). Preterm newborns who have suffered pneumonia during treatment of RDS have significantly frequent respiratory problems during the first 6 month of age ($p=0,043$). Full term infants after congenital pneumonia have more but not significantly frequent respiratory problems than healthy term newborns ($p=0,055$). Decreased neonatal Crs wasn't significantly related to respiratory disorders in age of 6 month of life.

Conclusion: Decreased neonatal Crs in premature and full term infants after respiratory insufficiency wasn't significantly related to respiratory disorders during first 6 month of life. This study has showed significantly increase of respiratory problems in this period in preterm and full term infants who have suffered from pneumonia during neonatal period.

Key words: newborn, passive compliance of the total respiratory system, occlusion technique.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population based study. *Pediatrics* 2003; 111:483-487
2. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004; 24:731–733.
3. Barker DJ. Foetal and infant origins of adult disease. 1st Edn. London, BMJ Publishing, 1992.
4. Shaheen S, Barker D, Shiell A, Crocker F, Wield G, Holgate S. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* , 1994; 149:616-619
5. Merkus PJF. Effect of childhood respiratory diseases on the anatomical and functional development of the respiratory system. *Paediatr Resp Rev* 2003; 4:28-39.
6. Piotrowski A. Rozwój płuc i ocena ich dojrzałości. W *Niewydolność oddechowa noworodków- zapobieganie i leczenie*. Alfa medica press 2000; 9-10.
7. Fitzgerald DA, Mesiano G, Brosseau L, Davis GM. Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2000; 105 (6):1209-15.
8. Vrijlandt EJLE, Gerritsen J. The womb and lung function later in life. *Eur Respir J* 2004; 24:722-723.
9. Davis S. : Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. *Respir. Care* 2003; 48(4):367 –384
10. Olinsky A, Bryan AC, Bryan MII. A simple method of measuring total respiratory system compliance in newborn infants. *S Afr Med J* 1976; 50:128-130
11. Lesouef PN, England SJ, Bryan AC. Passive respiratory mechanics in newborn and children. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:552-556
12. Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Ann Rev Physiol* 2000; 62:826-846

13. Jobe AH The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46:641-643
14. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:83–87
15. Inselman LS, Mellins RB, Growth and development of the lung. *J Pediatr* 1981; 98:1-15.
16. Szczapa J. Choroby układu oddechowego. W *Neonatologia PZWL Warszawa*. 2000; 8:158.
17. Holm BA, Kapur P, Irish M, Glick PL. Physiology and pathophysiology of lung development. *J Obstet Gynecol* 1997; 17(6):519-527.
18. Crowther CA, Alfirevic Z, Haslam RR. Prenatal thyreotropin-releasing hormone for preterm birth (Cochrane Review)2001; 2:Oxford,England: Update Software.
19. Helve O, Andersson S, Kirjavainen T,. Improvement of lung compliance during postnatal adaptation correlates with airway sodium transport. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* , February 15, 2006; 173(4): 448-452.
20. Hsia CW, Berberich MA, Driscoll B, Laubach V, Lillehei CW i wsp. Mechanism and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:319-343.
21. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Suppl* 1989; 350:70-94.
22. Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax*. 1982; 37(8):564–571
23. Hislop AA. Airway and blood vessel interaction during lung development. *J Anat.* 2002; 201(4):325-334.
24. Clarce JR, Salmon B, Silverman M. Bronchial responsiveness in the neonatal period as a risk factor for wheezing in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1434-1440
25. Snepvangers Y, Peter de Winter JP, Burger H, Brouwers H, Van der Ent CK. Neonatal respiratory mechanics and development of bronchial hyperresponsiveness in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2004 Jul; 78(2):106-18.

26. Cullen AB, Wolfson MR, Shaffer TH. The maturation of airway structure and function. *NeoReviews* 2002; 3(7):125-130.
27. Busse WW, Banks-Schlegel SP, Larsen GL. Effects of growth and development on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:314-319.
28. Jobe AH. An unknown: Lung Growth and Development after Very Preterm Birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1529-1530
29. Zimmerman LJ, JanssenDJ, Tibboel D, Hamvas A, Carnielli VP. Surfactant metabolism in the neonate. *Neonatology* 2005; 87(4)
30. Harding R, Tester ML, Moss TJ, Davey MG, Louey S, Joyce B, Hooper SB, Maritz G. Effects of intra-uterine growth restriction on the control of breathing and lung development after birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:114-119.
31. Bocking AD, McMillen IC, Harding R, Thornbur GD. Effect of reduced uterine blood flow on fetal and maternal cortisol. *J Dev Physiol* 1986; 8:237-245.
32. Harding R, Cock ML, Louey S, Joyce BJ, Davey MG, Albuquerque CA, Hooper SB, Maritz GS. The compromised intra-uterine environment implication for future lung health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:965 -974.
33. Gaultier C. Malnutrition and lung growth. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10:278–286
34. Landau LI. Paediatric basis of adult lung disease. *Paed Respir Rev* 2006; 7:251-254.
35. Hoo A-F, Henschen M, DezateuxC, Costeloe K, Stocs J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:700-705.
36. Dezateux C, Stocks J, Wade AM, et al. Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing and maternal smoking. *Thorax* 2001; 56:680-686.
37. Yuksel B, Greenough A, Naik S, Cheeseman P, Nicolaidis KH. Perinatal lung function and invasive antenatal procedures. *Thorax* 1997; 52:181-184.

38. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, Hob JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 661-666
39. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, Berry SM. A fetal inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-193
40. Kramer BW, Jobe AH. The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury. *Neonatology* 2005; 88:202-207
41. Willet KE, Ikegami M, Jobe AH, Newnham JP, Moss TJ, Quach TP, Sly PD. Chronic in utero endotoxin exposure improves postnatal lung function but causes abnormalities in lung structure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2001; 49: 259A.
42. Van Marter JL, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moor M, Martin C. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140:171-176.
43. Glumoff V, Vayrynen O, Kangas T, Hallman M. Degree of lung maturity determines the direction of the interleukin-1 induced effect on the expression of surfactant proteins. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:280-288.
44. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr* 2000; 159:798-802.
45. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review) 2002; Oxford, England: Update Software.
46. Halliday HL. Use of steroids in the perinatal period. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:821-827.
47. Helve O, Pitkanen OH, Andersson S, O'Brodowich H, Kiriavainen T, Otulakowski G. Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics* 2004; 113(5):1267-72.
48. Rimensberger PC. Neonatal respiratory failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:315-321.
49. Jobe AH, Ikegami M. Mechanism initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53:81-94.

50. Cullen AB, Wolfson MR, Shaffer TH. Impact of mechanical ventilation on the developing airway. *NeoReviews* 2002; 3:137-142.
51. Hallman M, Glumoff V, Ramet M. Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. *Comp Biochem Physiol Part A* 2001; 129:287-294.
52. Herting E, Sun B, Jarstrand C, Curstedt T, Robertson B. Surfactant improves lung function and mitigates bacterial growth in immature ventilated rabbits with experimentally induced neonatal group B streptococcal pneumonia. *Arch Dis Child* 1997; 76:F3-F8.
53. de Winter JP, Merth IT, van Bel, Egberts J, Brand R, Qoanjer PhH. Changes of respiratory system mechanics in ventilated lungs of preterm infants with two different schedules of surfactant treatment. *Pediatr Res* 1994; 35:541- 549.
54. Dik WA, Versnel MA, Naber BAE, Janssen DJ, van Kaam AHLC, Zimmermann LJJ. Dexamethasone treatment does not inhibit fibroploration in chronic lung disease of prematurity. *Eur Respir J* 2003; 21:842-847.
55. Barrington KJ. Postnatal steroids and neurodevelopmental outcomes: a problem in the making. *Pediatrics* 2001; 107:1425-1426.
56. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants (Cochrane Review) 2002; Oxford, England:Update Software.
57. Shah SS, Ohlsson A, Holliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD002058.
58. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infant with (or developing) chronic lung disease (Cochrane Review) 2003; Oxford, England: Update Software.
59. Stocks J. Respiratory physiology during early life. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999 Aug. 54(4):358-64.
60. Gappa M, Collin AA, Goetz I, Stocks J. ; Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J* 2001; 17(1):141-148.
61. Stocks J. Lung function testing in infants. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18:14-20.

62. Goetz I, Hoo AF, Lum S, Stocks J. Assessment of passive respiratory mechanics in infants: double versus single occlusion? *Eur Respir J* 2001; 17:449- 455.
63. Rabbette PS, Stocks J. Influence of volume dependency and timing of airway occlusions on the Hering-Breuer reflex in infants. *J Appl Physiol* 1998; 85:2033– 2039
64. Szymankiewicz M. Mechanika oddychania. *Seminaria z medycyny perinatalnej*. Poznań 2001; tom VI: 20-39.
65. Haland G, Carlsen KH, Devulapalli CS, Pettersen M, Mowinckel P, Lødrup Carlsen KC. Lung function development in the first 2 yr of life is independent of allergic diseases by 2 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2007. 18: 528–534.
66. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, et al. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol* 1982; 52:1209-1215
67. Hanrahan JP, Brown RW, Carey VJ, Castile RG, Speizer F, Tager IB. Passive respiratory mechanics in healthy infants: effects of growth, gender, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt1):670-680.
68. Dreizzen E, Migdal M, Praud JPa, Magny JF, Dehan M,Chambille B,Gaultier C. Passive compliance of total respiratory system in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*, 1988 May; 112(5):778-81.
69. Migdal M. ,Dreizzen E. Praud JP i wsp. : Compliance of the total respiratory system in healthy preterm and full-term newborns. *Pediatr Pulmonol*. 1987; 3: 214–218.
70. Katier N. ,Cuno S. P. M. Uiterwaal, Brita M. de Jong, Kimpen J, van der Ent CK: Feasibility and variability of neonatal and infant lung function measurement using the single occlusion technique. *Chest* 2005; 128; 1822-1829.
71. Olechowski W. , Lauterbach R. Podatność układu oddechowego u zdrowych noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego i siłami natury. *Postępy Neonatologii* 2005; 1 (7): 87-89.
72. Olechowski W. Zastosowanie pomiaru podatności układu oddechowego u noworodka z zespołem aspiracji smółki. *Postępy Neonatologii* 2006; 1(9):18-20.
73. Sawicki K. *Elementy statystyki dla lekarzy*. PZWL, Warszawa,1982.

74. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PL na przykładach z medycyny. Wyd. II, StatSoft Polska, Kraków 2001.
75. Snepvangers Y, Winter J, Burger H, Brouwers H, Ent C. Respiratory outcome in preterm ventilated infants: importance of early respiratory system resistance. *Eur J of Pediatr* 2004; 163(7): 378-384
76. Choukroun ML, Tayara N, Fayon M, Demarquez JL. Early respiratory system mechanics and the prediction of chronic lung disease in ventilated preterm neonates requiring surfactant treatment. *Biol Neonate*. 2003; 83(1):30-5.
77. Tortorolo L, Vento G, Matassa PG, Zecca E. Early changes of pulmonary mechanics to predict the severity of bronchopulmonary dysplasia in ventilated preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 12(5):332-7.
78. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparison of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr*. 2004; 8:4
79. de Winter JP, Merth IT, Brand R, Quanjer Ph H. Functional residual capacity and static compliance during the first year in preterm infants treated with surfactant. *American Journal of Perinatology*. 2000; 17(7):377-384.
80. Schultz C, Tautz J, Reiss I, Moller JC. Prolonged mechanical ventilation induces pulmonary inflammation in preterm infants. *Neonatology* 2003; 84:64-66.
81. Polańska B, Sidor D, Leszczyk-Kapusta I, Niemczuk M, Poradowska-Jeszke W, Ciborska K, Jankowski A. Neutrophil elastase and interleukin-8 as inflammatory mediators in mechanically ventilated children. *Med Sci Monit* 2004; 10:463-468.
82. Lauterbach R, Pawlik D, Zembala M, Szymura-Oleksiak J, Lisowska-Miszczuk I, Kowalczyk D, Bury J. Pentoxifylline in prevention and treatment of chronic lung disease. *Acta Paediatrica* 2004; 93 (s444): 20-22.
83. Watterberg KL, Demers LM, Scott S, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-215.

84. Tegtmeier FK, Maacks S, Wood WG, Wiebicke W. Elastase alfa1-proteinase inhibitor and lactoferrin concentration in endotracheal aspirates of ventilated newborns. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:90-94.
85. Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh SY, Kim JC, Jun JK. The relationship between oligohydramnion and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:459-462
86. Bry K, Whitsett JA, Tichelaar JW, Lappalainen U. Role of IL-1 in lung development: doxycycline-inducible expression of IL-1 in the respiratory epithelium of transgenic mice (abstract). *Pediatr Res* 2001; 49: 262A.
87. Young S, Arnott J, O'Keeffe PT, Le Souef PN, Landau LI. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J.* 2000 Jan; 15(1):151-7.
88. Nun JF. *Kliniczna fizjologia oddychania ze szczególnym uwzględnieniem anestezjologii.* Wyd. II, PZWL, Warszawa 1981.
89. Lis G, Pietrzyk JJ, Cichocka-Jarosz E, Szczurbiński T, Kwinta P. Astma oskrzelowa: kto częściej choruje dziewczęta czy chłopcy? *Przegląd Lekarski* 1997; 54(9):602-606.
90. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319:1112–1117
91. Yau KI, Fang LJ, Shieh KH. Factors predisposing infants to lower respiratory infection with wheezing in the first two years of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Feb; 82(2):165-70.
92. Murray CS, Pipis SD, McArdle EC, Lowe LA i wsp. Lung function at one month of age as a risk factor for infant respiratory symptoms in a high risk population. *Thorax*, 2002 May; 57(5):388-92.
93. Koivisto M, Marttila R, Saarela T, Pokela ML i wsp. Wheezing illness and rehospitalization In first two years of life after neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2005 Oct (4): 486-92.

94. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PMC, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. . Am. J. Respir. Crit. Care Med., February 15, 2006; 173(4): 442 - 447.
95. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS. Reduced lung function at birth and risk of asthma at 10 years of age. N Engl J Med. 2006; 19; 355:1682-9.
96. Gappa M, Pillow JJ, Allen J, Mayer O. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest wall mechanics. Pediatr Pulmonol. 2006 Apr; 41(4): 291-317.
97. Perez Tarazona S. ,Lopez Andreu JA, Roques Serradilla JM. Respiratory function and clinical outcome in infants after premature birth and chronic pulmonary disease. An Esp Pediatr. 1999 Aug; 51(2):175-80.
98. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. Pediatr Pulmonol, 2004 Jan; 37(1):43-9.
99. Kwinta P, Klimek M, Cichocka-Jarosz E, Lis G, Pietrzyk JJ. Występowanie atopii i chorób alergicznych alergicznych wieku 5-7 lat u dzieci z bardzo małą urodzeniową masą ciała. XXXI Spotkania Kliniczne Chirurgów Dziecięcych z Pediatrami. Kraków, 2007.
100. Broughton S, Bhat R, Roberts A, Zuckerman M, Rafferty G, Greenough A, Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants. Arch Dis Child. 2006 Jan; 91(1):26-30
101. Gappa M, Stocks J, Merkus P, Jobe AH. Lung Growth and Development after Preterm Birth: Further Evidence. Am. J. Respir. Crit. Care Med. , August 1, 2003; 168(3): 399 - 400.
102. Henschen M, Stocks J, Brookes I, Frey U. New aspects of airway mechanics in pre-term infants. Eur. Respir. J. 2006, May 1; 27(5): 913- 920.
103. Stocks J, Lum S. Applications and Future Directions of Infant Pulmonary Function Testing. Paediatric Pulmonary Function Testing. Prog Respir Res. Basel, Karger. 2005; vol 33: 78-91.