

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**Ingrida Pilypienė**

**VAISIAUS UŽDEGIMINIO ATSAKO SINDROMO ĮTAKA  
NEIŠNEŠIOTO NAUJAGIMIO SVEIKATAI IR PSICHOMOTORINEI  
RAIDAI**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, Medicina (06B)

Vilnius, 2012

Disertacija rengta 2007–2011 metais Vilniaus universitete

Mokslinis konsultantas

prof. dr. Nijolė Drazdienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,  
medicina 06B)

Kalbos redaktorė

Jolanta Storpirštienė

Disertacija ginama eksternu

## TURINYS

1. SANTRUMPOS .....	5
2. ĮVADAS .....	6
3. TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....	9
4. SVARBIAUSI GINAMIEJI DARBO TEIGINIAI.....	9
5. DARBO NAUJUMAS IR MOKSLINĖ REIKŠMĖ.....	10
6. LITERTŪROS APŽVALGA.....	11
6.1 Uždegiminis atsakas ir citokinai.....	11
6.2 Uždegimas ir pirmalaikis gimdymas .....	15
6.3 VUAS – sunkiausia intrauterinės infekcijos išraiška .....	17
6.4 VUAS ir vaisiaus poliorganinis pažeidimas.....	18
6.5 VUAS prevencija ir gydymo perspektyvos .....	28
7. TYRIMO OBJEKTAS .....	31
7.1... Tyrimo metodologija.....	31
7.2... Tiriamasis kontingentas.....	32
8. TYRIMO METODIKA .....	33
8.1 Virkštelės kraujo imunologinis tyrimas.....	33
8.1.1 Virkštelės kraujo bandinių ruošimas.....	33
8.1.2 Virkštelės kraujo citokinų IL-6, bTNF- $\alpha$ , bVEGF, aTNF- $\alpha$ , aVEGF koncentracijų nustatymas.....	33
8.2 6 ir 12 mėn. KA kūdikių antropometriniai tyrimai.....	36
8.3 6 ir 12 mėn. KA kūdikių psichomotorinės raidos vertinimas pagal Miuncheno funkcinės raidos diagnostikos metodiką.....	36
8.4 Statistinė duomenų analizė.....	37
9. TYRIMO REZULTATAI.....	39
9.1. Tiriamųjų klinikinių, laboratorinių bei instrumentinių rodmenų lyginamoji analizė.....	39
9.1.1 VUAS ir naujagimių motinų demografiniai, socialiniai ir akušeriniai veiksniai .....	39
9.1.2 VUAS ir naujagimių motinų klinikiniai, laboratoriniai ir instrumentiniai rodmenys perinataliniu laikotarpiu.....	40
9.1.3 VUAS ir naujagimių klinikiniai, laboratoriniai ir instrumentiniai rodmenys ankstyvoju adaptacijos laikotarpiu .....	46

9.1.4	VUAS ir naujagimių sveikata vėlyvučiu adaptacijos laikotarpiu.....	53
9.1.5	VUAS ir 6 mėn. KA kūdikių raida .....	60
9.1.6.	VUAS ir 12 mėn. KA kūdikių raida .....	63
9.2	Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimių bei jų motinų klinikinių, laboratorinių ir instrumentinių rodmenų tarpusavio ryšys.....	67
9.2.1	Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio rodmenų tarpusavio ryšys.....	67
9.2.2	Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimių ankstyvojo adaptacijos laikotarpio sveikatos rodmenų tarpusavio ryšys.....	69
9.2.3	Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimių vėlyvojo adaptacijos laikotarpio sveikatos rodmenų tarpusavio ryšys.....	71
9.2.4	Virkštelės kraujo citokinų ir 6 mėn. KA kūdikių raidos tarpusavio ryšys.....	73
9.2.5	Virkštelės kraujo citokinų ir 12 mėn. KA kūdikių raidos tarpusavio ryšys...75	
9.3	Virkštelės kraujo citokinų vertė, prognozuojant naujagimių sveikatą iki 1 m. KA..	76
9.3.1	Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant naujagimių sveikatos sutrikimus ankstyvučiu adaptacijos laikotarpiu.....	76
9.3.2	Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant naujagimių sveikatos sutrikimus vėlyvučiu adaptacijos laikotarpiu.....	79
9.3.3	Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant 6 mėn. KA kūdikių psichomotorinės raidos sutrikimus.....	84
9.3.4	Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant 12 mėn. KA kūdikių psichomotorinės raidos sutrikimus.....	84
10.	REZULTATŲ APTARIMAS.....	87
11.	TYRIMO IŠVADOS.....	109
12.	PRAKTINĖ TYRIMO REIKŠMĖ.....	110
12.1	Darbo rezultatų praktinė reikšmė.....	110
12.2	Neišnešiotų naujagimių virkštelės kraujo citokinų tyrimų rekomendacijos.....	111
13.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	113
14.	MOKSLINĖS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI .....	145
15.	PRIEDAI (anketa, bioetikos komiteto leidimas).....	146
16.	PADĖKA.....	154

## 1. SANTRUMPOS

BPD	– bronchų ir plaučių displazija
CD	– leukocitų diferenciacijos antigenai
CNS	– centrinė nervų sistema
CRB	– C reaktyvusis baltymas
ELISA	– tvirtafazė imunofermentinė analizė
EPO	– eritropoetinas
GS	– galimybių santykis
HPA	– pogumburio, kankorėžinės liaukos ir antinksčių ašis
IL	– interleukinas
ISK	– intraskilvelinės kraujosruvos
IUAS	– intrauterinio augimo sulėtėjimas
KA	– koreguotas amžius
KMI	– kūno masės indeksas
KSS	– kvėpavimo sutrikimų sindromas
LPL	– lėtinė plaučių liga
LPS	– lipopolisacharidas
NNR	– neišnešiotų naujagimių retinopatija
N/V	– jaunų granulocitų ir visų granulocitų santykis
PI	– pasikliautinis intervalas
PVL	– periventrikulinė leukomaliacija
PVVN	– pirmalaikis vaisiaus vandenų nutekėjimas
RR	– reliatyvioji rizika
SUAS	– sisteminio uždegiminio atsako sindromas
SN	– standartinis nuokrypis
TGF	– transformuojantis augimo veiksnys
a,bTNF- $\alpha$	– auglio nekrozės veiksnys alfa, aktyvioji ir bendroji formos
a,bVEGF-A	– kraujagyslių endotelio augimo veiksnys, aktyvioji ir bendroji formos
VUAS	– vaisiaus uždegiminio atsako sindromas

## 2. ĮVADAS

Pirmalaikis gimdymas dažniausia perinatalinio mirtingumo ir sergamumo priežastis išsivysčiusiuose kraštuose, iš jų ir Lietuvoje. Nors antenatalinė priežiūra yra padariusi didelę pažangą, pirmalaikių gimdymų per pastarąjį dešimtmetį nesumažėjo net ir labai išsivysčiusiose šalyse. Lietuvoje pirmalaikių gimdymų skaičius taip pat išlieka pastovus - apie 5-6 proc. visų gimdymų. Lietuvoje kasmet gimsta apie 1800 neišnešiotų naujagimių. Neišnešiotų naujagimių mirtingumas yra 30 kartų didesnis nei išnešiotų [1]. Motinos ir vaiko sveikatos rodmenys – nėščiujų ir gimdyvių, perinatalinis, naujagimių ir kūdikių mirtingumas ir sergamumas – valstybės ekonominės ir socialinės brandos atspindys.

1998–2010 m. Lietuvos sveikatos programoje buvo iškeltas strateginis tikslas: iki 2010 m. kūdikių mirtingumą sumažinti 30 proc. 1998 m. Lietuvoje kūdikių mirtingumas buvo 9,2 iš 1000 gyvų gimusiųjų, 2009 m. jis sumažėjo iki 5,0 [1]. Taigi, per dešimtmetį kūdikių mirtingumas sumažėjo net 46 proc. Kūdikių mirtingumo mažėjimą lėmė naujagimių mirtingumo mažėjimas.

Modernios technologijos, nauji vaistai, aukšta gydytojų ir slaugytojų kvalifikacija lėmė, kad per pastaruosius metus labai pagerėjo neišnešiotų naujagimių išgyvenamumas. Tačiau, kai neišnešiotų naujagimių išgyvena vis daugiau, daugėja ir vaikų, kuriems augant išryškėja ilgalaikiai sutrikimai, pabloginantys tiek jų pačių, tiek visos šeimos gyvenimo kokybę. Žmogaus gyvenimo kokybės gerinimas – vienas iš šiuolaikinės medicinos uždavinių.

Išgyvenusiems neišnešiotiems vaikams dažniausiai pasitaikančios komplikacijos yra cerebrinis paralyžius (10 kartų dažnesnis nei išnešiotiems), psichikos sutrikimai (7,5 karto dažnesni), apsigimimai (7 kartų dažnesni), regos ir klausos pažeidimas (30 proc. neišnešiotų vaikų), judėjimo sutrikimai (25 proc. neišnešiotų vaikų), lėtinė plaučių liga [2, 3]. Net 25-50 proc. neišnešiotų vaikų, kurių gimimo svoris yra  $\leq 1500$  g, reikalingas specialus papildomas lavinimas [4]. Tad ankstyvas neišnešiotų naujagimio sveikatos vertinimas ir gyvenimo kokybės prognozė yra labai svarbūs, kad būtų galima kuo anksčiau pradėti tikslinį gydymą ir ankstyvą vaiko raidos korekciją.

Pirmalaikio gimdymo prevencija – didžiausia antenatalinės pagalbos užduotis visame pasaulyje. Nurodoma, kad dažniausia neišnešioti naujagimio gimimo priežastis yra intrauterinė infekcija [5, 6]. Moteriai intrauterinė infekcija neretai yra lėtinė ir besimptomė, todėl pirmalaikį gimdymą gana sunku prognozuoti. Tyrimai rodo, kad dažniausiai kylančioji lytinių takų infekcija, ypač iki 32 nėštumo savaitės, sukelia subklinikinį chorioamnionitą, pirmalaikį vaisiaus vandenų nutekėjimą ir pirmalaikį gimdymą [7]. Naujausi tyrimai rodo pirmalaikio gimdymo, intrauterinės infekcijos ir uždegiminio proceso sąsajas.

Intrauterinė infekcija gali sukelti vaisiaus infekciją ir uždegimą, inicijuoti vaisiaus uždegiminį atsaką, kuris apibrėžiamas vaisiaus uždegiminio atsako sindromu – VUAS. VUAS pasekmė - sunkūs vaisiaus ir naujagimio pažeidimai bei vėlesni liekamieji kūdikio sveikatos sutrikimai, tokie kaip cerebrinis paralyžius ir lėtinė plaučių liga [8, 9]. VUAS progresuodamas gali sukelti sepsinį šoką ir mirtį [10-12]. VUAS apibrėžiamas IL-6 koncentracijos padidėjimu vaisiaus kraujo plazmoje  $\geq 11$  pg/ml [13]. Histologinė VUAS išraiška – virkštelės kraujagyslių uždegimas, arba funizitas [14], tačiau VUAS paprastai diagnozuojamas remiantis padidėjusia vaisiaus kraujo plazmos IL-6 koncentracija.

Mikroorganizmai ir jų išskiriamos medžiagos skatina vaisiaus mononuklearus gaminti citokinus: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , laktoferiną, fibronektiną, defensinus, augimo veiksnius ir kt., kurie esant gimdos uždegimui dideliais kiekiais aptinkami motinos kraujyje, makšties ir gimdos kaklelio išskyrose, vaisiaus vandenyse, vaisiaus kraujyje [15-19]. VUAS diagnozuojamas iš vaisiaus kraujo mėginių, paimtų kordocentezės metu, tačiau daugiau tyrimų atlikta nustatant citokinių koncentracijas virkštelės kraujo plazmoje gimimo momentu [20-22]. Literatūroje nurodoma didesnė imunologinių tyrimų vertė, nes, esant bakterijų invazijai, citokinių koncentracijos padidėjimas nustatomas 6-10 kartų dažniau, nei aptinkamos pačios bakterijos [10].

Svarbu kuo anksčiau įvertinti naujagimio uždegiminio pažeidimo galimybę dėl grėsmingų VUAS komplikacijų. Vienų autorių nuomone, IL-6 virkštelės kraujyje turi būti tiriamas visais pirmalaikio gimdymo atvejais, kitų – visais

atvejais, esant pirmalaikiam vaisiaus vandenių nutekėjimui. Tačiau kol kas šie tyrimai kasdienėje klinikinėje praktikoje neatliekami.

Literatūroje dažniausiai nurodomos IL-6 kritinės vertės CNS pažeidimo prognozei [21, 23, 24], tačiau TNF- $\alpha$  tikslių vertinimų virkštelės kraujyje stokojama [25]. VEGF atlieką pagrindinį vaidmenį vystantis kraujagyslėms. Šis veiksnys didina hematoencefalinio barjero pralaidumą ir yra susijęs su neišnešiotų naujagimių intraskilvelinėmis kraujosruvomis (ISK) [26]. Manoma, kad uždegiminio atsako metu padidėja VEGF gamyba ir išskyrimas [27]. Įrodyta šio veiksnio įtaka naujagimių bronchų ir plaučių displazijai atsirasti [28-31]. Vėliau VEGF pradėtas sieti su neišnešiotų naujagimių retinopatijos (NNR) išsivystymu [32-34]. Kai kurių autorių nuomone, VEGF ištyrimas 4-6-ą postnatalinio amžiaus savaitę neišnešiotų naujagimių kraujo serume galėtų būti vertingas diagnozuojant NNR. Tačiau tokių tyrimų mokslinėje literatūroje paskelbta tik keletas [35, 36]. Literatūroje neaptikome duomenų, rodančių virkštelės kraujo VEGF koncentracijos ir NNR ryšį.

Mokslinėje literatūroje pateikiamos įvairių formų (aktyvių TNF- $\alpha$ , VEGF arba bendrų TNF- $\alpha$ , VEGF ir baltymų junginių) TNF- $\alpha$ , VEGF koncentracijos kraujo plazmoje, todėl gauti rezultatai interpretuojami skirtingai.

2005 metais pirmą kartą Lietuvoje citokinų koncentracijas nėščiąjų makšties ir gimdos kaklelio išskyrose pradėjo tirti D. Bartkevičienė [17,37]. Nustatyta, kad šis tyrimo metodas yra tikslus prognozuojant pirmalaikį gimdymą ir įgimtą naujagimių infekciją bakterine vaginoze sergančioms nėščiosioms. M. Šilkūnas ištyrė gimdos ir vaisiaus kraujotaką toms nėščiosioms, kurių makšties ir gimdos kaklelio išskyrose rastos padidėjusios IL-1 $\beta$  ir IL-1ra koncentracijos. Šio tyrimo metu nustatyta, kad gimdos ir vaisiaus kraujotakos tyrimas dopleriu šiais atvejais padeda prognozuoti įgimtą naujagimių infekciją [38, 39].

Vaisiaus uždegiminio atsako sindromas negvildenta problema Lietuvoje. Virkštelės kraujo citokinų tyrimai iki šiol nebuvo atliekami. Mūsų bandymai taikyti šiuos tyrimus klinikinėje praktikoje yra pirmieji. Tikimės, kad tyrimo rezultatai padės tiksliau paaiškinti pirmalaikio gimdymo priežastis, geriau suprasti neišnešiotą naujagimio sveikatos sutrikimus, padės prognozuoti vaiko raidą augant.



### **3. TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI**

**Tyrimo tikslas** įvertinti VUAS įtaką neišnešiotu naujagimio sveikatai ankstyvuojū ir vėlyvuojū adaptacijos laikotarpiais bei psichomotorinei raidai 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje.

#### **Mokslinio darbo uždaviniai**

1. Nustatyti ir įvertinti nėščiosios rizikos veiksnius prognozuojant VUAS.
2. Nustatyti ir įvertinti VUAS (kai virkštelės kraujo IL-6  $\geq 11$  pg/ml) įtaką neišnešiotu naujagimio sveikatai po gimimo bei psichomotorinei raidai 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje.
3. Nustatyti ir įvertinti virkštelės kraujo citokinų IL-6, bTNF- $\alpha$  ir aTNF- $\alpha$ , bVEGF ir aVEGF ir neišnešiotu naujagimio sveikatos ankstyvuojū ir vėlyvuojū adaptacijos laikotarpiais bei psichomotorinės raidos 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje tarpusavio ryšį.
4. Nustatyti virkštelės kraujo citokinų IL-6, bTNF- $\alpha$  ir aTNF- $\alpha$ , bVEGF ir aVEGF kritines vertes, prognozuojant neišnešiotu naujagimio sveikatos sutrikimus ankstyvuojū bei vėlyvuojū adaptacijos laikotarpiais ir psichomotorinę raidą 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje.

### **4. SVARBIAUSI GINAMIEJI DARBO TEIGINIAI**

1. Uždegiminių citokinų pokyčiai virkštelės kraujyje atspindi intrauterinės infekcijos ir imuninių procesų poveikį neišnešiotam naujagimiui.
2. VUAS daro įtaką neišnešiotu naujagimio sveikatai po gimimo ir psichomotorinei raidai 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje.
3. Citokinų koncentracijų nustatymas virkštelės kraujyje yra tinkamas ir informatyvus tyrimo metodas prognozuoti neišnešiotu naujagimio sveikatą po gimimo bei psichomotorinę raidą 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje.

## **5. DARBO NAUJUMAS IR MOKSLINĖ REIKŠMĖ**

Neišnešioti naujagimio gimimas ir ilgalaikiai jo sveikatos sutrikimai bei sunkūs liekamieji reiškiniai – viena aktualiausių akušerijos ir neonatologijos problemų. Citokinų tyrimai pirmalaikio gimdymo, neišnešioti naujagimio sergamumo priežastims išaiškinti yra pastarojo dešimtmečio mokslinių tyrimų dėmesio centre. Uždegimo žymenys, nustatyti nėščiujų kraujo serume, makšties ir gimdos kaklelio išskyrose, vaisiaus vandenyse, vaisiaus kraujyje, suteikė galimybę kliniciams prognozuoti pirmalaikį gimdymą, komplikacijas po gimdymo, vaisiaus ir naujagimio pažeidimą.

Neonatologo uždavinys - naujagimio perinatalinio uždegiminio pažeidimo nustatymas ir su VUAS susijusių komplikacijų – CNS pažeidimo, lėtinių plaučių pakitimų ar naujagimio mirties rizikos laipsnio įvertinimas. Tam pagelbėtų virkštelės kraujo citokinų tyrimai. Tai gana nesudėtingas ir paprastas metodas, kuris Lietuvoje naujagimio sveikatos prognozės tikslu dar nebuvo taikytas. Šis darbas – tai pirmasis klinikinis bandymas, siekiantis įvertinti virkštelės kraujo uždegiminių citokinų pokyčių reikšmę neišnešioti naujagimio sveikatai po gimimo ir psichomotorinei raidai.

## 6. LITERATŪROS APŽVALGA

Mokslinės literatūros vaisiaus uždegiminio atsako klausimu ieškojome PubMed duomenų bazėje, naudojant šiuos MeSH terminus: *longitudinal studies*, *comperative studies* ir tekstinius žodžius: *preterm delivery*, *intrauterine infection*, *cytokines*, *fetal inflammatory response*, *periventricular leukomalacia*, *IL-6*, *TNF- $\alpha$* , *VEGF*. Buvo atrinkti straipsniai anglų kalba, paskelbti spaudoje 2001-2011 metais. Taip pat išnagrinėjome anksčiau nei per pastaruosius dešimt metų paskelbtus Lietuvos ir užsienio mokslininkų straipsnius bei straipsnių apžvalgas mus dominančios problemos klausimais.

### 6.1 Uždegiminis atsakas ir citokinai

**Uždegiminis atsakas ir jo reikšmė.** Uždegimu vadinama pirminė audinių reakcija į insultą [40]. Mokslui žengiant į priekį, uždegimas pradėtas interpretuoti kaip citokinių, chemokinių ir kitų uždegimo žymenų vietinis poveikis kraujagyslėms ir audiniams [41]. Vis dėlto sąvoka „histologinis uždegimas“ mokslinėje literatūroje dar tebesiejama su tam tikrų ląstelių - neutrofilų, makrofagų ir limfocitų, o ne uždegimo žymenų prisiskverbimu į audinius [40].

Priklausomai nuo ląstelių tipo, uždegimas yra skirstomas į ūminį ir lėtinį. Tačiau šis skirstymas taip pat turi netikslumų, nes, pavyzdžiui, gimdos raumenyje menstruacijų metu neutrofilai ir taip aptinkami [42]. Taigi, ūminio endometrito ir perimenstruacinės gimdos raumens būklės tokia citologinė diferencinė diagnostika galėtų būti kebli. Histologinis audinio ištyrimas turėtų būti auksinis standartas diagnozuojant uždegimą. Nustatyta, kad leukocitai tik chemotaksio veikiami pradeda migruoti į audinių pažeidimo arba infekcijos vietą, o molekuliniai uždegimo žymenys gali būti aptinkami daug anksčiau nei histologiškai patvirtinamas uždegimas [43, 44]. Ir tam nereikia paties audinio mėginio.

Laiku nustatyti uždegimą yra labai svarbu, nes ne visada šis procesas pasireiškia klinikiniais simptomais - karščiavimu, skausmu, leukocitoze ir kt. Kai kuriems histologinio uždegimo atvejams apskritai nebūdinga klinikinė išraiška.

Vienas iš tokių yra histologinis chorioamnionitas tiek išnešiotu, tiek neišnešiotu nėštumo metu [45, 46]. Tam pagelbėtų citokinų tyrimai.

Uždegimo reikšmė organizmui yra trejopa: 1) sudaryti fizinį infekcijos plitimo barjerą, 2) pristatyti ląsteles ir molekules infekcijos kenksmingumui panaikinti; 3) skatinti pažeistų audinių atsinaujinimą [41]. Molekulės, kurios atsipalaiduoja pažeidimo metu (citokinai, chemokinai, prostaglandinai, leukotrienai, komplemento sistema ir kt.) skatina reaktyvių deguonies metabolitų susidarymą, padidina makrofagų ir neutrofilų aktyvumą, dėl to mikroorganizmas tampa nekenksmingas [41]. Reaktyvių deguonies metabolitų perteklius organizme formuoja oksidacinį stresą, šis sudaro sąlygas sisteminiam uždegimui atsirasti, pavyzdžiui, sepsio ar preeklampsijos atvejais [47, 48].

**Pavojingų signalų atpažinimas.** Imuninė sistema pavojingiems signalams atpažinti naudoja struktūros atpažinimo receptorius (angl. *pattern recognition receptors* – PRRs), kurie identiškai atkartoja daugumos mikroorganizmų struktūrą [41,49]. Manoma, kad imuninė sistema greičiau reaguoja į pavojaus signalus iš pažeisto audinio nei į svetimo agento atpažinimą [49]. Pirmasis PRRs atpažinimas vyksta per transmembraninius receptorius (angl. *Toll-like receptors* – TLRs), kurie atpažįsta bakterijų endotoksinus. Jų yra ir makšties epitelyje, gimdos kaklelyje, gimdos gleivinėje, kiaušintakiuose [50]. Nustatyta, kad savaiminis pirmalaikis gimdymas, esant chorioamnionitui, ir padidėję receptorių TLR-2,- ir -4 mRNR kiekiai vaisiaus dangaluose yra susiję [51]. Tai rodytų, kad pakitęs įgimtas imuninis atsakas galėtų būti pirmalaikio gimdymo iniciatorius.

**Įgimtas ir įgytas imuninis atsakas.** Įgimtas imuninis atsakas yra nespecifinis ir neturi imunologinės atminties. Įgytas imuninis atsakas yra specifinis ir jam pasireikšti reikia laiko. Šiam atsakui būdinga imunologinė atmintis [41, 52].

Epiteliniai paviršiai yra pirmasis fizinis nespecifinis barjeras, saugantis nuo mikroorganizmų patekimo. Tačiau bakterijos gali „apeiti“ epitelio barjerą. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad bakterijos gali patekti į vaisiaus vandenį per uždegiminiuosius vaisiaus dangalus ir nesant jų plyšimo [53]. Epitelis taip pat gamina antimikrobinius peptidus ( $\alpha,\beta$ -defensinus), kurie pažeidžia mikroorganizmų ląstelių membranas [54, 55]. Pavyzdžiui, vaisiaus plaučiuose gaminami

surfaktanto baltymai SP-A, SP-D [56] taip pat pasižymi mikroorganizmus surišančiu ir uždegimą slopinančiu poveikiu [57]. Kitas nespecifinis veiksmas, kuris apsaugo nuo mikroorganizmų išplitimo, yra metabolinių komponentų prieš bakterijas išskyrimas. Pavyzdžiui, makštyje esančios laktobakterijos gamina pieno rūgštį, kuri stabdo patogeninių bakterijų augimą ir plitimą [58].

Labai svarbus nespecifinis imuninės sistemos atpažinimo mechanizmas yra atpažinimo receptoriai PRRs. Jie klasifikuojami: 1) tirpūs atpažinimo receptoriai – ūmios fazės proteinai (pvz., CRB); 2) transmembraniniai atpažinimo receptoriai (TLRs-1-10, C-lektinai). TLR-4 atpažįsta lipopolisacharidus, kuriuos gamina Gr (-) bakterijos; TLR-2 atpažįsta peptidoglikanus, lipoproteinus, kuriuos išskiria Gr (+) bakterijos, mikoplazmos; 2) intraląsteliniai atpažinimo receptoriai (Nod-1,2) atpažįsta intraląstelinius patogenus [59]. Sąveika su transmembraniniais atpažinimo receptoriais sukelia citokinų, chemokinų, antimikrobinių peptidų gamybą, aktyvinamos specifinio imuninio atsako ląstelės [41].

**Citokinai ir chemokinai.** Citokinai – tai imuninių ląstelių gaminamos polipeptidinės molekulės, kurios dalyvauja imuniniuose procesuose [60, 61]. M. Mitchell su bendraautorais citokinus apibūdina kaip tirpius tarpląstelių kontaktų tarpininkus [62]. Citokinų gyvavimo laikas yra gana trumpas. Nuolatinė citokinų gamybos stimuliacija yra būtina sąlyga, kad jų veikla nenutrūktų. Citokinai atlieka pagrindinį vaidmenį kontroliuojant uždegiminį atsaką. Jų veikla yra trejopa: 1) nespecifinio imuninio atsako reguliavimas; 2) specifinio imuninio atsako reguliavimas; 3) hemopoezės ląstelių augimo ir diferenciacijos reguliavimas.

Bendros citokinų klasifikacijos nėra. Citokinams priklauso įvairios heterogeninės molekulės, kurios pagal funkcinį aktyvumą yra skirstomos į: interleukinus, limfokinus, interferonus, kolonijas stimuliuojančius veiksnius, auglio nekrozės veiksnius (TNF), augimo veiksnius (GF), chemokinus ir kt. Kiekvienos rūšies citokinus sintetina skirtingos ląstelės. Citokinai veikia ląsteles taikinius, susijungdami su jų membranoje esančiais specifiniais receptoriais. Nustatyta, kad citokinai yra aktyvūs net esant labai mažoms jų koncentracijoms, matuojamoms pikomoliais, o jų veikla yra labai įvairialypė [60, 63].

Citokinai gali pasižymėti uždegiminiu (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-12, TNF- $\alpha$ ) ar prieš uždegiminiu poveikiu (IL-4, IL-10, IL-11, IL-12, TGF- $\beta$ ). A. K. Abbas su bendraautoriais siūlo skirti tris pagrindines citokinių grupes: įgimto nespecifinio imuniteto mediatoriai (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , chemokinai); specifinio imuniteto mediatoriai (IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\beta$ ); kraujodarą veikiančys citokinai (IL-3, IL-7, granulocitų kolonijas stimuliuojantis veiksnys G-CSF, monocitų kolonijas stimuliuojantis veiksnys M-CSF, kamieninių ląstelių veiksnys) [60, 64]. Citokinai gali būti klasifikuojami ir pagal kilmę: 1) T helperių tipas 1, arba T<sub>H</sub>1; 2) T helperių 2 tipas, arba T<sub>H</sub>2. T<sub>H</sub>1 citokinai (IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ) atsakingi už ląstelinį imunitetą, T<sub>H</sub>2 citokinai (IL-4, IL-6, IL-10 ir IL-13) skatina humoralinio imuniteto veiklą.

Prouždegiminiai citokinai TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  – pagrindiniai sepsinio šoko vedliai, kurių klinikinė išraiška yra karščiavimas, hipotenzija, leukocitozė ir kt. [65, 66]. TNF- $\alpha$  skatina kitų citokinių sintezę. Šis citokinas gaminamas kepenyse, monocituose, makrofaguose. Jo skilimo pusperiodis yra tik 17 min. [67]. Eksperimentinių tyrimų duomenimis, TNF- $\alpha$  atlieka pagrindinį vaidmenį esant bakterijų LPS sukeltam smegenų pažeidimui [68, 69]. Naujausi tyrimai sieja ankstyvus ir vėlyvus neišnešiotų naujagimių smegenų pokyčius su padidėjusiomis TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  koncentracijomis [70-72].

IL-6 – ūmios uždegiminio atsako fazės žymuo, kuris skatina ūmios fazės reaktantų (pvz., CRP) gamybą kepenyse. IL-6 yra plejotropinis citokinas, apie 26 kDa dydžio, jį gamina fagocitai, endotelio ląstelės, fibroblastai, taip pat atkrinamosios plokštelės, choriono, vaisiaus dangalų ir trofoblasto ląstelės. Intrauterinės infekcijos sukulto pirmalaikio gimdymo atvejais padidėjusios IL-6 koncentracijos aptinkamos moters kraujo serume, vaisiaus vandenyse [73, 74]. Nustatytas virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir chorioamnionito bei naujagimių sepsio tarpusavio ryšys [75]. Citokinai IL-1 [76], TNF- $\alpha$  [77], IL-6 [78], IL-8 keičia gimdos fenotipą, skatindami prostaglandinų biosintezę, ekscituliulinės medžiagos destrukciją bei pasižymi neuroendokrininiu poveikiu, galų gale tai sukelia pirmalaikį gimdymą.

Infekcinės ar kitos kilmės pažeidimas sudaro sąlygas uždegimo grandinės pradžiai, kas skatina VEGF gamybą [79, 80]. Yra žinomi keli šio veiksnio pogrupiai – VEGF-A, -B, -C, -D, ir -E. VEGF jungiasi su ląstelių paviršiuje esančiais receptoriais [81]. Labiausiai ištirtas VEGF-A atlieka pagrindinį vaidmenį vystantis kraujagyslėms [80]. Tyrimai, siejantys VEGF koncentracijas kraujyje su naujagimio klinikiniais pokyčiais ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais, daugiausia minimi bronchų ir plaučių displazijos (BPD) kontekste [82–85]. Vėliau VEGF pradėtas sieti su neišnešiotų naujagimių retinopatijos (NNR) išsivystymu [86–88]. VEGF pats savaime nėra uždegiminis veiksnys. Jis gali inicijuoti uždegiminį atsaką centrinėje nervų sistemoje, kadangi didina hematoencefalinio barjero pralaidumą ir skatina imuninių molekulių ir kitų pažeidėjų patekimą į smegenis. Tai sudaro sąlygas neišnešiotų naujagimių intraskilvelinėms kraujosruvoms susidaryti [26]. Šis veiksnys ir jo receptoriai VEGS-R1,3 yra svarbūs normaliam kraujagyslių vystymuisi embriogenezės metu bei arterinio latako užsidarymui po gimimo [89]. Su VEGF siejami naujausi tyrinėjimai lėtinės plaučių ligos, NNR, smegenų pažeidimo linkme.

## **6.2 Uždegimas ir pirmalaikis gimdymas**

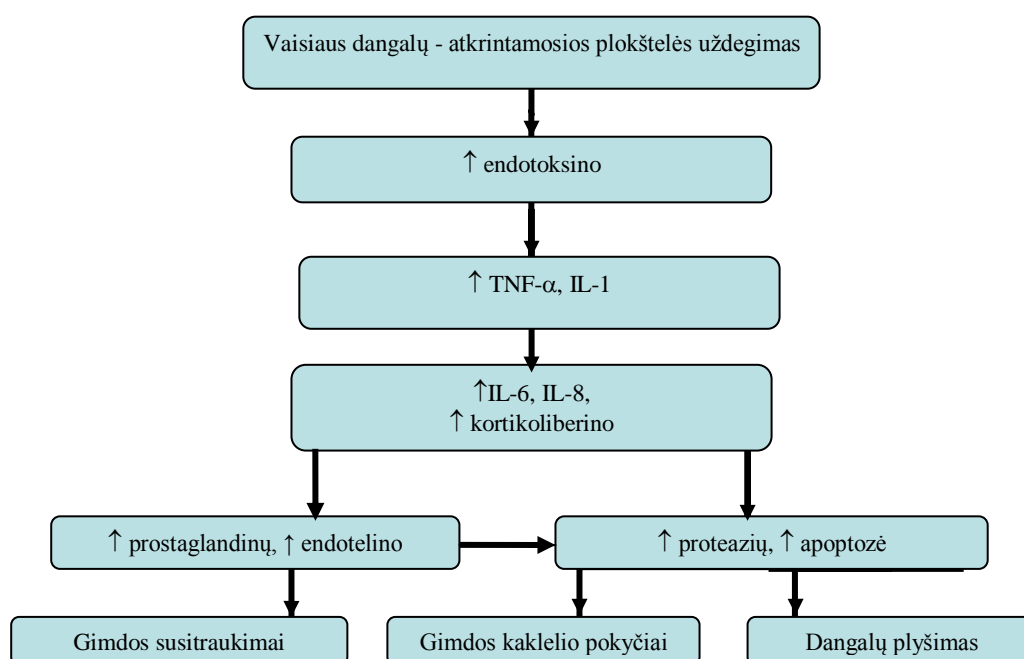
Dažniausia pirmalaikio gimdymo priežastis yra infekcija – apie 40 proc. atvejų [90, 91]. Tyrimai rodo, kad kylančioji lytinių takų infekcija dažnai sukelia subklinikinę chorioamnionitą, pirmalaikį vaisiaus vandenų nutekėjimą ir pirmalaikį gimdymą [92]. Rečiau intrauterinė infekcija plinta hematogeniniu, peritoniniu keliu ar išsivysto po atliktos amniocentezės. Dažniausiai vaisiaus vandenis infekuoja *Ureaplasma urealyticum* ir *Mycoplasma spp.*, rečiau *Fusobacterium spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Str. agalactiae*, *Peptostreptococcus spp.*, *St. aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* [93]. Net 51 proc. atvejų aptinkamas daugiau nei vienas sukėlėjas [94]. Duomenys apie viruso įtaką pirmalaikiam gimdymui yra prieštaringi. Vieni tyrėjai nepateikia aiškių viruso ir pirmalaikio gimdymo sąsajų, kitų autorių duomenimis, vaisiai, kurių vandenyse aptiktas viruso antigenas, dažniau žūdavo gimdoje, dažniau gimdavo prieš laiką ir būdavo mažesnio gimimo svorio [95]. Dažniausiai išskiriami adenovirusai,

citomegalijos ir enterovirusai [96]. Yra pakankamai duomenų, rodančių, kad mikrobinė vaisiaus vandenų invazija neretai yra lėtinis ir kliniškai nebylus vidurinio nėštumo trečdalis procesas, galų gale pasibaigiantis pirmalaikiu gimdymu [97].

Manoma, kad tik 1 proc. visų mikroorganizmų leidžia aptikti bakteriologiniai pasėliai. Literatūroje nurodoma didesnė imunologinių tyrimų vertė, nes citokinų kiekio padidėjimas nustatomas dažniau, nei aptinkamos pačios bakterijos [44, 98].

Kylančiuoju būdu patekę mikroorganizmai sukelia vietinę uždegiminę reakciją ir uždegiminių citokinų gamybą. Jeigu šio proceso nepakanka tam, kad prasidėtų gimdymas, mikroorganizmai per vaisiaus dangalus patenka į vaisiaus vandenį, pasiekia vaisių, inicijuojamas VUAS [99]. Uždegiminių citokinų padaugėja motinos kraujo serume, vaisiaus vandenyse, vaisiaus kraujyje [100, 101].

IL-1 yra svarbus pirmalaikio gimdymo pradžia. IL-1 skatina prostaglandinų gamybą ir gimdos raumens susitraukimus [102, 1 pav.]. TNF- $\alpha$  taip pat skatina prostaglandinų gamybą vaisiaus dangaluose, atkrintamojoje plokštelėje ir gimdos raumenyje [103] bei metaloproteinazių gamybą [104], dėl to pirma laiko plyšta vaisiaus dangalai ir prasiplečia gimdos kaklelis [105, 1 pav.].



**1 pav.** Vaisiaus dangalų – choriono ir atkrintamosios plokštelės uždegimas (pagal C. J. Lockwood ir E. Kuczynski, 1999)



Infekuotas vaisius, atsakydamas į stresą, „įjungia“ autonominės nervų sistemos ir hormoninės sistemos veiklas, susidaro vadinamoji pogumburio, kankorėžinės liaukos ir antinksčių (HPA) ašis, kai vaisiaus pogumburyje suaktyvėja kortikoliberino sekrecija ir dėl to vaisiaus antinksčiuose padidėja kortizolio gamyba. Kortizolis tiesiogiai veikia prostaglandinų sekreciją, sukeliama gimdos susitraukimai. Tuo įrodoma, kad žmogaus vaisius pats gali duoti gimdymo pradžios signalą. Manoma, kad nepalanki intrauterinė aplinka sukelia ilgalaikes pasekmes HPA ašiai [106].

Tęsiant nėštumą yra labai svarbūs priešuždegiminiai citokinai. Manoma, kad IL-10 – svarbus priešuždegiminis veiksnys, palaikantis nėštumą. Išnešiotu nėštumu atveju IL-10 gamyba placentoje yra sumažėjusi, palyginti su I ir II nėštumo trečdaliu IL-10 kiekiais. Tai rodytų, kad IL-10 mažėjimas – normalus fiziologinis reiškinys, pasibaigiantis gimdymu [107]. IL-10 skyrimas gyvūnams pagerina nėštumo baigtį [108]. Žinoma, kad uždegiminis procesas išnešiotu gimdymo metu apsiriboja vien vaisiaus dangalais. Motinos kraujo serume šių uždegimo žymenų neaptinkama [109].

### **6.3 VUAS – sunkiausia intrauterinės infekcijos išraiška**

Pirmųjų daugiau nei prieš penkis dešimtmečius atliktų vaisiaus imuninės sistemos tyrimų duomenys rodė, kad vaisiaus imunitetas pasižymi imunotolerancija [110]. Vėliau pastebėta, kad prieš laiką nutekėjus vaisiaus vandenims, neišnešiotu vaisiaus neutrofilai ir monocitai visgi pasižymi immunoaktyviu poveikiu [111], tokio vaisiaus kraujo plazmoje aptinkamos padidėjusios IL-6 [10] ir CRP [112] koncentracijos ir fiksuojamas  $T_H1$  ir  $T_H2$  imuninis atsakas [113]. 1993 m. neurologas iš Bostono A. Levitonas iškėlė hipotezę, kad intrauterinė infekcija vaisiuje inicijuoja uždegiminių citokinų gamybą, kurie galbūt sukelia smegenų baltosios medžiagos pažeidimą, vadinamą periventrikuline leukomaliacija (PVL) [114]. Po kelerių metų B. H. Yoon su bendraautoriais patvirtino šią hipotezę [24, 115].

Intrauterinė infekcija, pasiekusi vaisių, inicijuoja VUAS. Dažniausiai tai yra subklinikinė būklė, daugiau siejama su pirmalaikiu gimdymu ir pirmalaikiu vaisiaus vandenų nutekėjimu [116]. VUAS progresuodamas sukelia poliorganinį pažeidimą, sepsinį šoką ir mirtį [117]. VUAS – sisteminio uždegiminio atsako sindromo (SUAS), aprašomo suaugusiems žmonėms, atitikmuo. 1992 m. Amerikos krūtinės ląstos gydytojų kolegija ir Intensyviosios terapijos sąjunga patikslino ir apibrėžė SUAS klinikinius ir laboratorinius kriterijus [118]. Nuo 2001 m. IL-6 apibūdinamas kaip laboratorinis SUAS žymuo [119].

VUAS apibrėžiamas IL-6 koncentracijos padidėjimu vaisiaus kraujo plazmoje  $\geq 11$  pg/ml [120, 10]. Naujagimiai, kuriems buvo diagnozuotas VUAS, dažniau sirgo KSS, naujagimių sepsiu, pneumonija, BPD, nekrozinio enterokolitu, jiems dažniau buvo diagnozuotos intraskilvelinės kraujosruvos ir PVL [10]. Uždegimo žymenys IL-1, TNF- $\alpha$ . padidina hematoencefalinio barjero pralaidumą, skatina oligodendrocitų pažeidimą ir sutrikdo mielino gamybą. B.H. Yoon su kolegomis nustatė, kad 88 proc. atvejų PVL yra susijusi su padidėjusiais TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 kiekiais naujagimio smegenyse [121].

Literatūros duomenimis, motinai uždegimas nustatomas 9 kartus dažniau, nei randama vaisiaus uždegiminė reakcija žuvus vaisiui gimdoje. Vaisiaus mirtis, kurios priežastis yra infekcija gimdoje, suprantama kaip imuninio atsako į infekcijos plitimą klaida, dėl kurios neprasidėjo pirmalaikis gimdymas [50, 116]. Manoma, kad antenatalinė vaisiaus žūtis gali būti susijusi ir su IL-1ra geno 2 alelio defektu, kai labai padidėja IL-1ra gamyba ir stabdoma pirmalaikio gimdymo pradžia [122].

#### **6.4 VUAS ir vaisiaus poliorganinis pažeidimas**

Mikrobinė invazija vaisiuje inicijuoja sisteminių uždegiminių atsaką, kuris progresuodamas sutrikdo daugelio organų veiklą. Daugiasisteminis pažeidimas vystosi dėl vaisiaus kraujo plazmoje padidėjusių metaloproteinazių-9 koncentracijų, kurios suardo IV tipo kolageno skaidulas [105]. VUAS organai

taikiniai yra hemopoezės sistema, antinksčiai, širdis, smegenys, plaučiai, oda ir žarnynas [43, 123].

**VUAS ir hemopoezės sistemos pažeidimas.** Labiausiai VUAS sutrikdo eritrocitų ir granulocitų grandis [124]. Dviem trečdaliams pažeistų vaisių būdinga neutrofilija. Manoma, kad tai atsitinka dėl G-CGF, kurio, esant VUAS, vaisiaus kraujo plazmoje padaugėja daugiau nei 10 kartų. VUAS pažeistų vaisių kraujyje dažnai randama ir eritroblastų. Kai kurie autoriai teigia, kad vaisiaus kraujo eritroblastų kiekis ir virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos yra susiję [125].

VUAS metu pakinta monocitų ir neutrofilų aktyvumas [111]. Naujausi tyrimai rodo VUAS ir vaisiaus čiobreliaukės sunykimą sąsajas [126]. Manoma, kad dėl citokinų poveikio vaisiuje padidėja gliukokortikoidų gamyba, kas sukelia limfoidinio audinio ląstelių apoptozę. J. D. Kuban su bendraautoriais nustatė uždegimo, mažų vaisiaus čiobreliaukės rengenologinių matmenų ir vaisiaus smegenų baltosios medžiagos pažeidimo tarpusavio ryšį [127].

**VUAS ir vaisiaus antinksčių pažeidimas.** Paaiškėjo, kad VUAS streso pažeistam vaisiui pasikeičia kortizolio ir dehidroepiandrosterono (DHEA-S) santykis. Nustatytas šio santykio ir IL-6 ryšys [128]. Manoma, kad tokie pokyčiai turi ilgalaikius padarinius žmogaus metabolinėms funkcijoms [129, 130].

**VUAS ir vaisiaus odos pažeidimas.** Literatūros duomenimis, esant chorioamnionitui vaisiaus odoje padidėja TLR-2 kiekiai. Taip įrodomas vaisiaus odos vaidmuo uždegiminio atsako patogenezėje [131].

**VUAS ir vaisiaus inkstų pažeidimas.** Tyrimai rodo, kad, įvykus PNVN ir esant mažam vaisiaus vandenių kiekiui, dažniau nustatomos padidėjusios virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos bei didesnės IL-6, IL-1 $\beta$  ir TNF- $\alpha$  koncentracijos vaisiaus vandenyse [132]. Manoma, kad dėl uždegimo atsiradę inkstų kraujotakos sutrikimai lemia mažesnę vaisiaus vandenių gamybą [133]. Nustatyta, kad dėl perinatalinės uždegiminės reakcijos įvykę nefronų pokyčiai išlieka ir vaikui augant, pavyzdžiui, mikroalbuminurija. Todėl tokiems vaikams inkstų funkcijos rodmenys turėtų būti tiriami reguliariai.

**VUAS ir vaisiaus širdies pažeidimas.** Atlikti tyrimai rodo, kad įvykus PNVN, keičiasi vaisiaus širdies diastolės funkcija [134]. Manoma, kad taip atsitinka dėl

padidėjusio kairiojo širdies skilvelio komplainso, kuris suprantamas kaip kompensacijos mechanizmas, siekiant palaikyti pastovų širdies minutinį tūrį. Vaisiaus sepsio atveju vyksta stiprus širdies raumens pažeidimas, dėl to vaisius gali žūti [135]. Nustatyta, kad sunkus naujagimių hemodinamikos sutrikimas tiesiogiai siejasi su padidėjusiomis virkštelės kraujo IL-6 koncentracijomis [136]. Manoma, kad šie sunkūs hemodinamikos pokyčiai gali vykti ir vaisiui, kas lemia PVL ir nepalankias neurologines baigtis [137].

**VUAS ir vaisiaus plaučių pažeidimas.** Pirmąjį eksperimentinį tyrimą, įrodantį antenatalinės uždegiminės reakcijos įtaką vaisiaus plaučių būklei, aprašė K. Bry su bendraautorais [138]. Buvo nustatyta, kad IL-1 $\alpha$  injekcijos į vaisiaus vandenį pagerina triušių naujagimių plaučių funkcijas, nes padidėja surfaktanto A ir B baltymų frakcijų bei surfaktanto lipidų kiekiai. Šie pastebėjimai rodytų, kad uždegimas vaisiaus plaučiuose pagreitina plaučių audinio brendimą. Tuo pat metu K. L. Watterberg su kolegomis nustatė histologinio chorioamnionito ir retesnio ūmaus naujagimio KSS tarpusavio ryšį, tačiau LPL, vėliau vadintos BPD, atvejai buvo dažnesni. Tyrimo metu trachėjos aspirate pirmą gyvenimo parą nustatytos padidėjusios IL-1 $\beta$  koncentracijos [139].

Dešimtmečiu anksčiau buvo pastebėta, kad *Ureaplasma urealyticum* (*Uu*), kuri įprastai aptinkama apatiniuose lytiniuose takuose, iš trachėjos aspirato dažniau buvo išskiriama tiems naujagimiams, kuriems vėliau vystėsi LPL, todėl manyta, kad infekuoti vaisiaus vandenys turi poveikį distalinių plaučių audinio segmentų vystymuisi [140]. Ši prielaida padaryta dar iki surfaktanto eros. Ir tik daug vėliau nustatyta, kad *Uu* ir *Mycoplasma hominis* vikštelės kraujyje aptinkamos net 23 proc. labai neišnešiotų vaikų, kuriems dažnai buvo diagnozuojami naujagimių SUAS ir BPD [141].

Infekcijos vaidmuo LPL patogenezėje nagrinėjamas ir toliau [142]. Didėjant LPL dažniui (7,5–20 proc. naujagimių < 34 gestacijos sav. [143]), buvo nustatyta, kad naujagimiai, kurių vaisiaus vandenyse ir virkštelės kraujyje rastos padidėjusios uždegiminių citokinų koncentracijos, turi polinkį išsivystyti LPL. Taigi, šis polinkis gali būti nulemtas iki gimimo ir glaudžiai susijęs su VUAS [82,84].

Ankstesnių tyrimų duomenys rodė, kad BPD išsivysto vaikams, kuriems buvo sunkus KSS, ir jam gydyti reikėjo didelio ventiliacijos slėgio ir didelės deguonies koncentracijos. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad „naujoji“ BPD dažniau formuojasi naujagimiams, kuriems antenataliai plaučių brandinimui buvo skirti kortikosteroidai, po gimimo buvo skirta surfaktanto bei pritaikyta moderni neagresyvi mechaninė plaučių ventiliacija. Anksčiau daryta prielaida, kad BPD formavimąsi lemia didelis neišnešiotumas, barotrauma, deguonies toksiškumas, buvo papildyta nauja hipoteze: neadekvati plaučių raida dažniausiai yra antrinė, nulemta intrauterinės infekcijos ir vaisiaus uždegiminės reakcijos [82, 144].

B. H. Yoon su bendraautoriais įrodė, kad IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  koncentracijas vaisiaus vandenyse ir naujagimių BPD sieja tiesioginis ryšys [145]. Taip pat buvo nustatytas VUAS, kai virkštelės kraujo IL-6 >17,5 pg/ml, ir „atipinės“ lėtinės plaučių ligos (LPL be ūminio naujagimių KSS) tarpusavio ryšys [146].

Uždegiminius citokinus atsakydamos į hiperoksijos, mikroorganizmų, endotoksinų, barotraumos poveikį, gamina ir plaučių audinio ląstelės. Tai sukelia plaučių audinio pažeidimą ir fibrozinį pokyčius [147]. Manoma, kad uždegiminiai citokinai prasiskverbia giliai į neišnešiotų naujagimių plaučius dėl nepakankamo priešuždegiminių citokinių (IL-4, IL-10, IL-11 ir kt.) gebėjimo reguliuoti šį uždegiminį atsaką iš karto po gimimo [142, 147], todėl didėja BPD išsivystymo galimybė [148, 149]. Neišnešiotų naujagimių antioksidacinių fermentų (superoksido dismutazės, katalazės ir glutationo peroksidazės) aktyvumas yra mažas [150], tačiau audinių proteazių (metaloproteinazės-9, elastazės ir kt.) aktyvumas yra pakankamas, kad pažeistų ekstraceliulinį karkasą bei alveolės ir kapiliarų jungtį [151]. Neišnešiotų naujagimio audiniai turi mažai ir proteazių inhibitorių. Kita vertus, nustatyta, kad genetiškai nulemtas šių fermentų trūkumas taip pat sukelia plaučių audinio ląstelių žūtį, nes metaloproteinazės pasižymi ir audinio struktūros apsauginiu poveikiu [152, 153].

Kitas uždegimui būdingas požymis yra padidėjęs alveolių ir kapiliarų pralaidumas [144]. A. Jaarsma su bendraautoriais nustatė, kad uždegimo žymenys pažeidžia smulkiųjų plaučių kraujagyslių vientisumą jau pirmą dirbtinės plaučių ventiliacijos valandą [154]. Padidėję albumino kiekiai kvėpavimo takuose sukelia

plaučių edemą, pažeidžia surfaktanto sistemą [155]. Dėl plaučių kraujagyslių endotelio pažeidimo padidėja neutrofilų ir trombocitų aktyvumas, kas rodo jau sisteminių uždegiminio atsako pobūdį [156]. Dėl uždegimo atsiradusį plaučių pažeidimą visada lydi TGF- $\beta$ , CTGF ir VEGF funkcijų pokyčiai [144]. TGF- $\beta$  ir CTGF skatina audinių atsinaujinimą. Kai audinių atsinaujinimo procesas pasidaro pernelyg intensyvus, inicijuojamas fibrozinio audinio formavimasis ir BPD vystymasis [157, 158]. Šie abu veiksniai yra įtraukti ir į „naujos“ BPD patogenezę, kuri apibūdinama ne tiek fibrozinais plaučių pokyčiais, kiek bendrai sumažėjusiu plaučių audinio ir plaučių kraujagyslių augimu. Mažos VEGF koncentracijos randamos vaikams, kuriems diagnozuojama BPD [159, 160]. Susilpnėjęs VEGF ir jo receptorių veiklai, netaisyklingai formuojasi mikrokraujagyslių tinklas ir sutrinka alveolizacija.

Apibendrinant būtų galima teigti, kad perinatalinis uždegimas pagreitina vaisiaus plaučių brendimą, dėl to gerėja naujagimių išgyvenamumas įvykus pirmalaikiam gimdymui. Kita vertus, uždegiminei reakcijai įgavus lėtinę eigą, plaučiuose sukeliama giluminiai pokyčiai, kurie programuoja patologinę plaučių vaskulogenezę ir alveolizaciją, dėl to išsivysto LPL [43].

**VUAS ir CNS pažeidimas.** Smegenų pažeidimą gali sukelti asfiksija, smegenų infekcija ar perinatalinė uždegiminė reakcija. 1950 m. N. J. Eastman įrodė karščiavimo gimdymo metu ir vaikų cerebrinio paralyžiaus ryšį [161]. Tokiais atvejais vaikai cerebriniu paralyžiumi sirgo septynis kartus dažniau. Pastarojo dešimtmečio tyrimai pateikia akivaizdžių įrodymų dėl intrauterinės infekcijos vaidmens vystantis naujagimių ISK ir PVL [120, 121, 162–164].

PVL dažniausiai siejama su neišnešiotu naujagimių [122, 165]. Tačiau paskelbti tyrimai įrodo, kad chorioamnionitas yra nepriklausomas cerebrinio paralyžiaus rizikos veiksnys išnešiotiems ar nedaug neišnešiotiems vaikams [166, 167]. Virkštelės kraujagyslių uždegimas – funizitas taip pat susiejamas su nepalankiomis neurologinėmis baigtimis [168, 169].

Anksčiau manyta, kad vaikų cerebrinis paralyžius – hipoksijos gimdymo metu padarinys, tačiau tolesni tyrimai parodė, kad tik 8–10 proc. atvejų cerebrinis paralyžius susijęs su įvykiais gimdymo metu. Pateikiami aiškūs kriterijai, pagal

kuriuos cerebrinis paralyžius galėtų būti siejamas su gimdymu: 1) virkštelės arterijos kraujo pH < 7,0 ir šarmų deficitas >12 mmol/l; 2) didelio ar vidutinio laipsnio encefalopatija >34 nėštumo savaitių naujagimiams; 3) spastinio tetrapleginio ar diskinezinio pobūdžio cerebrinis paralyžius [170]. Tuo pat metu O. Damanas ir A. Levitonas patvirtina, kad intrauterinės infekcijos sukeltas vaisiaus uždegiminis atsakas susijęs tiek su neišnešiotu naujagimio ISK, tiek su baltosios smegenų medžiagos pažeidimu ir nervų sistemos vystymosi sutrikimais [171, 172]. Šie pastebėjimai įrodo, kad didėjantys virkštelės kraujo citokinų kiekiai, kaip atsakas į prenataliai patekusį antigeną, atsiranda daug anksčiau nei hipoksija ar smegenų pažeidimas gimdymo metu.

Specifinis mechanizmas, kaip intrauterinė infekcija ir jos sukelta vaisiaus uždegiminė reakcija pažeidžia smegenis, nėra iki galo aiškus. Kai kurių tyrimų duomenimis, naujagimių, kuriems diagnozuota PVL, baziniuose mazguose, smegenų gumbure, *hippocampus* ir *neocortex* zonose randamos padidėjusios TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  ir IL-2 koncentracijos [173-175]. Žinoma, kad lipopolisacharidas sumažina oligodendrocitų pirmtakų ir mielino bazinio baltymo kiekį, dėl to besivystančiose smegenyse sumažėja mielino gamyba [176]. Citokinų gamyba vyksta ir vaisiaus mikroglijoje, sukeliama astrogliozė [174]. Dėl uždegimo didėja azoto oksido sintezė, ciklooksigenazės gamyba, todėl padaugėja laisvųjų radikalų [177]. Citokinai susilpnina ir glutamato nešiklių funkciją, todėl įvykęs oksidacinis stresas pažeidžia neuronus [178].

Citokinai aptinkami ir vaisiaus kraujotakoje, ir smegenyse. Hipoksinio ischeminio ir uždegimo nulemtu smegenų pažeidimo mechanizmai yra panašūs [179, 180]. Smegenys, įvykus hipoksijai - ischemijai (pvz., sunkios preeklampsijos atvejais), taip pat gamina citokinus, nors infekcijos ir nėra. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  kiekių padidėjimas fiksuojamas 1–4 val. po hipoksijos ir ischemijos fakto [181]. Tokiais atvejais virkštelės kraujo citokinų tyrimai galėtų padėti diferencijuoti, kada galėjo įvykti smegenų pažeidimas – iki gimdymo ar gimdymo metu. Nustatyta, kad neišnešiotų ir išnešiotų vaikų, kuriems diagnozuotas cerebrinis paralyžius, virkštelės kraujo citokinų charakteristikos skiriasi, todėl manoma, kad cerebrinio paralyžiaus patologinė fiziologija įvairuoja priklausomai nuo gestacijos [182].

2005 m. K. B. Nelsonas su bendraautorais nustatė neišnešiotų vaikų genetinio polimorfizmo ir cerebrinio paralyžiaus ryšį [183]. Genetinio polimorfizmo svarba cerebrinio paralyžiaus formavimuisi minima ir kitų tyrėjų darbuose [184].

Literatūros duomenimis, PVL dažnis yra apie 7 proc. mažesniems nei 32 nėštumo savaitėms naujagimiams [185], B. H. Yoon nurodo 14 proc. PVL dažnį 25–36 sav. naujagimiams [26]. Dėl baltosios smegenų medžiagos pažeidimo vaikui augant išryškėja kai kurių sutrikimų: ribotos aplinkos pažinimo galimybės, elgsenos sutrikimai, vaizdo suvokimo sunkumai ir cerebrinis paralyžius [4, 186, 187]. Todėl būtų galima teigti, kad VUAS įvardijimas galėtų pagelbėti nustatant šių sutrikimų priežastį.

Publikuotų tyrimų, kuriuose nurodomos perinatalinės uždegiminės reakcijos ir neišnešiotų naujagimių raidos sąsajos, nėra daug. Vienuose tyrimuose virkštelės kraujo citokinai apskritai nebuvo tiriama, kituose uždegimo žymenys buvo tiriama naujagimio motinai ar naujagimiui pirmomis gyvenimo dienomis, todėl tyrimų rezultatų interpretacija kiek skiriasi. Kūdikių raidos vertinimas taip pat buvo atliekamas naudojant skirtingas raidos vertinimo metodikas. Pavyzdžiui, JAV daugiau nei septynis dešimtmečius vaikų raidai įvertinti naudojama *Bayley* vaikų vystymosi skalė (angl. *Bayley Scales of Infant Development – BSID*) [188]. Raidos įvertinimas pagal BSID metodiką yra sudėtingas ir reikalauja atitinkamos raidos vertinimo specialistų kvalifikacijos ir šio metodo naudojimo patirties. Kitose šalyse kūdikių raidai įvertinti paplitę Denverio raidos atrankos testas (angl. *Denver developmental screening test – DDST*), Albertos motorinio vaikų vystymosi skalė (angl. *Alberta Infant Motor Scale – AIMS*) ir kiti testai, iš kurių 18 yra dažniausiai naudojamų [189, 190]. Mūsų tyrime buvo taikyta Miuncheno funkcinės raidos diagnostikos metodika [191], kuri yra daug paprastesnė.

**VUAS ir naujagimių nekrozinis enterokolitas.** Literatūros duomenimis, IL-18, TNF- $\alpha$ , IL-12 ir nekrozinis enterokolitas (NEK) naujagimystėje yra susiję.

IL-18 – kritinis citokinas NEK patogenezėje, kuris paleidžia uždegiminę kaskadą [192]. Kepenų TNF- $\alpha$  ir IL-18 atpalaiduoja kitus citokinus, per biliarinę sistemą patenka į žarnyną ir sukelia jo pažeidimą [193]. Nustatyta, kad gyvūnai, kuriems buvo skirta specifinių TNF- $\alpha$  antikūnių, penkis kartus rečiau sirgo NEK



[194]. Tyrimo metu buvo padaryta prielaida, kad specifiniai TNF- $\alpha$  antikūniai, kurie inaktyvina ne tik TNF- $\alpha$ , bet ir kitus kepenų ir žarnyno citokinus, galėtų būti skiriami žmonėms gydyti. Nustatyta, kad motinos pienas didina priešuždegiminio citokino IL-10 kiekį žarnyne, todėl NEK išsivystymo rizika mažėja [195].

**Neišnešiotų naujagimių retinopatija ir VUAS.** Maždaug prieš dešimtmetį buvo įvardyti NNR rizikos veiksniai: maža nėštumo trukmė, mažas naujagimio gimimo svoris, gydymas deguonimi po gimimo [196]. Vėliau NNR susieta su vitamino E trūkumu, paciento gydymu indometacinu, hiperkapnija, kraujo ir jo komponentų perpylimais [197]. Tačiau neišnešiotumas ir gydymas deguonimi buvo pripažinti svarbiausiais etiologiniais NNR veiksniais [198]. Tik 2009 m. O. Damanas susiejo NNR su chorioamnionitu [199].

Daugumoje publikacijų, kuriose apžvelgiama NNR patogenezė, teigiama, kad gydymas didele deguonies koncentracija turi neigiamą poveikį nebrandžiai tinklainei, nes mažėja VEGF kiekis, dėl ko tinklainės kraujagyslės nustoja augti [200]. Ir atvirkščiai, esant hipoksijai VEGF kiekiai tinklainėje gerokai padidėja, todėl joje prasideda pernelyg intensyvus kraujagyslių augimas ir vystosi NNR. Literatūroje nurodomi ir genetiniai NNR atsiradimą skatinantys veiksniai [201]. Tačiau kai kuriuose tuo pat metu atliekamuose tyrimuose konstatuojama, kad infekcija naujagimystės laikotarpiu didina NNR atsiradimo riziką [202, 203]. Iškeliama hipotezė: jei hipoksija ir infekcija naujagimystės laikotarpiu ir NNR yra susijusios, tai anksčiau, prieš gimimą, įvykęs oksidacinis stresas ir perinatalinė uždegiminė reakcija taip pat galėtų lemti NNR atsiradimą [204].

Manoma, kad ypač neurotrofiškas TNF- $\alpha$  yra įtrauktas į NNR patogenezę. Nustatyta, kad omega-3 polinesočiųjų rūgščių, kurios mažina TNF- $\alpha$  kiekį audiniuose, skyrimas mažina tinklainės avaskulinės zonos dydį [205]. Tai būtų galima aiškinti tuo, kad tinklainė tam tikra prasme yra ir neurogeninės kilmės audinys, kurį lokaliai gali paveikti įvairūs neurotrofiniu, angiogeniniu ir uždegiminiu poveikiu pasižymintys veiksniai. Taigi, tam tikri neurotrofiniai veiksniai, įtraukti į uždegiminį procesą, veikia ir akies struktūrą.

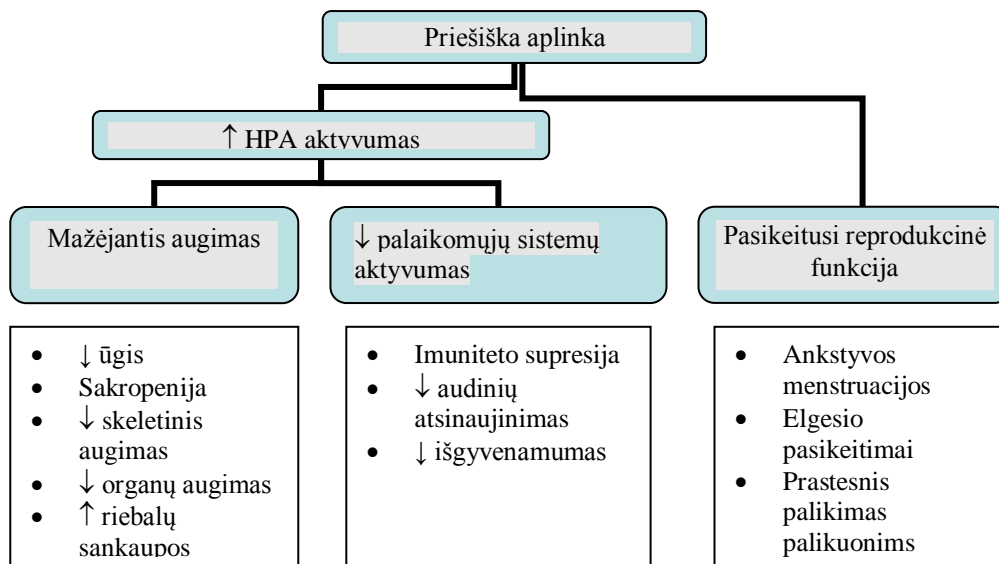
Pirmasis perspektyvusis didelės imties tyrimas, kurio metu NNR susieta su perinataliniu uždegimu, publikuotas 2010 metais. Tyrime dalyvavo 870

naujagimių, kurių gimo svoris buvo < 1000 g [206]. Nustatyta, kad naujagimių, kuriems buvo diagnozuota NNR, 8 citokinų (IL-6, IL-17 ir kt.) koncentracijos kraujyje pirmas tris gyvenimo savaites reikšmingai skyrėsi nuo naujagimių, kurie nesirgo NNR. Tuo pačiu laikotarpiu atliktame tyrime M. Chen su bendraautoriais nustatė, kad uždegimas perinataliniu laikotarpiu labiau didina NNR atsiradimo riziką 28–29 nėštumo savaičių naujagimiams nei gydymas deguonimi 23–25 nėštumo savaičių naujagimiams [207]. Virkštelės kraujo citokinai šiuose tyrimuose nebuvo tiriami. Taigi, šiandien manoma, kad neišnešiotumas kartu su prouždegiminiais komponentais (chorioamnionitu, naujagimio SUAS) didina NNR atsiradimo galimybę. Publikacijose taip pat minima, kad reikalinga daugiau perspektyviųjų panašaus dizaino tyrimų. Tai sudarytų galimybes anksti diagnozuoti ir gydyti vaistais ankstyvos stadijos NNR. Manoma, kad tokiu būdu būtų galima sumažinti chirurginio NNR gydymo apimtį.

**VUAS sąsajos su kitomis ligomis.** Su perinataline uždegimine reakcija gali būti siejamas ir vaisiaus intrauterinis augimo sulėtėjimas (IUAS). Dažna IUAS priežastis yra placentos nepakankamumas, kurį galėtų lemti ir imunologiniai veiksniai. Kai kurie autoriai teigia, kad per didelės atkrintamosios plokštelės ląstelių imunitetas gali sukelti preeklampsiją ir vaisiaus IUAS [208]. Yra duomenų, kad esant IUAS mikrobinė vaisiaus vandenų invazija molekulinės diagnostikos būdu randama apie 6 proc. atvejų [209], o preeklampsijos atvejais net 9,6 proc. [210]. Todėl, diagnozavus šias būkles, būtų tikslinga ieškoti uždegimo žymenų. Kai kurie tyrėjai esant IUAS ir sutrikusiai placentacijai motinos kraujo plazmoje nustatė padidėjusias TNF- $\alpha$  ir kitų citokinų koncentracijas [211, 212]. Proangiogeninių ir antiangiogeninių veiksnių disbalansas preeklampsijos ir vaisiaus IUAS atvejais yra labai svarbus [213–215]. Todėl uždegimo žymenų nustatymas galėtų būti vertingas prognozuojant placentos funkcijos nepakankamumą ir IUAS.

2006 m. M. Dashash atlikti tyrimai nurodo IL-10 ir kūdikių staigios mirties sindromo ryšį. Yra prielaidų, kad šio sindromo patogenezėi gali turėti reikšmės nepakankama kai kurių citokinų gamyba. Sindromas siejamas su plaučių raidos ypatumais, nustatytas su IL-6 ir VEGF gamyba susijusių genų polimorfizmas [216]. Atopija vaikystėje taip pat siejama su tam tikrais

uždegiminių citokinų veiklos ypatumais. Paaiškėjo, kad nustatyti IL-13 koncentraciją virkštelės kraujyje yra svarbu prognozuojant atopijos išsivystymą vaikystėje [217]. Manoma, kad uždegiminė intrauterinė aplinka sukelia ilgalaikes pasekmes HPA ašiai [2 pav.,106].



**3 pav.** HPA ašies vaidmuo paskirstant augimo, palaikomųjų funkcijų ir reprodukcijos išteklius (pagal D. I. Phillips, 2007)

Pastarąjį dešimtmetį labai susidomėta imuninių žymenų įtaka neuropsichiatriinių ligų patogenezei. Kai kurių psichiatriinių būklių metu nustatomi padidėję uždegiminių citokinų kiekiai. 1997 m. B. B. Mittelman su bendraautoriais paskelbė duomenis, kad TNF- $\alpha$  koncentracijos smegenų skystyje buvo reikšmingai didesnės tų pacientų, kuriems buvo diagnozuotas hiperaktyvumo sindromas, dėmesio sutrikimai ir įvairios persekiojimo būklės [218]. Vėliau atsirado duomenų, kad padidėjusios IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  koncentracijos periferiniame kraujyje aptinktos tiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota depresija, anoreksija, miego sutrikimai ir neurodegeneracinės ligos [219, 220]. Manoma, kad uždegiminiai citokinai, patekę į CNS, sutrikdo serotonino metabolizmą, kas sąlygoja elgesio, miego ir apetito sutrikimus, nuotaikų svyravimą ir agresiją [221]. 2006 m. V. Babulas su bendraautoriais paskelbė tyrimą, kurio metu buvo

išanalizuoti 7794 gimdymai. Nustatyta, kad motinų, kurios pastojimo metu sirgo lytinių takų infekcija, vaikai šizofrenija serga penkis kartus dažniau nei sveikų mamų [222]. Vėliau, 2007 m., N. M. Ponzio susiejo vaikų polinkį sirgti autizmu su tam tikrais motinos imuninės būklės ypatumais nėštumo laikotarpiu [223]. Literatūros duomenimis, per pastarąjį dešimtmetį autizmo spektro ligų labai padaugėjo, todėl kai kurie tyrėjai rekomenduoja atlikti šių sutrikimų rutininę atranką ikimokyklinio amžiaus vaikams [224, 225]. 2009 m. paskelbti labai mažos gestacijos (<28 sav.) 1506 naujagimių daugiacentrio tyrimo duomenys [226]. Šiems naujagimiams dvejų metų koreguotame amžiuje atliktas testas autizmo rizikai įvertinti - M-CHAT. Net 21 proc. tirtų naujagimių autizmo rizikos testas buvo teigiamas. Tyrimo metu nustatytas šių sutrikimų ir placentos mikrobiologinių ir uždegiminių pokyčių tarpusavio ryšys.

### **6.5 VUAS prevencija ir gydymo perspektyvos**

VUAS – neprikusomas naujagimių sergamumo rizikos veiksnys. Antibakterinis gydymas, pirma laiko nutekėjus vaisiaus vandenims, yra nepakankama strategija siekiant pagerinti situaciją vaisiaus uždegiminės reakcijos atveju. 2007 m. paskelbti tyrimai įrodė, kad tokiais atvejais antibiotikų skyrimas retai iki galo išnaikina infekciją. Nustatyta, kad trečdaliui tokių pacienčių, kurioms atvykus uždegimo požymių nenustatyta, išsivystė intraamnioninė infekcija, nors buvo skirta antibiotikų [227]. Tyrėjai padarė prielaidą, kad per ilgas nėštumo tęsimas, įrodžius intrauterinę infekciją, net ir skiriant agresyvių antibakterinių gydymą, gali būti kenksmingas ne tik moteriai, bet ir naujagimiui. Todėl, neišnešiotumo komplikacijų ir intrauterinės infekcijos pasekmių rizika turi būti labai pasverta ir subalansuota.

Vaisiaus plaučių brandinimui skiriamas deksametazonas gali sumažinti intraskilvelinių kraujosruvų dažnį ir sunkumo laipsnį, taip pat apsaugoti nuo LPL [228]. Antenatalinis antibiotikų ir imunomoduliatorių (deksametazono ir indometacino) skyrimas gyvūnams stabdo infekcijos plitimą, sumažina uždegiminį

atsaką, ilgina gestacijos laiką [229]. Tačiau neigiamo kortikosteroidų poveikio nebrandžioms smegenims taip pat nereikėtų pamiršti.

Kitos VUAS patogenezinio gydymo perspektyvos taip pat pagrįstos tik atliekant tyrimus su gyvūnais. Oligotrofinai, priešūždegiminiai citokinai (IL-10), citokinus surišantys antikūniai, citokinių receptorių blokatoriai ir antioksidantai galėtų apsaugoti baltąją smegenų medžiagą nuo pažeidimo [193, 230–232].

Ištirtas N-acetilcisteino apsauginis vaidmuo. Skiriant šio preparato prenataliai, mažėja uždegimo sukelta oligodendrocitų pirmtakų degeneracija, stabdoma TNF- $\alpha$ , azoto oksido sintezė [233, 234]. Melatoninas, kuris yra stiprus antioksidantas, taip pat saugo periventrikulinę smegenų zoną nuo pažeidimo [235].

Aktyvintas C baltymas – antikoaguliacinis veiksnys, pasižymi uždegimą slopinančiomis, apoptozę stabdančiomis savybėmis. Rekombinantinio aktyvinto C baltymo injekcijos į pilvaplėvę mažina uždegiminių citokinių gamybą, skiriant žiurkėms tiek antenataliniu laikotarpiu, tiek pirmos paros jaunikliams [236].

Eritropoetinas (EPO), įprastai skiriamas mažakraujystei gydyti, atlieka svarbų vaidmenį vystantis nervų sistemai, ją apsaugant ir atsinaujinant. EPO ypač saugo dopaminerginius neuronus, kurių sutrikusi funkcija susijusi su hiperaktyvumo sindromu vaikystėje. EPO taip pat saugo nuo patologinės neovaskuliarizacijos, kartu ir nuo retinopatijos [237]. Didelės EPO dozės pereina hematoencefalinį barjerą, skatina neuronų pirmtakų proliferaciją, glijos ir endotelio ląstelių diferenciaciją, mažina TNF- $\alpha$ , IL-6 poveikį [238, 239].

Klara ląstelių baltymas CC10 – neseniai surastas priešūždegiminis agentas, mažina TNF- $\alpha$ , IL-8 kiekį plaučiuose, esant mekonijaus aspiracijai. CC10 taip pat saugo surfaktantą nuo suirimo. Neišnešiotiems naujagimiams trūksta CC10. Skiriant rekombinantinio CC10-surfaktanto junginio, mažėjo plaučių ir sisteminio uždegimo sukeltas KSS. Šis derinys galėtų sumažinti ilgalaikės dirbtinės plaučių ventiliacijos ir uždegiminio atsako nulemtas komplikacijas [240, 241].

Tyrimuose su gyvūnais įrodyta, kad azitromicinas mažina IL-6 kiekį audiniuose. Skiriant azitromicino, plaučiuose mažėja emfizeminiai pakitimai, kartu ir BPD rizika [242].

Nustatyta, kad vitaminas C pasižymi citokinų TNF- $\alpha$ , IL-6 veiklą slopinančiu poveikiu [243]. Nustatytas diazoksido, skatinančio oligodendrocitų pirmtakų proliferaciją, poveikis nebrandžioms smegenims *in vitro* ir *in vivo* [244].

2009 m. D. J. Webber su bendraautoriais paskelbė savo tyrimo rezultatus, kur minima, kad gyvūnų modelyje oligodendrocitų pirmtakų transplantacija yra efektyvi gydant PVL [245]. Šis tyrimas parodo, kad tiek nervinių ląstelių pirmtakų, tiek kamieninių ląstelių [246] persodinimas yra perspektyvus ir žmonių PVL gydymo metodas.

Apibendrinant būtų galima teigti, kad VUAS yra labiau pažengęs ir sudėtingesnis procesas, nei tradiciškai vertinami su intrauterine infekcija susiję mikrobiologiniai tyrimai. Siekiant sumažinti pirmalaikių gimdymų skaičių, mokslinių tyrimų dėmesio centre atsidūrė imunologinių tyrimų taikymas intrauterinės infekcijos sukeltam pirmalaikiam gimdymui numatyti. Ryšys tarp perinatalinio uždegimo, pirmalaikio gimdymo ir grėsmingų naujagimystės komplikacijų turėtų būti stiprus stimulus pasirenkant pirmalaikio gimdymo priežiūros taktiką. Per ilgą pirmalaikio gimdymo sulaukymas gali būti pavojingas ne tik vaiko sveikatai naujagimystės laikotarpiu, bet ir vaikui augant. Nurodoma, kad citokinų tyrimai būtų vertingi diagnozuojant naujagimiui sisteminį uždegiminį atsaką tais atvejais, kai yra infekcijos klinikinių požymių, bet kraujo ir smegenų skysčio pasėliai yra neigiami.

Ateityje būtų tikslinga taikyti neinvazinius tyrimų metodus, kurie galėtų padėti diagnozuoti VUAS *in utero*. Tai suteiktų galimybių gydyti vaisių iki gimimo, siekiant jį apsaugoti nuo smegenų pažeidimo ir kitų VUAS komplikacijų. Tiksli VUAS diagnostika galėtų padėti planuoti gimdymo terminą.

Literatūroje paskelbtų duomenų apie VUAS įtaką neišnešiotam naujagimio sveikatai ir tolesnei raidai stoka paskatino suformuluoti šio mokslinio tyrimo tikslus ir uždavinius. Mūsų darbo tikslas buvo nustatyti VUAS rizikos veiksnius, iširti ir įvertinti VUAS reikšmę neišnešiotam naujagimio sveikatai ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais bei raidai 6 mėnesių ir 1 metų koreguotame amžiuje. Kad atsakytume į šiuos klausimus ištyrėme 158 naujagimius ir jų mamas.

## 7. TYRIMO OBJEKTAS

### 7.1 Tyrimo metodologija

Tyrimo objektą sudaro virkštelės kraujo citokinų ir 22–34-ą nėštumo savaitę gimusių naujagimių sveikatos iki vienerių metų koreguoto amžiaus (KA) tyrimai.

Perspektyvusis atvejo - kontrolės tyrimas vykdytas Vilniaus miesto klinikinėje ligoninėje (VMKL) ir Vaikų ligoninės Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo (VL VULSKF) Neonatologijos centre 2007-2010 metais. Imunologiniai virkštelės kraujo tyrimai atlikti Valstybiniame mokslinių tyrimų institute Inovatyviosios medicinos centre pagal toliau aprašytą protokolą (8.1 skyrius). 6 ir 12 mėnesių KA kūdikių psichomotorinės raidos įvertinimas pagal Miuncheno funkcinės raidos diagnostikos metodiką atliktas VL VULSKF Neonatologijos centre.

Naujagimių (vėliau kūdikių) ištyrimas vyko keturiais etapais: I etapas - pirmą gyvenimo savaitę (n=158); II etapas - išvyksatant iš stacionaro – 36-37 postkonceptinio amžiaus savaitę (n=149); III etapas - 6 mėnesių KA (n=131); IV etapas - 12 mėnesių KA (n=144). Visi naujagimiai tirti pagal tą pačią schemą:

- 1) išnagrinėti naujagimių klinikiniai, instrumentiniai ir laboratoriniai rodmenys;
- 2) atlikti virkštelės kraujo citokinų tyrimai. Priklausomai nuo virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos, tiriamieji priskirti VUAS (IL-6  $\geq$  11 pg/ml, n=52) arba kontrolinei (IL-6 < 11 pg/ml, n=106) grupei (7.2 skyrius), palyginti abiejų grupių klinikiniai, instrumentiniai, laboratoriniai rodmenys visais tyrimo etapais;
- 3) įvertinta naujagimių raida ir antropometriniai rodmenys 6 ir 12 mėnesių KA;
- 4) nustatyta virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant neišnešiotą naujagimio sveikatos sutrikimus.

Papildomai išanalizuoti naujagimių motinų socialiniai, ekonominiai, anamnezės ir akušeriniai duomenys. Kiekvieno naujagimio ir jo motinos duomenys apibendrinti specialiai tyrimui parengtoje anketoje (1 priedas).

## **7.2 Tiriamasis kontingentas**

Tiriamąjį kontingentą sudarė nuo 2007 metų liepos iki 2009 metų sausio VMKL gimę 22–34 nėštumo savaitių naujagimiai ir jų motinos. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: 1) gimdyvės amžius >18 m; 2) nėštumas 22-34 sav. ir 6 dienos; 3) normaliai prisitvirtinusi placenta; 4) gimdyvė neserga cukralige, lėtinėmis širdies – kraujagyslių ir kvėpavimo sistemos ligomis, sunkia mažakraujyste (Hb <80 g/l), autoimuninėmis ir onkologinėmis ligomis. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: 1) negyvagimis; 2) gimdyvės alkoholizmas, narkomanija; 3) naujagimio sklaidos trūkumai; 4) hemolizinė naujagimių liga; 5) virkštelės arterijos kraujo pH <7,00; 6) naujagimiui diagnozuota gimdymo trauma; 7) moters nesutikimas dalyvauti tyrime. Gydymas naujagimiams buvo skiriamas pagal sveikatos priežiūros įstaigos gydymo algoritmus.

Tyrimas atliktas gavus Lietuvos bioetikos komiteto patvirtintą leidimą (2007-06-20 Nr.14). Visos naujagimių motinos sutikimą dalyvauti tyrime patvirtino raštu. Imunologinius virkštelės kraujo tyrimus finansavo Lietuvos valstybinis mokslo ir studijų fondas (2008-04-07 Nr. T-101/08).



## **8. TYRIMO METODIKA**

Pirmajame ir antrajame tyrimo etapuose visiems naujagimiams ir jų motinoms buvo atliekami įprasti klinikiniai, laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai. Naujagimių neurosonoskopijos tyrimas atliktas naudojant „GE LOGIQ 3 expert“ ultragarsinį aparatą bei GE 7,5 MHz konvekcinį daviklį. Duomenys buvo surinkti iš ligos istorijų ir apibendrinti tyrimo anketoje.

### **8.1 Virkštelės kraujo imunologinis tyrimas**

#### **8.1.1 Virkštelės kraujo bandinių ruošimas**

Naujagimiui gimus, punktuota virkštelės vena. Į vakuuminį mėgintuvėlį atitraukta 5 ml kraujo. Paimtas kraujo bandinys ne vėliau kaip per 1 val. buvo centrifuguojamas 14 min. 1500 aps./min. greičiu VMKL laboratorijoje. Kraujo plazma buvo išpilstoma į 1,5 ml mikromėgintuvėlius ir laikoma -80 °C temperatūroje iki kiekybinio citokinų tyrimo.

#### **8.1.2 Virkštelės kraujo citokinų IL-6, bTNF- $\alpha$ , bVEGF-A, aTNF- $\alpha$ , aVEGF-A koncentracijų nustatymas**

Kiekybiniam virkštelės venos kraujo citokinų tyrimui naudoti komerciniai IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF-A ELISA rinkiniai (Human IL-6, TNF- $\alpha$  total, VEGF-A total, Bender MedSystems, Austrija). Aktyvūs TNF- $\alpha$  ir VEGF-A buvo nustatomi naudojant komercinius TNF- $\alpha$  ir VEGF-A BioLISA rinkinius (Human TNF- $\alpha$ , VEGF-A BioLISA, Bender MedSystems, Austrija). ELISA ir BioLISA tyrimų rezultatai buvo vertinami 450 nm bangos ilgio spektrofotometru (BioTek Instrments, JAV). Tiriamų bandinių citokinų koncentracijos buvo apskaičiuojamos pagal kiekviename tyrime gautas standartines kreives, naudojant specialią ELISA rezultatų įvertinimo programą Gen5 Microplate Data Collection & Analysis Software (BioTek Instruments, JAV).

**Kiekybinis citokinų IL-6, bTNF- $\alpha$ , bVEGF tyrimas virkštelės kraujo serume imunofermentiniu (ELISA) metodu.** Visų trijų rinkinių naudojimo metodikos yra labai panašios, skiriasi tik standartinių tirpalų ruošimas, todėl jas aptarėme kartu. Visuose rinkiniuose 96 šulinėlių mikroplokštelės yra padengtos antikūnais, specifiniais žmogaus citokinams IL-6, TNF- $\alpha$  arba VEGF. Rinkiniuose esantys liofilizuoti citokinų standartai (rekombinantiniai baltymai IL-6, TNF- $\alpha$  arba VEGF) prieš tyrimą buvo atskiedžiami distiliuotu vandeniu:

- IL-6 standarto pagrindiniu tirpalu iki 200 pg/ml, paruošiant 7 darbinius standartų tirpalus nuo 100 pg/ml iki 1,56 pg/ml standartinei kreivei paruošti;
- TNF- $\alpha$  standarto pagrindiniu tirpalu iki 3000 pg/ml, paruošiant 7 darbinius standartų tirpalus nuo 1500 pg/ml iki 23 pg/ml;
- VEGF standarto pagrindiniu tirpalu iki 4 ng/ml, paruošiant 7 darbinius standartų tirpalus nuo 2000 pg/ml iki 31 pg/ml.

Visi rinkinyje esantys reagentai buvo paruošiami iki darbinių koncentracijų ir sušildomi iki kambario temperatūros (19–24 °C). Tiriama kraujo serumo bandiniai taip pat buvo sušildomi iki kambario temperatūros ir švelniai sumaišomi. Bandiniai buvo skiedžiami 1:2 rinkinyje esančiu analizės (*Assay*) buferiu. Darbiniai standartų tirpalai ir tiriama serumų bandiniai buvo išpilstomi po 50  $\mu$ l į atitinkamus plokštelės šulinėlius, į kuriuos prieš tai įpilama 50  $\mu$ l analizės buferio (2 kartų praskiedimas). Į visus šulinėlius taip pat buvo įpilama po 50  $\mu$ l biotino konjugato. Plokštelė buvo apdengta specialia prilimpančia plėvele ir inkubuojama 2 valandas 19–24 °C temperatūroje ant mikroplokštelių purtyklės, nustačius 100 aps./min. Inkubavimo metu bandiniuose esantys citokinai yra surišami šulinėlių dugne specifiniais imobilizuotais antikūnais.

Po inkubavimo plokštelių šulinėliai buvo plaunami keturis kartus, naudojant po 400  $\mu$ l rinkinio sudėtyje esančio plovimo buferio. Išplovus nesusirišusius tiriamų bandinių komponentus, į visus šulinėlius buvo įpilama po 100  $\mu$ l streptavidino ir krienų perosidazės (*Streptavidin-HRP*) tirpalo. Plokštelė vėl buvo uždengiama ir inkubuojama 1 val. kambario temperatūroje ant purtyklės.

Paskui plokštelių šulinėliai vėl buvo plaunami keturis kartus plovimo buferiu ir įpilama po 100  $\mu$ l tetrametilbenzidino (*TMB*) substrato, vėl inkubuojama apie 10–

20 min. tamsoje kambario temperatūroje, stebint aukščiausio standarto spalvą arba išmatuojant reakcijos intensyvumą ELISA spektrofotometru. Fermentinė reakcija buvo sustabdoma, įpilant į šulinėlius 100 µl stabdančio tirpalo. Sustabdžius fermentinę reakciją, 450 nm bangos ilgio ELISA spektrofotometru buvo matuojamas optinis tankis (OT).

Gauti plokštelių OT rezultatai buvo apdorojami statistiškai. Pirmiausia iš visų plokštelių OT reikšmių buvo atimama nulinio standarto (be citokinių) reikšmė, tada grafiniame popieriuje buvo nubrėžiamos standartinės kreivės, pažymint x ašyje standartų koncentracijas, o y ašyje – gautas absorbcijos (OT) reikšmes. Per gautus taškus nubrėžiama kreivė ir apskaičiuojamos tiriamų mėginių citokinių koncentracijos. Keliuose tiriamuose serumuose IL-6 koncentracija viršijo standartinės kreivės didžiausią reikšmę, todėl jie buvo papildomai ištirti skiedžiant serumus santykiu 1:10. Darbe panaudotų rinkinių jautrumas IL-6 nustatymo diagnostikai buvo ne mažiau kaip 0,92 pg/ml, bTNF- $\alpha$  – ne mažiau kaip 5,0 pg/ml, bVEGF – ne mažiau kaip 14,0 pg/ml.

**Kiekybinis aTNF- $\alpha$  ir aVEGF tyrimas virkštelės kraujo serume imunofermentiniu metodu.** Metodo BioLISA atlikimas praktiškai nesiskiria nuo citokinių IL-6, bTNF- $\alpha$  ir bVEGF nustatymo metodo, todėl detaliam nepateikiamas (žr. IL-6, bTNF- $\alpha$  ir bVEGF tyrimas). Serumai taip pat buvo skiedžiami du kartus (VEGF– 4 kartus) rinkiniuose esančiu *Assay* buferiu. Pirma serumo bandinių su biotino konjugatu padengtuose receptoriais šulinėliuose inkubacija buvo atliekama mėginius per naktį laikant 4 °C temperatūroje (šaldytuve). Tyrimas tęstas kitą rytą.

Rinkiniuose esantys liofilizuoti citokinių standartai prieš tyrimą buvo praskiedžiami distiliuotu vandeniu:

- TNF- $\alpha$  standarto pagrindiniu tirpalu iki 2000 pg/ml, paruošiant 7 darbinius standartų tirpalus nuo 1000 pg/ml iki 16 pg/ml standartinei kreivei paruošti;

- VEGF-A standarto pagrindiniu tirpalu iki 2000 pg/ml, paruošiant 7 darbinius standartų tirpalus nuo 1000 pg/ml iki 16 pg/ml.

Gauti OT rezultatai buvo apskaičiuojami remiantis specialia rezultatų įvertinimo programa. Darbe panaudotų rinkinių jautrumas buvo ne mažesnis nei 7,26 pg/ml.

## **8.2 6 ir 12 mėnesių koreguoto amžiaus kūdikių antropometriniai tyrimai**

Kūdikių kūno masė buvo matuojama medicininėmis svarstyklėmis (SOEHNLE, Vokietija, tikslumas  $\pm 5$ g), ūgis – standartiniu horizontaliuoju ūgio matuokliu (tikslumas  $\pm 5$  mm), galvos apimtis – standartine centimetrine juoste, laikantis įprastinių reikalavimų. Jei kūdikio gimimo svoris buvo mažesnis nei 1500 g, vadovavomės amerikiečių mokslininkų rekomenduojamomis augimo kreivėmis [247], jei kūdikio gimimo svoris buvo  $\geq 1500$  g, – Lietuvoje patvirtintomis kūdikių augimo kreivėmis [248].

## **8.3 Psichomotorinės raidos vertinimas pagal Miuncheno funkcinės raidos diagnostikos metodiką**

Kūdikiai buvo tiriami budrumo būsenos, praėjus maždaug 1–2 valandoms po paskutinio maitinimo, ramioje ir gerai apšviestoje patalpoje, esant 19–24 °C temperatūrai. Tyrimo metu dalyvavo kūdikio motina arba kitas artimas žmogus. Priklausomai nuo tirtos funkcinės srities, kūdikis paguldytas ant pilvo, ant nugaros arba laikytas sėdimoje padėtyje ar stačias. Funkcinės sritys tikrintos kruopščiai stebint atitinkamas reakcijas. Esant reikalui, reakcijos išprovokuotos. Vertinant bendrosios motorikos funkcijas, kūdikis tirtas be drabužėlių. Naudotos standartinės testo priemonės: varpelis, raudonas barškutis, spalvotas 12 cm skersmens žiedas, vienspalviai mediniai kubeliai, lėlė, tuščiaaviduris kubelis, medžiaginis vystykas, medinis automobilis su virvute, popierius.

Šešių mėnesių KA kūdikiams vertinta šių funkcinių sričių raida: ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo, suvokimo, kalbėjimo ir socialinės srities. Dvylikos mėnesių kūdikiams buvo vertinamas ir kalbos supratimas.

Pagal funkcinių sričių tarpusavio ryšį, kūdikių raidos sutrikimas priskirtas vienai iš keturių sutrikimų grupei: 1) judesių raidos sutrikimas; 2) smulkiųjų judesių raidos sutrikimas; 3) psichosocialinės raidos sutrikimas; 4) mišrus kūdikio raidos sutrikimas.

## 8.4 Statistinė duomenų analizė

Imties tūriui nustatyti buvo pasitelkta *Cochrane* duomenų bazės siūloma formulė:

$$n = \frac{z^2 v(1-v)}{\Delta^2}$$

Prieš pradėdant tyrimą nustatyta, kad chorioamnionito kartu su funizitu – histologine VUAS išraiška – paplitimas esant neišnešiotiems gimdymams VMKL buvo apie 10 proc., tai

$$n = \frac{1,96^2 0,1(1-0,1)}{0,05^2}$$

Gavome, kad imties tūris, kai paplitimas 10 proc.,  $n = 138$  užtikrina populiaciją su  $\pm 5$  proc. paklaida, esant 95 proc. patikimumui. Įtraukti 158 naujagimiai.

Nustatėme neurosonoskopijos rodmenų, oftalmologo, kvėpavimo sistemos būklės vertinimų ir baigties statistinį galingumą, kai pirmos rūšies klaida  $\alpha = 0,05$  (1 lentelė).

**1 lentelė.** Neurosonoskopijos rodmenų, oftalmologo, kvėpavimo sistemos vertinimo ir baigties statistinis galingumas

Požymiai	IL-6 (pg/ml), proc.		Galia
	$\geq 11$	$< 11$	
$\geq III^\circ$ ISK po gimimo	11,5	1,9	1,0
Dideli neurosonoskopiniai pokyčiai 36–37 sav.	17,4	2,8	0,99
II-III st. arba III–IV st. NNR	23,3	10,4	0,86
Kvėpavimo nepakankamumas $> 4$ (balai pagal Silvermaną)	34,6	11,3	0,99
Mirė	17,3	0	1,0

Nustatyta tyrimo antros rūšies klaida  $\beta < 0,15$  rodo, kad skirtumas tarp grupių yra statistiškai reikšmingas ir tyrimo imtis yra pakankama

Statistinė duomenų analizė atlikta standartinėmis statistinėmis programomis SPSS 15.0 versija ir STATISTIKA 6.0 versija. Tolydiems dydžiams vertinti taikytos šios statistinės charakteristikos: vidurkis (V), min, max, mediana,

standartinis nuokrypis (SN), 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI). Tikrinat hipotezes apie parametru pasiskirstymo normaluma naudotas Kolmogorovo ir Smirnov testas. Dvieju nepriklausomu grupiu kiekybiniam kintamiesiems palyginti taikytas parametrinis Stjudento  $t$  ir neparametrinis Mano ir Vitnio testas, o daugiau nei dviem grupems palyginti taikyta dispersine analize ANOVA. Daugkartiniams poriniams palyginimams naudoti aposteriorinis Bonferoni (angl. *post hoc*) bei Kruskalo ir Voliso testai. Dviem priklausomiems kiekybiniam pozymiams palyginti taikeme parametrini porini Stjudento ir neparametrini Vilkoksono testa. Kokybiniu pozymi tarpusavio priklausomuma vertinome chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijumi. Tiesine kintamuju priklausomybe vertinta naudojant koreliacijos koeficienta. Atsizvelgiant i kintamuju skirstini, buvo taikomas Pirsono ar Spirmeno koreliacijos koeficientas. Tikrinat statistines hipotezes, reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05.

Tyrimu jautrumas ir specifiskumas, pasirenkant kritines citokinu vertes, buvo skaičiuojamas analizuojant ROC kreives. Tyrimo kritines vertes buvo skaičiuojamos kiekvienam slenksčio taškui (*cut-off*). Tyrimo metodų tikslumas vertintas pagal ROC kreivės apibrėžtą grafinį plotą  $S$ , esantį po kreive. Kai  $S$  reikšmė buvo didesnė nei 0,5, metodas laikytas tinkamas diagnostikai.

Daugiaveiksni logistini regresijos žingsniniu (*backward stepwise*) metodu nustatyti veiksniai, kurie prognozuoja VUAS. Į logistini regresijos modelį buvo įtraukti tie veiksniai, kurie reikšmingai paveikė arba turėjo tendenciją paveikti ( $p < 0,15$ ) VUAS išsivystymą vienaiveiksni analizės metu. Kiekvienam rizikos veiksniai apskaičiuotas galimybių santykis (GS) ir jo 95 proc. PI.

Įvertinus naujagimių gestacijos amžių, naujagimių sveikatos sutrikimų reliatyvioji rizika (RR) nustatyta remiantis vienaiveksniu ar daugiaveksniu Kokso regresijos modeliu.

## 9. REZULTATAI

### 9.1 Tiriamųjų grupių klinikinių, laboratorinių ir instrumentinių rodmenų lyginamoji analizė

#### 9.1.1 VUAS ir naujagimių motinų demografiniai, socialiniai ir akušeriniai veiksniai

Atsižvelgiant į tiriamąsias grupes, socialiniai ir demografiniai naujagimių motinų veiksniai, išskyrus išsilavinimą, reikšmingai nesiskyrė (2 lentelė).

**2 lentelė.** Socialiniai ir demografiniai naujagimių motinų veiksniai

Veiksniai	Iš viso n=158	VUAS gr. n=52	Kontrolinė gr. n=106	p reikšmė
Amžius, V±SN, metai	28,9± 5,9	27,3± 6,5	28,3± 5,2	0,7
Vyro amžius, V±SN, metai	30,6± 6,2	29,8± 5,6	31,2± 6,4	0,2
Kūno masės indeksas, V± SN, kg/m <sup>2</sup>	22,1±4,1	22,4± 4,5	22,0(3,9)	0,6
Gyvenimo sąlygos, V±SN, balai	8,8±1,3	8,6±1,1	8,8±1,4	0,4
Gyvenamoji vieta, proc.				
Miestas	84,2	80,8	85,8	
Kaimas	15,8	19,2	14,2	0,4
Išsilavinimas, proc.				
Nebaigtas vidurinis	11,4	13,5	10,4	<b>0,007</b>
Vidurinis ar aukštesnysis	36,7	53,8	28,3	
Nebaigtas aukštasis	10,1	7,7	11,3	
Aukštasis	41,8	25,0	50,0	
Nėštumas, proc.				
Pirmas	38,6	28,8	43,4	0,09
Antras ir >	61,4	71,2	56,6	
Pirmasis apsilankymas moterų konsultacijoje, V±SN, savaitė	9,8±6,0	10,8±6,8	9,3±5,5	0,2

V±SN – vidurkis±standartinis nuokrypis

Nustatyta, kad kontrolinėje grupėje 50 proc. moterų turėjo aukštąjį išsilavinimą, VUAS grupėje aukštąjį mokslą baigusiujų buvo perpus mažiau – 25 proc. (2 lentelė).

Įvertinta naujagimių motinų sveikata nėštumo metu. Naujagimių motinų persirgtų ligų, temperatūros pokyčių ir kitų veiksnių lyginamieji duomenys pateikiami 3 lentelėje. Nustatyta, kad 33,5 proc. naujagimių motinų nėštumo metu jokių skundų neturėjo, nors pagimdė prieš laiką. Trečdaliui tirtų moterų nėštumo metu fiksuoti viršutinių kvėpavimo takų uždegimai (p=0,4).

Nėštumo metu šlapimo takų infekcija diagnozuota 7,6 proc. moterų (3 lentelė), skirtumo tarp grupių nebuvo ( $p=0,2$ ). Ginekologinėmis infekcinėmis ligomis sirgo 37 proc. naujagimių motinų, tačiau skirtumas tarp lyginamųjų grupių nenustatytas ( $p>0,05$ ). Kraujavimo iš gimdos dažnis ir kraujospūdžio pokyčiai nėštumo metu abiejų grupių moterų taip pat reikšmingai nesiskyrė (3 lentelė).

**3 lentelė.** Naujagimių motinų persirgtos ligos, kūno temperatūros pokyčiai ir kiti veiksniai nėštumo metu

Persirgtos ligos, kūno temperatūros pokyčiai ir kiti veiksniai nėštumo metu	Iš viso n=158	VUAS gr. n=52	Kontrolinė gr. n=106	$\chi^2$ ; l.l., p reikšmė
Persirgtos ligos, proc.				
VKT uždegimai	38,0	42,3	35,8	$\chi^2=8,556$ ; l.l.=4; p=0,6
Šlapimo takų uždegimai	7,6	3,8	9,4	
Specifinės infekcijos	0,6	0	0,9	
Kraujotakos sutrikimai	20,3	17,3	21,7	
Nesirgo	33,5	36,5	32,1	
Kūno temperatūra, proc.				
>38 °C	15,8	15,4	16,0	0,9
<38 °C	84,2	84,6	84,0	
Kraujavimas iš gimdos, proc.				
Taip	29,7	28,8	30,2	0,9
Ne	70,3	71,2	69,8	
Kraujospūdis, proc.				
Padidėjęs	22,2	17,3	24,5	0,3
Nepadidėjęs	77,8	82,7	75,5	

Moterų lytinio gyvenimo ypatumai nėštumo metu buvo tiriami pagal anoniminę anketą. Tyrimo metu nustatyta, kad VUAS grupės moterys nėštumo metu buvo lytiškai kiek aktyvesnės nei kontrolinės, tačiau šis skirtumas buvo nereikšmingas ( $p>0,05$ ).

### **9.1.2 VUAS ir naujagimių motinų klinikiniai, laboratoriniai ir instrumentiniai rodmenys perinataliniu laikotarpiu**

Įvertinti naujagimių motinų klinikiniai, laboratoriniai bei instrumentiniai rodmenys iki gimdymo (atvykus į stacionarą), gimdymo metu ir laikotarpiu po gimdymo. Moterims, atvykus į stacionarą, buvo atlikti rutininiai tyrimai, kurie įprastai atliekami pirmalaikio gimdymo atvejais.



Naujagimių motinų kūno temperatūros vidurkis prieš gimdymą buvo  $36,7 \pm 0,4$  (min -36,6, max - 40,2, mediana - 36,6, I-III – kvartiliai 36,6–36,6, 95 proc. PI 36,7–36,8) °C ir jis reikšmingai skyrėsi ( $p=0,03$ ). VUAS grupės moterų kūno temperatūra prieš gimdymą buvo didesnė.

Kiti naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio duomenys pateikiami 4 lentelėje.

**4 lentelė.** Naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio duomenų lyginamoji analizė

Naujagimių motinų duomenys	Iš viso n=158	VUAS gr. n=52	Kontrolinė gr. n=106	p reikšmė/ $\chi^2$ =; l.l., p reikšmė
Gestacijos savaitės, proc.:				
24–26	11,4	21,2	6,6	<b>0,01</b>
27–28	8,2	17,3	3,8	<b>0,004</b>
29–30	8,2	15,4	4,7	<b>0,02</b>
31–32	27,2	28,8	26,4	0,8
33–34	44,9	17,3	58,5	<b>&lt;0,001</b>
Pirmalaikis vaisiaus vandenų nutekėjimas, proc.				
Taip	60,8	61,5	60,4	0,9
Ne	39,2	38,5	39,6	
Vaisiaus vandenų kiekis, proc.				
Gausūs	1,9	1,9	1,9	$\chi^2=2,6$ ; l.l. =3, p=0,5
Vidutinio gausumo	92,3	96,2	94,9	
Negausūs	3,8	1,9	2,5	
Beveik nėra	1,9	0	0,7	
Bevandenis laikotarpis, val., proc.				
<18	74,1	61,5	80,2	<b>0,01</b>
≥18	25,9	38,5	19,8	
Tokolizė, proc.				
Taip	67,1	67,3	67,0	1,0
Ne	32,9	32,7	33,0	
Vaisiaus plaučių brandinimas, proc.				
Visas kursas	56,3	63,5	52,8	$\chi^2=1,6$ ; l.l. =2, p=0,4
Ne visas kursas	19,0	15,4	20,8	
Nepravestas	24,7	21,1	26,4	
Pasėlis iš gimdos kaklelio, proc.				
Teigiamas	17,1	13,5	18,7	$\chi^2=1,5$ ; l.l. =2, p=0,7
Neigiamas	25,3	25,0	25,5	
Nepaimtas	57,6	61,5	58,5	
Gimdymo būdas, proc.				
Natūraliais takais	63,7	78,8	56,2	<b>0,005</b>
Cezario pjūvis	36,3	21,2	43,8	
Endometritas po gimdymo				
Taip	13,9	26,9	7,5	<b>0,001</b>
Ne	86,1	73,1	92,5	

Nustatyta, kad 45 proc. moterų gimdė 33–34 gestacijos savaitę. Tiriamųjų gestacijos amžiaus vidurkis buvo  $31,3 \pm 2,9$  (min – 24, max – 34, mediana – 32 I–III – kvartiliai 29,8–34, 95 proc. PI 30,9–31,8) savaitės ir jis reikšmingai ( $p < 0,001$ ) trumpesnis buvo VUAS grupėje –  $29,5 \pm 3,1$  sav., lyginant su kontroline grupe –  $32,2 \pm 2,4$  savaitės. Naudodamiesi ROC testu nustatėme gestacijos amžiaus kritinę vertę – 30 sav., kai grupės skiriasi didžiausiu tikslumu. Šiame taške jautrumas yra 0,5, o specifiškumas – 0,8. Tai reikštų, kad 53,8 proc. VUAS grupės ir 15,8 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų ( $p < 0,001$ ) gestacijos amžius buvo 30 sav. ir mažiau. Todėl galime prognozuoti, kad galimybė, kad naujagimiui bus diagnozuotas VUAS, didėja 6,6 [3,1–14,1], jei naujagimio gestacijos amžius yra 30 sav. ir mažiau.

Pirmalaikis vaisiaus vandenų nutekėjimas (PVVN) dažnai siejamas su infekcija pirmalaikio gimdymo atvejais. Mūsų tyrimo metu PVVN buvo apie 60 proc. visų naujagimių motinų, tačiau reikšmingo skirtumo tarp palyginamųjų grupių nenumatėme ( $p > 0,05$ ; 4 lentelė). Negausūs vaisiaus vandenys dažniau buvo fiksuoti VUAS grupėje, tačiau reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo ( $p > 0,05$ , 4 lentelė). Nustatyta, kad didesnis nei 18 val. bevandenis laikotarpis VUAS grupėje pasitaikė du kartus dažniau nei kontrolinėje, skirtumas buvo reikšmingas ( $p = 0,01$ ; 4 lentelė).

Analizavome, kaip bevandenio laikotarpio trukmė įtakoja VUAS galimybę. Vienaveiksnių logistinės regresijos metu nustatėme, kad bevandenis laikotarpis  $> 12$  valandų didina VUAS galimybę 2,6 [1,3–5,4] karto. Kai bevandenis laikotarpis yra ilgesnis nei 18 valandų (dažniausiai tokiais atvejais moteriai jau būna paskirtas antibakterinis gydymas), VUAS atsiradimo galimybė išlieka panaši – 2,5 [1,2–5,3] karto. Esant 48 valandų bevandeniam laikotarpiui, nežiūrint antibakterinio gydymo pastangų, VUAS galimybė ima didėti iki 3,0 [1,1–7,9].

Pasėlis iš gimdos kaklelio perinataliniu laikotarpiu buvo paimtas 42 proc. naujagimių motinų. VUAS grupėje teigiamų pasėlio atsakymų kiekis reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės ( $p > 0,05$ ; 4 lentelė).

VUAS grupės naujagimių motinos natūraliu būdu gimdė dažniau nei kontrolinės grupės ( $p=0,005$ ) ir joms dažniau buvo diagnozuotas endometritas po gimdymo ( $p=0,001$ ).

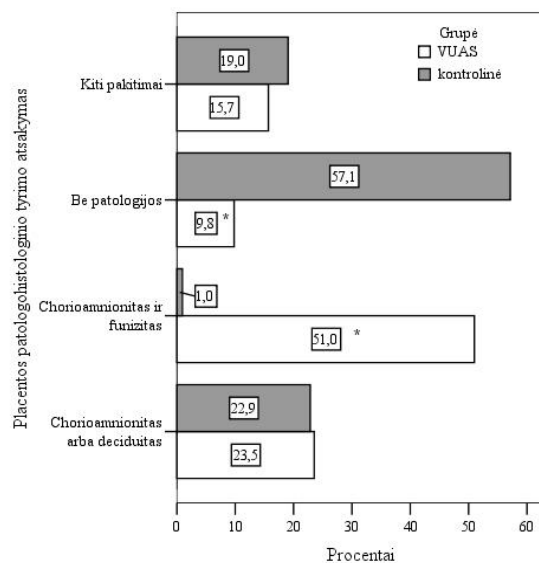
Naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio kraujo rodmenų palyginimas pateikiamas 5 lentelėje.

**5 lentelė.** Naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio kraujo rodmenų lyginamoji analizė

Kraujo rodmuo	VUAS grupė n= 52	Kontrolinė grupė n=106	p reikšmė
Leukocitų kiekis kraujyje prieš gimdymą ( $\times 10^9/l$ ) Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min – max]	13,20 $\pm$ 4,80 12,74 [6,53–25,52]	11,24 $\pm$ 3,14 11,43 [3,62–25,46]	<b>0,034</b>
Leukocitų kiekis kraujyje gimdymo metu ( $\times 10^9/l$ ) Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min – max]	14,04 $\pm$ 4,80 13,31 [6,53–25,34]	11,3 $\pm$ 3,74 11,61 [5,73–26,30]	<b>0,004</b>
Leukocitų kiekis kraujyje po gimdymo ( $\times 10^9/l$ ) Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min – max]	12,93 $\pm$ 4,64 12,23 [6,73–24,88]	12,12 $\pm$ 3,73 11,65 [5,73–25,46]	0,565
CRB kraujyje prieš gimdymą (mg/l) Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min – max]	30,65 $\pm$ 39,95 16,52 [0,50–212,00]	10,91 $\pm$ 33,77 3,38 [0,00–307,00]	<b>&lt;0,001</b>
CRB kraujyje gimdymo metu (mg/l) Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min – max]	37,54 $\pm$ 39,54 29,53 [0,50–212,00]	7,83 $\pm$ 11,05 3,38 [0,00–65,19]	<b>&lt;0,001</b>
CRB kraujyje po gimdymo (mg/l) Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min – max]	42,15 $\pm$ 44,19 29,53 [0,66–212,00]	12,86 $\pm$ 18,22 4,14 [0,00–95,56]	<b>&lt;0,001</b>

Analizuodami naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio kraujo rodmenis, nustatėme reikšmingą leukocitų kiekio, CRB koncentracijos ir VUAS ryšį (5 lentelė). Kitų naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio kraujo rodmenų – eritrocitų, trombocitų – kiekių skirtumo tarp lyginamųjų grupių nebuvo ( $p>0,05$ ).

Placentos ir vaisiaus dangalų histologinė analizė yra svarbus tyrimas, galintis nurodyti pirmalaikio gimdymo priežastį. Mūsų tyrimo metu ištirtos 156 placentos. Placentos histologinio tyrimo išvadų palyginimas pateiktas 3 paveiksle.



\* $p < 0,001$  tarp tiriamųjų grupių

### 3 pav. Placentos histologinio tyrimo duomenų procentinis pasiskirstymas priklausomai nuo tiriamosios grupės

Placentos histologinio ištyrimo metu uždegiminiai pokyčiai nustatyti 40,3 proc. placentų. Histologinio chorioamnionito arba deciduito dažnis abiejose grupėse nesiskyrė. 51 proc. VUAS grupės placentų nustatytas histologinis chorioamnionitas kartu su funizitu, o kontrolinėje grupėje šie pokyčiai rasti tik 1 proc. placentų ( $p < 0,001$ ).

Mus domino klausimas, kokie nėščiosios rizikos veiksniai prognozuoja VUAS. Į logistinės regresijos modelį buvo įtraukti tie demografiniai, socialiniai ir ekonominiai, lytinio gyvenimo, ginekologiniai ir akušeriniai veiksniai, kurie reikšmingai įtakoją arba turėjo tendenciją įtakoti VUAS atsiradimą vienaveiksnės analizės metu. Duomenys pateikiami 6 lentelėje.

**6 lentelė.** Nėčiosios rizikos veiksnių vienaveiksnės logistinės regresijos galimybių santykiai prognozuojant VUAS

Rizikos veiksnys		Galimybė naujagimiui susirgti VUAS (v. kraujo IL-6 $\geq$ 11 pg/ml) GS [95 proc. PI]
Išsilavinimas	Aukštasis	1
	Kitas	3,0 [0,92–6,46]
Buvę gimdymai, kartai	<2	1
	2 ir >	2,5 [1,3–5,0]
Gestacijos savaitės	>30	1
	30 ir <	6,6 [3,1–14,1]
Lytiniai santykiai nėštumo metu, kartai/sav.	<3	1
	3 ir >	2,2 [1,1–4,3]
Bevandenį laikotarpis, val.	<18	1
	18 ir >	2,5 [1,2–5,3]
Temperatūra prieš gimdymą, °C	<37	1
	37 ir >	6,1 [2,0–18,3]
Gimdymas natūraliais takais	Ne	1
	Taip	3,0 [1,4–6,4]
Placentos tyrimas	Norma / neuždegiminiai pokyčiai	1
	Histologinis chorioamnionitas (su ar be funizito) / deciduitas	9,4 [4,3–20,3]
Virkštelės arterijos pH	>7,2	1
	<7,2	4,5 [1,1–18,8]
Endometritas po gimdymo	Ne	1
	Taip	4,5 [1,8–11,6]

GS – galimybių santykis, PI – pasikliautinis intervalas

Binarinės logistinės daugiaveiksnės regresijos žingsniniu metodu nustatėme atskirų veiksnių galimybių santykius ir atrinkome optimalų jų derinį, kuris teisingai prognozuoja VUAS (82,0 proc. teisingos klasifikacijos, Nagelkerkės pseudodeterminacijos koeficientas 0,49 ir determinacijos koeficiento kvadratas 0,35 rodo, kad logistinė regresinė analizė prognozei tinka). VUAS prognozei į modelį buvo įtraukti visi 6 lentelėje išvardinti kintamieji, kadangi lyginamojoje analizėje jie statistiškai reikšmingai skyrėsi. Įvertinę veiksnių reikšmingas sąsajas (daugiakolinearumą) sudarėme binarinės daugiaveiksnės regresinės analizės modelį (7 lentelė), kuriuo remdamiesi prognozuojame VUAS.

**7 lentelė.** Nėščiosios rizikos veiksnių daugiaveiksnių logistinės regresijos galimybių santykiai, prognozuojant VUAS

Rizikos veiksnys	Galimybė naujagimiui susirgti VUAS (v. kraujo IL-6 $\geq$ 11 pg/ml) GS [95 proc. PI]
Gestacijos savaitės	
>30	1
30 ir <	4,4 [1,7–11,4]
Gimdymės temperatūra prieš gimdymą, °C	
<37	1
37 ir >	6,7 [1,4–31,2]
Placentos tyrimas	
Norma / neuždegiminiai pokyčiai	1
Chorioamnionitas (su ar be funizito) / deciduitas	8,4 [3,4–20,7]
Endometritas po gimdymo	
Ne	1
Taip	4,9 [1,4–16,8]
Konstanta=-2,65; p<0,001	

7 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad nepriklausomi nėščiosios rizikos veiksniai, kurie prognozuoja VUAS, yra: moters nėštumas, trumpesnis nei 30 savaičių, temperatūra prieš gimdymą  $\geq 37$  °C, histologiškai patvirtintas chorionamionitas (su funizitu ar be jo) / deciduitas ir po gimdymo diagnozuotas endometritas.

### 9.1.3 VUAS ir naujagimių klinikiniai, laboratoriniai bei instrumentiniai rodmenys ankstyvuojų adaptacijos laikotarpiu

Tiriamieji naujagimiai pagal lytį pasiskirstė vienodai. Berniukai sudarė 49,4 proc. visų tiriamųjų, mergaitės – 50,6 proc. (p=0,82). Vidutinis naujagimių gestacijos amžius buvo 32 savaitės. VUAS grupės naujagimiai buvo mažesnės gestacijos (p<0,001). Gestacijos amžiaus pasiskirstymas tarp grupių išsamiau aptartas 9.1.2 poskyryje. Kiti naujagimių bendri duomenys pateikiami 8 lentelėje.

**8 lentelė.** Naujagimių gimimo duomenys

Rodmuo	Iš viso n=158	VUAS gr. n=52	Kontrolinė gr. n=106	p reikšmė
Svoris, V $\pm$ SN, g	1814,9 $\pm$ 619,6	1424,7 $\pm$ 564,0	2006,3 $\pm$ 554,1	<0,001
Ūgis, V $\pm$ SN, cm	42,5 $\pm$ 5,1	39,3 $\pm$ 5,5	44,1 $\pm$ 4,2	<0,001
Galvos apimtis, V $\pm$ SN, cm	29,7 $\pm$ 3,2	27,7 $\pm$ 3,2	30,7 $\pm$ 2,7	<0,001
Įvertinimas pagal Apgar skalę po 1 min. ir po 5 min. (suma), V $\pm$ SN, balai	15,8 $\pm$ 2,4	14,4 $\pm$ 3,1	16,5 $\pm$ 1,5	<0,001
Virkštelės arterijos kraujo pH, V $\pm$ SN	7,3 $\pm$ 0,1	7,31 $\pm$ 0,09	7,34 $\pm$ 0,07	0,2

V $\pm$ SN – vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis

VUAS grupės naujagimių gimimo svoris buvo mažesnis nei kontrolinės grupės ( $p < 0,001$ , 8 lentelė). Buvo nustatyta, kad 17,3 proc. VUAS grupės naujagimių svoris buvo mažesnis nei 10 procentilis, o kontrolinėje grupėje tokių naujagimių buvo tik 6,6 proc. ( $p < 0,05$ ; 9 lentelė).

Nustatyta, kad VUAS grupės naujagimių įvertinimo pagal Apgar skalę balai buvo reikšmingai ( $p < 0,001$ ) mažesni nei kontrolinės grupės (8 lentelė) bei teigiamai ir reikšmingai koreliavo su naujagimių gestacijos amžiumi ir gimimo svoriu ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ). Lyginant abiejų grupių naujagimių virkštelės arterijos kraujo pH, reikšmingas skirtumas tarp lyginamųjų grupių nenustatytas ( $p = 0,2$ ). Tačiau nustatėme, kad virkštelės arterijos kraujo pH  $\leq 7,20$  VUAS grupėje pasitaikė 4 kartus dažniau nei kontrolinėje ( $p = 0,026$ ).

Naudodamiesi ROC testu nustatėme naujagimio gimimo svorio kritinę vertę – 1900 g. Šiame taške jautrumas yra 0,8, o specifiškumas – 0,6. Tai reiškia, kad 76,9 proc. VUAS grupės ir 35,8 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų ( $p < 0,001$ ) gimimo svoris buvo 1900 g ir mažiau. Galime prognozuoti, kad galimybė, kad naujagimiui bus diagnozuotas VUAS, didėja 6,0 [2,8–12,7], jei naujagimio gimimo svoris yra 1900 g ir mažiau. Nustatyta, kad VUAS galimybė naujagimiui didėja 7,1 [3,3–15,3], jei naujagimio ūgis gimus yra 40 cm ir mažiau, 9,0 [4,1–19,7], jei naujagimio galvos apimtis gimus yra 28 cm ir mažiau ir 5,3 [2,6–11,0], jei naujagimio įvertinimo pagal Apgar skalę po 1 ir 5 minučių balų suma yra 15 balų ir mažiau ( $p < 0,001$ ).

Naujagimių ankstyvojo adaptacijos laikotarpio klinikiniai rodmenys pateikiami 9 lentelėje.

**9 lentelė.** Naujagimių ankstyvojo adaptacijos laikotarpio klinikiniai rodmenys

Klinikiniai rodmenys	Iš viso n=158	VUAS gr. n=52	Kontrolinė gr. n=106	p reikšmė/ $\chi^2$ ; I.I., p reikšmė	
Gimimo svoris <10 %, proc.	Taip Ne	10,1 89,9	17,3 82,7	6,6 93,4	<b>0,036</b>
Gimimo svoris >90 %, proc.	Taip Ne	5,1 94,9	0,0 100	7,5 92,5	<b>0,042</b>
KSS (KN, balai pagal Silvermaną), proc.	Nebuvo (0) Lengvas (1–2) Vidutinis (3–4) Sunkus (>4)	22,2 27,2 31,6 19,0	15,4 28,8 21,2 34,6	25,5 26,4 36,8 11,3	0,2 0,8 0,05 <b>&lt;0,001</b>
Hemodinamikos medikamentinė korekcija, proc.	Ne Taip	78,5 21,5	69,2 30,8	83,0 17,0	<b>0,048</b>
Kapiliarų prisipildymo laikas, proc.	$\leq 2$ sekundžių $> 2$ sekundžių	36,1 63,9	25,0 75,0	41,5 58,5	<b>0,042</b>
CNS būklė, proc.	Norma Dirglumas Slopinimas	36,7 29,8 33,5	21,2 23,1 55,8	44,3 33,0 22,6	<b>0,005</b> 0,2 <b>&lt;0,001</b>
Geltos trukmė (dienos), proc.	0 1–4 dienos $\geq 5$ dienų	5,7 78,5 15,8	7,7 69,2 23,1	4,7 83,0 12,3	$\chi^2=3,965$ ; I.I.=2; p=0,1

KN – kvėpavimo nepakankamumas, CNS – centrinė nervų sistema

Ūminis naujagimių KSS buvo diagnozuotas 78 proc. naujagimių, 50 proc. atvejų vidutinio ir sunkaus laipsnio (9 lentelė). KSS dažniau buvo diagnozuotas VUAS grupėje. Lengvo laipsnio KSS dažnis abiejose grupėse pasiskirstė beveik vienodai, tačiau sunkaus laipsnio KSS reikšmingai dažnesnis buvo VUAS grupėje ( $p=0,002$ ). Tai galima būtų paaiškinti ir tuo, kad VUAS grupės naujagimių gestacijos amžius buvo mažesnis.

Pakankama hemodinamika yra vienas iš svarbių veiksnių, palaikančių gyvybiškai svarbių organų veiklą. Mūsų tyrimo metu hemodinamikos pokyčiai dažnesni buvo VUAS grupės naujagimiams ( $p=0,048$ ; 9 lentelė).

Naujagimių nervų sistemos būklė buvo vertinama kliniškai (9 lentelė). 63,3 proc. visų tiriamųjų nustatyti patologiniai nervų sistemos veiklos pokyčiai, reikšmingai dažniau VUAS grupėje.

Apibendrinant naujagimių klininius duomenis ankstyvojo adaptacijos laikotarpiu, galima teigti, kad VUAS grupės naujagimiams buvo dažniau diagnozuota naujagimių hipotrofija, sunkesnis KSS, jiems dažniau kilo



hemodinamikos palaikymo problemų, bei dažniau nustatyti patologiniai nervų sistemos veiklos pokyčiai.

KSS – dažniausia neišnešioti naujagimio būklė, dėl kurios naujagimis yra intensyviai gydomas. Mus domino ūminio naujagimių KSS gydymo skirtumai tarp palyginamųjų grupių. 10 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad VUAS grupėje kvėpuojamoji terapija buvo taikyta ilgiau nei kontrolinėje.

**10 lentelė.** Naujagimių KSS gydymo ypatumai ankstyvuojant adaptacijos laikotarpiu

Gydymo būdas	Iš viso n=158	VUAS gr. n=52	Kontrolinė gr. n=106	p reikšmė
Kvėpuojamosios terapijos būdas				
DPV, V±SN, d	2,8± 7,3	4,8± 9,1	1,9±6,1	<b>0,04</b>
CPAP, V±SN, d.	3,2± 5,8	4,7± 7,5	2,5± 4,7	0,06
Kita, V± SN, d.	2,3±2,9	2,4±2,1	2,2±3,1	0,7
Gydymas surfaktantu, proc.				
1 dozė	15,8	27,0	10,4	<b>0,01</b>
≥2 dozės	8,2	11,5	6,6	0,3
Negydytas	75,9	61,5	83,0	<b>0,003</b>

V±SN – vidurkis±standartinis nuokrypis; DPV – dirbtinė plaučių ventilacija; CPAP – pastovus teigiamas slėgis kvėpavimo takuose

Nustatėme, kad dirbtinės plaučių ventilacijos (DPV) trukmės vidurkis buvo 2,8±7,3 (min – 0, max – 45, mediana – 0, I–III – kvartilai 0–1,25, 95 proc. PI 1,7–4,0) dienos. VUAS grupės naujagimių DPV trukmė reikšmingai (p=0,04) skyrėsi nuo kontrolinės grupės (10 lentelė). Galime prognozuoti, kad ilgėjant DPV trukmei 1 d., galimybių santykis, kad naujagimiui yra VUAS, didėja 1,1 [1,0–1,1]. Kitų kvėpuojamosios terapijos būdų trukmės skirtumai tarp grupių nenustatyti.

Įvertinę naujagimių gestacijos amžių, remdamiesi Kokso regresine analize nustatėme sunkaus naujagimių KSS reliatyviąją riziką, jei virkštelės kraujo IL-6>11 pg/ml (11 lentelė).

**11 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui sunkaus laipsnio KSS

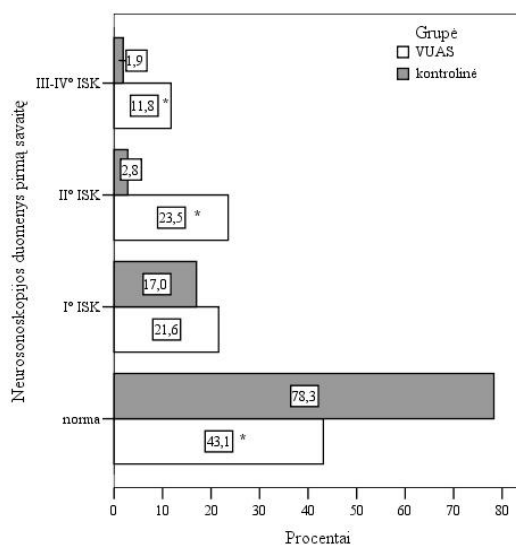
VUAS (virkštelės kraujo IL-6≥11 pg/ml)	Sunkaus laipsnio KSS RR [95 proc. PI]
Ne	1
Taip	4,0 [1,9–8,5]

RR – reliatyvioji rizika; p<0,001

11 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad esant VUAS, sunkaus naujagimių KSS reliatyvioji rizika didėja.

Neurosonoskopija – vienas iš svarbiausių tyrimų, kurie yra atliekami neišnešiotam naujagimiui. Ankstyva įgimtų galvos smegenų vystymosi ydų ir ISK diagnostika suteikia galimybę tinkamos gydymo taktikos pasirinkimui bei tolimesnio neišnešiotą naujagimio vystymosi prognozei.

Tyrimo metu visiems naujagimiams buvo atliktas ultragarsinis galvos smegenų tyrimas. Remdamiesi neurosonoskopijos radiniais nustatėme, kad 66,9 proc. naujagimių patologiųjų pokyčių galvos smegenyse nebuvo, 18,5 proc. naujagimių diagnozuota I° ISK, 9,6 proc. – II° ISK ir 5,1 proc. – ≥III° ISK ( $\chi^2=28,8$ ; l.l.=3;  $p<0,001$ ). Kontrolinėje grupėje buvo reikšmingai daugiau naujagimių, kuriems nebuvo jokių galvos smegenų pokyčių, o VUAS grupėje buvo daugiau naujagimių, kuriems nustatytos II° ir ≥III° ISK (4 pav.).



\* $p<0,01$

**4 pav.** Naujagimių neurosonoskopijos duomenys ankstyvuojų adaptacijos laikotarpiu priklausomai nuo tiriamosios grupės

4 pav. pateikti duomenys akivaizdžiai rodo, kad VUAS grupės naujagimių neurosonoskopijos rezultatai buvo blogesni visose CNS radinių kategorijose. I° ISK dažnis lyginamosiose grupėse skyrėsi mažai, tačiau didėjant ISK laipsniui,

skirtumas tarp grupių tapo reikšmingas ( $p < 0,001$ ). Sunkaus laipsnio CNS pažeidimas buvo 7 kartus dažnesnis VUAS grupėje. Įvertinę naujagimių gestacijos amžių, Kokso regresinės analizės metu nustatėme  $\geq III^{\circ}$  ISK reliatyviąją riziką, jei virkštelės kraujo IL-6  $> 11$  pg/ml (12 lentelė).

**12 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui  $\geq III^{\circ}$  intraskilvelines kraujosruvas ankstyvojo adaptacijos laikotarpiu

VUAS (virkštelės kraujo IL-6 $\geq 11$ pg/ml)	$\geq III^{\circ}$ ISK RR [95 proc. PI]
Ne	1
Taip	8,0 [1,6–40,2]

ISK – intraskilvelinės kraujosruvos; CNS – centrinė nervų sistema;  $p < 0,05$

Apibendrinant naujagimių neurosonoskopinio tyrimo duomenis, galima teigti, kad esant VUAS, neišnešiotam naujagimiui sunkaus CNS pažeidimo rizika didėja, net ir įvertinus neišnešiotumo veiksnio įtaką nebrandžioms smegenims.

Naujagimio kraujo rodmenų analizė yra svarbi vaisiaus uždegiminės reakcijos atveju. Naujagimių ankstyvojo adaptacijos laikotarpio kraujo rodmenų palyginimas pateikiamas 13 lentelėje.

**13 lentelė.** Naujagimių kraujo tyrimo duomenys ankstyvojo adaptacijos laikotarpiu

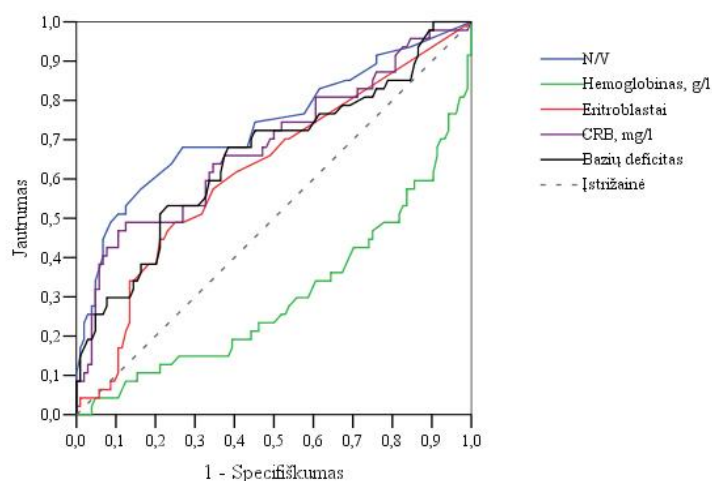
Kraujo rodmenys, $V \pm SN$	Iš viso n=158	VUAS gr. n=52	Kontrolinė gr. n=106	p reikšmė
Leukocitai, $\times 10^9/l$	16,8 $\pm$ 12,9	21,7 $\pm$ 20,1	14,5 $\pm$ 6,2	0,3
N/V santykis	0,11 $\pm$ 0,11	0,18 $\pm$ 0,14	0,07 $\pm$ 0,07	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobinas, g/l	195,5 $\pm$ 31,2	179,9 $\pm$ 34,5	202,9 $\pm$ 26,6	<b>&lt;0,001</b>
Trombocitai, $\times 10^9/l$	214,7 $\pm$ 74,7	210,1 $\pm$ 80,2	217,0 $\pm$ 72,3	0,6
Eritroblastai (/100)	8,3 $\pm$ 14,5	11,3 $\pm$ 16,8	6,9 $\pm$ 13,1	<b>0,02</b>
CRB, mg/l	6,8 $\pm$ 16,4	13,9 $\pm$ 24,0	3,5 $\pm$ 9,6	<b>&lt;0,001</b>
Gliukozė, mmol/l	3,3 $\pm$ 1,6	3,7 $\pm$ 1,8	3,1 $\pm$ 1,5	0,1
Bilirubinas, $\mu$ mol/l	231,1 $\pm$ 73,2	241,8 $\pm$ 88,4	225,9 $\pm$ 64,3	0,3
Bazių deficitas (min reikšmė)	4,76 $\pm$ 3,02	6,14 $\pm$ 3,59	4,1 $\pm$ 2,46	<b>&lt;0,001</b>

$V \pm SN$  – vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis

Naudodamiesi ROC testu (5 pav.) nustatėme N/V santykio, Hb koncentracijos, eritroblastų kiekio kraujyje kritines vertes. Galime prognozuoti, kad galimybė, kad naujagimiui yra VUAS didėja 6,8 [3,2–14,6], jei naujagimio

N/V yra  $>0,12$ ;  $3,9$  [ $1,9$ – $8,0$ ], jei hemoglobino koncentracija kraujyje yra  $<182$  g/l;  $2,5$  [ $1,2$ – $4,9$ ], jei eritroblastų kiekis naujagimio kraujyje yra  $>3/100$ .

Nustatytas VUAS ir kai kurių kraujo biocheminių pokyčių ryšys. Nustatėme, kad VUAS grupės naujagimiams CRB koncentracija kraujyje buvo didesnė nei kontrolinės ( $p<0,001$ ), nors CRB koncentracijos vidutinė reikšmė abiejose grupėse buvo nedidelė ( $<10$  mg/l). Metabolinė acidozė kraujyje VUAS grupės naujagimiams buvo taip pat labiau išreikšta (13 lentelė). Naudodamiesi ROC testu (5 pav.) nustatėme CRB koncentracijos ir bazių deficito kritines vertes. Galime prognozuoti, kad galimybių santykis didėja  $7,4$  [ $3,3$ – $16,5$ ], kad naujagimiui yra VUAS, jei CRB koncentracija kraujyje yra  $>4,5$  mg/l ir  $3,4$  [ $1,7$ – $6,8$ ], jei naujagimio kraujo bazių deficitas yra  $>4,5$  mmol/l.



Plotas po kreive: N/V –  $0,737$ ; hemoglobino –  $0,701$ ; eritroblastų –  $0,616$ ; CRB –  $0,696$ ; bazių deficito –  $0,668$

### 5 pav. Naujagimio kraujo rodmenų ROC kreivės kritinėms vertėms nustatyti

Binarinės logistinės daugiaveiksnės regresijos metu nustatėme atskirų kraujo rodmenų galimybių santykius ir atrinkome optimalų jų derinį, kuris teisingai prognozuoja VUAS. Į prognozės modelį buvo įtraukti 13 lentelėje pateikti tie kraujo rodmenys, kurie lyginamojoje analizėje reikšmingai skyrėsi ir kuriems nustatėme kritines vertes. Įvertinę požymių daugiakolinearumą, sudarėme

binarinės daugiaveiksnės regresinės analizės modelį (14 lentelė), kuriuo remdamiesi prognozuojame VUAS.

**14 lentelė.** Naujagimio kraujo rodmenų daugiaveiksnės logistinės regresijos galimybių santykiai prognozuojant VUAS

Kraujo rodmuo		Galimybė naujagimiui susirgti VUAS (v. kraujo IL-6 $\geq$ 11 pg/ml) GS [95 proc. PI]
Hemoglobinas, g/l	>182	1
	<182	2,8 [1,2–6,2]
Eritroblastai /100	>3	1
	<3	2,2 [1,0–4,8]
CRB, mg/l	<4,5	1
	>4,5	5,5 [2,3–13,0]
Konstanta = -1,985; p<0,001		

Bakteriologinis kraujo tyrimas buvo atliktas 139 naujagimiams. Teigiamas kraujo pasėlio atsakymas buvo 1 VUAS ir 1 kontrolinės grupės naujagimiui (p=1,0). VUAS grupės naujagimiui išauginta *Lysteria monocytogenes*, o kontrolinės grupės naujagimiui - *Klebsiella pneumoniae*.

Ankstyvuojų adaptacijos laikotarpiu mirė 6 naujagimiai. Detalesnė visų tyrimo metu mirusių naujagimių analizė pateikiama 9.1.4 skyrelyje.

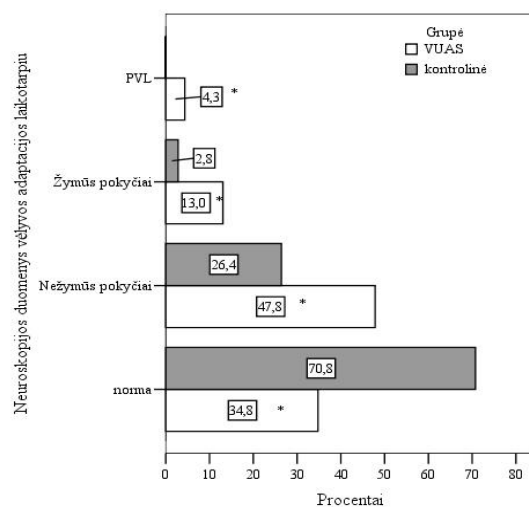
Apibendrinant naujagimių ankstyvojo adaptacijos laikotarpio rodmenis, galima teigti, kad VUAS pažeisti naujagimiai po gimimo buvo sunkesnės būklės, šiems naujagimiams dėl ūminio KSS buvo dažniau taikytas agresyvesnis kvėpuojamosios terapijos metodas ir gydymas surfaktantu, jiems dažniau buvo nustatomi mažesni hemoglobino ir padidėję eritroblastų bei CRB kiekiai kraujyje. Sunkus CNS pažeidimas, galintis įtakoti neišnešiotą naujagimio psichomotorinį vystymąsi, taip pat buvo dažnesnis VUAS pažeistiems naujagimiams.

#### 9.1.4 VUAS ir naujagimių sveikata vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiu

Šiuo laikotarpiu mus domino VUAS įtaka naujagimio nervų sistemos, kvėpavimo organų bei akių dugno būklei. Taip pat norėjome įvertinti VUAS reikšmę naujagimių mirtingumui.

Vilkoksono požymių eiliškumo testas parodė, kad ankstyvojo ir vėlyvojo adaptacijos laikotarpių neurosonoskopinių pokyčių klasifikacijos kaitos nebuvo ( $z=0,6$ ;  $p=0,5$ ; VUAS gr.  $z=0,3$ ;  $p=0,8$ ; kontrolinės gr.  $z=0,7$ ;  $p=0,5$ ). Tai reikštų, kad tirtų naujagimių CNS pažeidimo laipsnis ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais žymiai nekito ir išliko panašus.

Šiuo laikotarpiu neurosonoskopija buvo atlikta 152 naujagimiams. 59,9 proc. tiriamųjų patologinių pokyčių galvos smegenyse nebuvo nustatyta, 32,9 proc. naujagimių diagnozuoti nedideli ( $I^{\circ}$  ISK, nežymus smegenų skilvelių išsiplėtimas ir pan.), o 7,2 proc. – dideli galvos smegenų pokyčiai (PVL, hidrocefalija, ventrikulomegalija;  $\chi^2=21,7$ ;  $l.l.=3$ ;  $p<0,001$ ). Patologiniai pokyčiai buvo dažnesni VUAS grupės naujagimiams. PVL diagnozuota 2 naujagimiams – 1,3 proc. tiriamųjų. Abu naujagimiai buvo VUAS grupės ( $p=0,09$ ). Neurosonoskopinių radinių palyginimas pateikiamas 6 paveiksle.



\* $p<0,001$

**6 pav.** Naujagimių vėlyvuojų adaptacijos laikotarpio neurosonoskopijos rezultatai priklausomai nuo tiriamosios grupės

Įvertinę naujagimių gestacijos amžių, remdamiesi regresine analize nustatėme didelių CNS pokyčių reliatyviąją riziką, jei virkštelės kraujo IL-6 $>11$  pg/ml (15 lentelė).

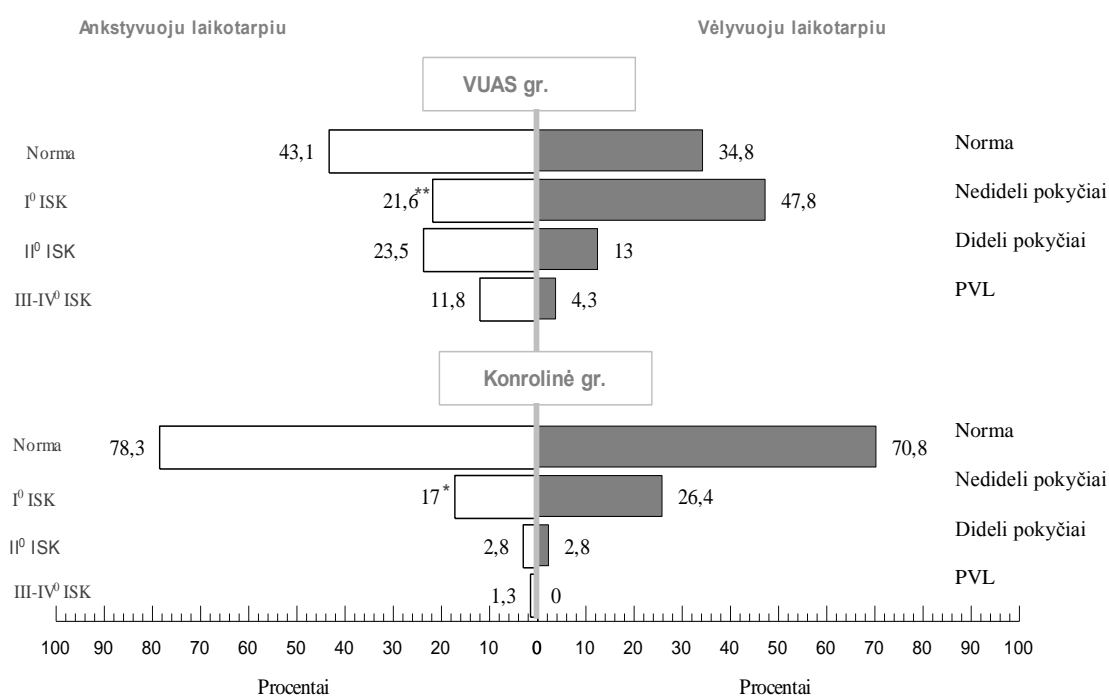
**15 lentelė.** Regresinės analizės modelis prognozuojant naujagimiui didelius CNS pokyčius vėlyvuju adaptacijos laikotarpiu

VUAS (virkštelės kraujo IL-6 $\geq$ 11 pg/ml)	Didelių CNS pokyčių RR [ 95 proc. PI]
Ne	1
Taip	8,3 [2,2–31,7]

CNS – centrinė nervų sistema; RR – reliatyvi rizika; p<0,01

15 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad VUAS didina naujagimiui didelių neurosonoskopinių pokyčių reliatyviąją riziką daugiau nei 8 kartus.

Naujagimių neurosonoskopijos duomenų kaitos ankstyvuju ir vėlyvuju adaptacijos laikotarpiu procentinis pasiskirstymas priklausomai nuo tiriamosios grupės pateikiamas 7 paveiksle.



\*\*p<0,01; \*p<0,05 tarp ankstyvojo ir vėlyvojo laikotarpio

**7 pav.** Naujagimių neurosonoskopijos duomenų kaitos ankstyvuju ir vėlyvuju adaptacijos laikotarpiais pasiskirstymas priklausomai nuo tiriamosios grupės

7 paveiksle pateikti duomenys rodo, kad vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiu padaugėjo naujagimių, kuriems buvo diagnozuoti nedideli pokyčiai galvos smegenyse.

Abiejų laikotarpių galimi neurosonoskopijos radinių kaitos variantai pateikti 16 lentelėje. Kiekvienam neurosonoskopinių radinių kaitos variantui priskyrėme atitinkamą balą.

**16 lentelė.** Naujagimių neurosonoskopijos radinių kaita ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais

Balas	Ankstyvasis laikotarpis	Vėlyvasis laikotarpis
13	Norma	Norma
12	≥III° ISK	Norma
11	II° ISK	Norma
10	I° ISK	Norma
9	I° ISK	Nedideli pokyčiai
8	≥III° ISK	Nedideli pokyčiai
7	II° ISK	Nedideli pokyčiai
6	II° ISK	Dideli pokyčiai
5	≥III° ISK	Dideli pokyčiai
4	Norma	Nedideli pokyčiai
3	I° ISK	Dideli pokyčiai
2	II° ISK	PVL
1	Norma	Dideli pokyčiai

Nustatėme, kad vidutinis neurosonoskopijos radinių ankstyvuojų – vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais kaitos balas buvo  $9,89 \pm 3,77$  balo: VUAS gr. –  $7,98 \pm 3,82$ , o kontrolinės gr. –  $10,73 \pm 3,44$  balo ( $p < 0,001$ ). Nustatyta kaitos balo kritinė vertė – 10 balų. Šiame taške jautrumas yra 0,7, o specifiškumas – 0,6, todėl prognozuojama, kad galimybių santykis didėja 5,7 [2,6–12,5], kad VUAS grupės naujagimiams neurosonoskopijos radinių kaitos balas bus  $\leq 10$ .

Vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiu nervų sistemos būklė buvo vertinama ir kliniškai (17 lentelė).

**17 lentelė.** Vėlyvojo adaptacijos laikotarpio naujagimių nervų sistemos būklės vertinimas

Nervų sistemos būklės vertinimas	Iš viso n=152	VUAS grupė n=46	Kontrolinė grupė n=106	p reikšmė, $\chi^2$ , I.I.
Norma, proc.	36,2	10,9	47,2	<0,001
CNS dirglumas, proc.	35,5	45,7	31,1	$\chi^2=18,192$ ;
CNS slopinimas, proc.	28,3	43,4	21,7	I.I.=2



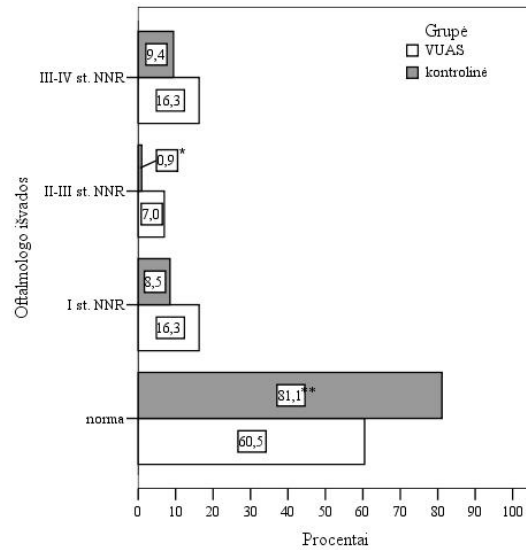
17 lentelės duomenys rodo, kad naujagimių vėlyvos adaptacijos laikotarpio nervų sistemos veiklos vertinimo rezultatai VUAS grupėje buvo blogesni ( $p < 0,001$ ). Naujagimių nervų sistemos būklės vertinimo kaita ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais pateikiama 18 lentelėje.

**18 lentelė.** Naujagimių nervų sistemos būklės kaita ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais

Balas	Ankstyvasis laikotarpis	Vėlyvasis laikotarpis
9	Norma	Norma
8	CNS slopinimas	Norma
7	CNS dirglumas	Norma
6	CNS dirglumas	CNS dirglumas
5	CNS slopinimas	CNS dirglumas
4	Norma	CNS dirglumas
3	CNS slopinimas	CNS slopinimas
2	CNS dirglumas	CNS slopinimas
1	Norma	CNS slopinimas

Nustatėme, kad vidutinis nervų sistemos veiklos kaitos balas buvo  $5,5 \pm 2,8$  balo: VUAS grupės –  $4,2 \pm 2,1$ , o kontrolinės grupės –  $6,0 \pm 2,9$  balo ( $p < 0,001$ ), o kaitos balo kritinė vertė – 6 balai. Šiame taške jautrumas yra 0,9, o specifiškumas – 0,5, t. y. 87,8 proc. VUAS grupės ir 51,9 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų kaitos balas buvo 6 balai ir mažiau. Galime prognozuoti, kad VUAS grupės naujagimiams galimybių santykis didėja 6,7 [2,4–18,3], kad nervų sistemos veiklos kaitos balas bus 6 ir mažiau.

Mus domino VUAS įtaka neišnešiotų naujagimio tinklainės būklei. NNR buvo diagnozuota 24,8 proc. išgyvenusių naujagimių. 46 proc. iš jų (11,4 proc. tiriamųjų) diagnozuota sunkaus laipsnio NNR (III–IV stadija) ir taikytas operacinis gydymas. VUAS grupėje NNR diagnozuota dažniau ( $\chi^2=8,9$ ; 1.1.=3;  $p=0,031$ ). Detalesnė naujagimių tinklainės būklės lyginamoji analizė pateikiama 8 paveiksle.



\*p=0,04; \*\*p=0,009

**8 pav.** Naujagimių tinklainės būklės procentinis pasiskirstymas priklausomai nuo tiriamosios grupės

Neišnešiotumas – pagrindinis NNR rizikos veiksnys. Tyrime nustatyta, kad 94 proc. naujagimių, kuriems diagnozuota III-IV st. NNR, buvo gimę iki 30 nėštumo savaitės. Regresinės analizės modelis, prognozuojant II-III / III-IV st. NNR įvertinus naujagimio gestacijos amžiaus įtaką NNR formavimuisi, pateikiamas 19 lentelėje.

**19 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui II–III / III–IV st. NNR

VUAS (virkštelės kraujo IL-6≥11 pg/ml)	II–III / III–IV st. NNR RR [ 95 proc. PI]
Ne	1
Taip	2,5 [1,1–6,0]

NNR – neišnešiotų naujagimių retinopatija; RR – reliatyvioji rizika; p<0,05

19 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad, esant VUAS, to paties gestacijos amžiaus naujagimiams rizika vidutinio / didelio laipsnio NNR atsirasti didėja.

Kadangi buvo nustatyta, kad esant VUAS NNR rizika didėja, mus domino klausimas, ar VUAS turi įtakos NNR progresavimui.

Buvo nustatyta, kad naujagimiams, kurie gimė iki 30 nėštumo savaitės galimybė NNR progresavimui iki III–IV st. yra 10 kartų didesnė, nei gimusiems po 30 nėštumo savaitės (95 proc. PI 1,17–97,20;  $p < 0,05$ ). Įvertinę naujagimio gestacijos amžių, nustatėme, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $\geq 11$  pg/ml NNR progresavimo iki III–IV st. rizikos nedidino (RR 0,9, 95 proc. PI 0,3–2,4;  $p > 0,05$ ).

Nekrozinis enterokolitas ir atviras arterinis latakas buvo dažniau diagnozuoti VUAS grupėje, tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo pakankamai reikšmingas ( $p = 0,062$  ir  $p = 0,139$ ).

Lėtinis plaučių audinio pažeidimas yra viena iš priežasčių, sutrikdančių normalų neišnešiotą naujagimio vystymąsi. Mūsų tyrimo metu BPD nebuvo diagnozuota nė vienam naujagimiui.

Tyrimo metu iki 36–37 postkonceptinio amžiaus savaitės mirė 9 naujagimiai – 5,7 proc. visų tiriamųjų. Visi 9 mirę naujagimiai buvo VUAS grupės. Šioje grupėje naujagimių mirtingumas buvo 17,3 proc. Nustatyta naujagimių mirties reliatyvioji rizika, kai virkštelės kraujo IL-6  $\geq 11$  pg/ml, buvo nereikšminga ( $p > 0,05$ ). Išgyvenusių naujagimių duomenys išvykstant pateikiami 20 lentelėje.

**20 lentelė.** Naujagimių amžiaus ir antropometriniai rodmenys išvykstant iš stacionaro

Veiksniai	Iš viso n=149	VUAS gr. n=43	Kontrolinė gr. n=106	p reikšmė
Postkonceptinis amžius, $V \pm SN$ , sav.	36,8 $\pm$ 1,6	37,1 $\pm$ 1,6	36,8 $\pm$ 1,6	0,3
Chronologinis amžius, $V \pm SN$ , d	37,0 $\pm$ 25,5	48,6 $\pm$ 25,8	32,3 $\pm$ 24,0	<b>0,001</b>
Svoris, $V \pm SN$ , g	2557,2 $\pm$ 351,1	2566,2 $\pm$ 415,0	2553,5 $\pm$ 323,7	0,9
Ūgis, $V \pm SN$ , cm	46,8 $\pm$ 2,3	46,6 $\pm$ 2,3	47,0 $\pm$ 2,4	0,4
Galvos apimtis, $V \pm SN$ , cm	32,9 $\pm$ 1,5	32,9 $\pm$ 1,6	32,9 $\pm$ 1,4	0,9

$V \pm SN$  – vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis

Apibendrinant vėlyvojo adaptacijos laikotarpio naujagimių klinikinių ir instrumentinių tyrimų duomenis galime teigti, kad šio laikotarpio patologiniai nervų sistemos veiklos pokyčiai, didelio laipsnio neurokopiniai pokyčiai, vidutinio / didelio laipsnio NNR ir nepalanki naujagimių baigtis dažniau buvo nustatyta VUAS grupės naujagimiams.

### 9.1.5 VUAS ir 6 mėnesių koreguoto amžiaus kūdikių raida

Trečiajame tyrimo etape dalyvavo 131 kūdikis. 37 kūdikiai buvo VUAS grupės, 94 kūdikiai – kontrolinės. Kūdikių antropometrinių rodmenų palyginimas pateikiamas 21 lentelėje.

**21 lentelė.** 6 mėnesių KA kūdikių antropometriniai rodmenys

Rodmuo	Iš viso n=131	VUAS gr. n=37	Kontrolinė gr. n=94	p reikšmė
Svoris, V±SN, g	7685,1±1128,3	7572,1±1118,5	7730,6±1135,8	0,5
Ūgis, V±SN, cm	68,0±3,2	67,4±2,5	68,2±2,5	0,2
Galvos apimtis, V±SN, cm	43,2±1,7	43,2±2,0	43,2±1,6	1,0

V±SN – vidurkis±standartinis nuokrypis

21 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad VUAS grupės naujagimių svorio, ūgio ir galvos apimtys vidurkiai buvo kiek mažesni nei kontrolinės grupės, tačiau reikšmingo skirtumo tarp lyginamųjų grupių nebuvo ( $p>0,05$ ).

6 mėnesių KA kūdikiams buvo vertinama 7 funkcinų sričių raida: ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo, suvokimo, kalbėjimo ir socialinės srities. Šiame amžiaus laikotarpyje normali ropojimo raida nustatyta 100 (76,3 proc.) tiriamųjų. VUAS grupėje normali ropojimo raida nustatyta 59,5 proc. kūdikių, o kontrolinėje – 83 proc. kūdikių. VUAS grupėje 13,5 proc. vaikų ropojimas atsiliko 2 ir daugiau mėnesių. Kontrolinėje grupėje tokie vaikai sudarė 5,4 proc. Ropojimo raidos skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p<0,05$ ).

Normali sėdėjimo raida nustatyta 110 (84,0 proc.) tiriamųjų. VUAS grupėje normaliai sėdėjo 73,0 proc. kūdikių, o kontrolinėje – 88,6 proc. VUAS grupėje sėdėjimo raida daugiau nei 1 mėnesį atsiliko 13,5 proc. vaikų, o kontrolinėje grupėje tokių vaikų buvo 1,1 proc. Sėdėjimo raidos skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p<0,01$ ).

VUAS grupėje normaliai vaikščiojimo funkcijos vystėsi 64,9 proc. kūdikių, kontrolinėje – 78,7 proc. kūdikių. VUAS grupėje vaikščiojimo raida atsiliko 2 ir daugiau mėnesių 8,1 proc. vaikų, o kontrolinėje tokių vaikų buvo 3,2 proc., tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo pakankamai reikšmingas ( $p>0,05$ ).

Kūdikų smulkiosios motorikos ypatumus apibūdina griebimo funkcija. Mūsų tirtiems kūdikiams griebimas vystėsi geriau nei kitos judesių funkcijos. Normalus griebimas nustatytas 114 (87,0 proc.) tiriamųjų, tačiau VUAS grupėje rezultatai buvo reikšmingai blogesni ( $p < 0,05$ ).

Kūdikio percepcijos (suvokimo) raidos atsilikimą gali sąlygoti socialinio kontakto trūkumas arba vaiko protinis atsilikimas. Tyrimo metu percepcijos sutrikimas nustatytas 18 (13,7 proc.) tiriamųjų, dažniau VUAS grupėje ( $p < 0,05$ ).

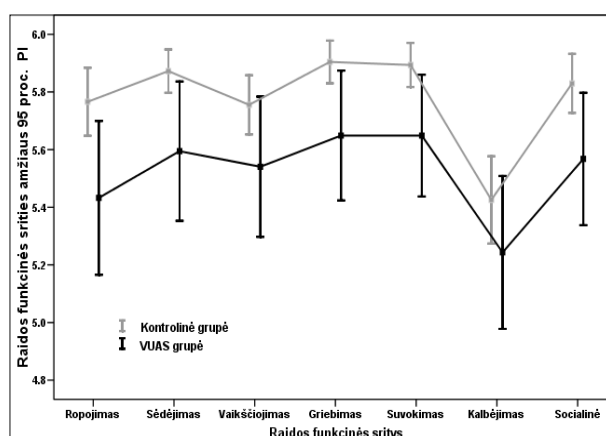
Kūdikio kalbėjimo raidą gali įtakoti tiek socialiniai veiksniai, tiek pakitęs motorinių funkcijų vystymasis. Normalus kūdikių kalbėjimo amžius nustatytas 70 (54,3 proc.) vaikų, reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo ( $p > 0,05$ ). Vis dėl to VUAS grupėje 2 ir daugiau mėnesiais kalbėjimo raidos atsilikimas buvo dažnesnis (21,6 proc. ir 12,8 proc.).

6 mėnesių socialinį amžių atitiko 107 (81,7 proc.) tiriamieji. VUAS grupėje socialiai normaliai vystėsi 67,6 proc. vaikų, o kontrolinėje grupėje – 87,2 proc. vaikų. Skirtumas tarp lyginamųjų grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,05$ ).

Raidos funkcinų sričių amžiaus vidurkių lyginamoji analizė pateikiama 22 lentelėje, kurioje matome, kad VUAS grupės kūdikiams blogiau vystėsi judėjimo funkcijos, taip pat šioje grupėje atsiliko socialinė tiriamųjų raida. 6 mėnesių KA kūdikių raidos kreivės pateikiamos 9 paveiksle.

**22 lentelė. 6 mėnesių KA kūdikių raida**

Funkcinė sritis/amžius	Iš viso n=131	VUAS grupė n= 37	Kontrolinė grupė n=94	p reikšmė
Ropojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	5,67± 0,66 6 [3–6]	5,43± 0,80 6 [3–6]	5,77± 0,58 6 [3–6]	<b>0,005</b>
Sėdėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	5,79± 0,51 6 [4–6]	5,59± 0,72 6 [4–6]	5,87± 0,37 6 [4–6]	<b>0,020</b>
Vaikščiojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	5,69± 0,58 6 [3–6]	5,54± 0,73 6 [3–6]	5,76± 0,50 6 [4–6]	>0,05
Griebimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	5,83± 0,48 6 [3–6]	5,65± 0,68 6 [3–6]	5,90± 0,36 6 [4–6]	<b>0,003</b>
Suvokimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	5,82± 0,47 6 [4–6]	5,65± 0,63 6 [4–6]	5,89± 0,37 6 [4–6]	<b>0,006</b>
Kalbėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	5,37± 0,76 6 [3–6]	5,24± 0,80 5 [4–6]	5,43± 0,74 6 [3–6]	>0,05
Socialinis amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	5,76± 0,57 6 [3–6]	5,57± 0,69 6 [4–6]	5,83± 0,50 6 [3–6]	<b>0,009</b>



**9 pav. 6 mėn. KA kūdikių raidos kreivės**

Apibendrinant 6 mėnesių KA kūdikių raidą, galima teigti, kad VUAS grupės kūdikių raida atsiliko nuo kontrolinės, tačiau bendrasis kūdikių raidos amžius tarp lyginamųjų grupių reikšmingai nesiskyrė ( $p=0,093$ ).

### 9.1.6 VUAS ir 12 mėnesių koreguoto amžiaus kūdikių raida

Ketvirtajame 12 mėnesių KA kūdikių raidos vertinimo etape dalyvavo 144 kūdikiai. 42 kūdikiai buvo VUAS grupės, 102 kūdikiai – kontrolinės grupės. 12 mėnesių KA kūdikių antropometrinių rodmenų palyginimas pateikiamas 23 lentelėje.

**23 lentelė.** 12 mėnesių KA kūdikių antropometriniai duomenys

Rodmuo	Iš viso n=144	VUAS gr. n=42	Kontrolinė gr. n=102	p reikšmė
Svoris, $V \pm SN$ , g	9756,4 $\pm$ 1463,3	9632,6 $\pm$ 1649,0	9803,2 $\pm$ 1394,8	0,6
Ūgis, $V \pm SN$ , cm	76,5 $\pm$ 4,1	76,6 $\pm$ 3,8	76,6 $\pm$ 4,2	0,6
Galvos apimtis, $V \pm SN$ , cm	45,7 $\pm$ 1,8	45,5 $\pm$ 1,9	45,8 $\pm$ 1,8	0,4

$V \pm SN$  – vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis

Išanalizavus kūdikių antropometrinius rodmenis, galima teigti, kad VUAS grupės tiriamųjų svorio, ūgio ir galvos apimties vidurkiai išliko mažesni ir 12 mėn. KA, tačiau reikšmingas skirtumas tarp lyginamųjų grupių nenustatytas ( $p > 0,05$ ).

12 mėnesių KA buvo vertinama 8 funkcinių sričių raida: ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo, suvokimo, kalbėjimo, kalbos supratimo ir socialinės srities. Normali ropojimo raida nustatyta 113 (78,5 proc.) tiriamųjų. VUAS grupėje normali ropojimo raida nustatyta 59,5 proc. kūdikių, o kontrolinėje grupėje – 86 proc. VUAS grupėje vaikai, kurių ropojimas atsiliko 2 ir daugiau mėnesiais sudarė 28 proc. Kontrolinėje grupėje tokių vaikų buvo 7 proc. Ropojimo raidos skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,001$ ).

12 mėn. KA normali sėdėjimo raida nustatyta 117 (81,3 proc.) tiriamųjų. VUAS grupėje normalios sėdėjimo raidos kūdikių buvo 61,9 proc., o kontrolinėje grupėje – 89,2 proc. VUAS grupėje sėdėjimo raida 2 ir daugiau mėnesiais atsiliko 21,5 proc. vaikų, o kontrolinėje grupėje tokių vaikų buvo 5 proc. Sėdėjimo raidos skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,01$ ).

VUAS grupėje vaikų, kuriems normaliai vystėsi vaikščiojimo funkcijos, buvo 57,1 proc., kontrolinėje grupėje tokių vaikų buvo 88,2 proc. VUAS grupėje vaikščiojimo raida atsiliko daugiau nei 3 mėnesius 10 proc. vaikų, o kontrolinėje grupėje tokių vaikų nebuvo. Skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,001$ ).

12 mėn. KA tiriamiems kūdikiams griebimo funkcijos vystėsi gana gerai. Normalus griebimas nustatytas 90 proc. tiriamųjų. 7 proc. VUAS grupės vaikų nustatytas griebimo funkcijos atsilikimas daugiau nei 3 mėn., o kontrolinėje grupėje tokių vaikų nebuvo. Skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,01$ ).

Kūdikių percepcijos raidos skirtumas tarp lyginamųjų grupių išliko ir 12 mėn. KA ( $p < 0,05$ ). Suvokimo raida atsiliko 2 ir daugiau mėnesiais 16 proc. VUAS grupės kūdikių. Kontrolinėje grupėje tokių vaikų buvo 2 proc.

12 mėn. KA kūdikių, kurių kalba vystėsi normaliai, buvo 68,1 proc. reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo ( $p > 0,05$ ). Vis dėl to, VUAS grupėje 2 ir daugiau mėnesiais kalbėjimo raidos atsilikimas buvo dažnesnis (26 proc. ir 10 proc. atitinkamai).

Įvertintas kūdikių kalbos supratimas, kurį neigiamai gali įtakoti tiek vaiko protinis atsilikimas, tiek socialiniai veiksniai. Ši raidos sritis 6 mėn. KA dar nebuvo vertinama. Normalus kalbos supratimas nustatytas 118 (81,9 proc.) vaikų. VUAS grupėje blogai kalbą suprato 31 proc., o kontrolinėje – 12,7 proc. vaikų. Skirtumas tarp grupių buvo ties reikšmingumo riba ( $p = 0,05$ ). Lyginant kalbos supratimo amžiaus vidurkius, skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,01$ ).

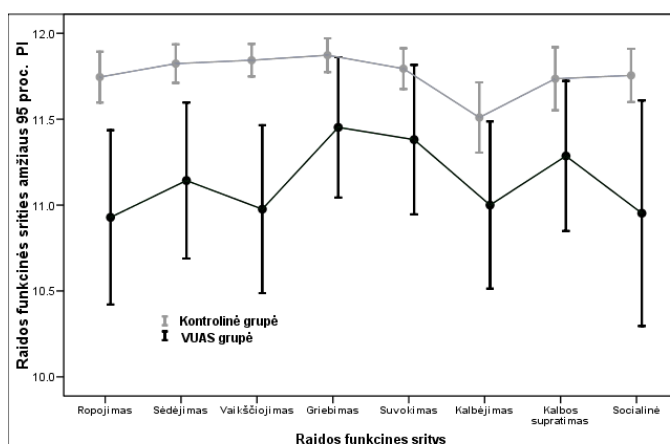
12 mėn. KA socialinį amžių atitiko 79,2 proc. tiriamųjų. Skirtumas tarp lyginamųjų grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,01$ ). VUAS grupės vaikų socialinė raida išliko blogesnė.

12 mėn. KA kūdikių raidos funkcinių sričių amžiaus lyginamoji analizė pateikiama 24 lentelėje, o raidos kreivės - 10 paveiksle.



**24 lentelė.** 12 mėnesių KA kūdikių raidos lyginamoji analizė

Funkcinė sritis/amžius	Iš viso n=144	VUAS grupė n= 42	Kontrolinė grupė n=102	p reikšmė
Ropojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,51± 11,14 12 [7–12]	10,93± 1,63 12 [7–12]	11,75± 0,75 12 [8–12]	<b>&lt;0,001</b>
Sėdėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,62± 0,97 12 [6–12]	11,14± 1,46 12 [6–12]	11,82± 0,57 12 [9–12]	<b>&lt;0,001</b>
Vaikščiojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,59± 1,01 12 [6–12]	10,98± 1,57 12 [6–12]	11,84± 0,48 12 [9–12]	<b>&lt;0,001</b>
Griebimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,75± 0,84 12 [7–12]	11,45± 1,31 12 [7–12]	11,87± 0,50 12 [9–12]	<b>0,039</b>
Suvokimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,67± 0,92 12 [6–12]	11,38± 1,40 12 [6–12]	11,79± 0,60 12 [8–12]	>0,05
Kalbėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,36± 1,23 12 [6–12]	11,00± 1,56 12 [6–12]	11,51± 1,04 12 [6–12]	>0,05
Kalbos supratimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,60± 1,10 12 [6–12]	11,29± 1,40 12 [6–12]	11,74± 0,93 12 [6–12]	<b>0,008</b>
Socialinis amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min – max]	11,52± 1,36 12 [7–12]	10,95± 2,11 12 [7–12]	11,75± 0,79 12 [7–12]	<b>0,001</b>



**10 pav.** 12 mėn. KA kūdikių raidos kreivės

Apibendrinant 24 lentelėje ir 10 pav. pateiktus duomenis, galima teigti, kad 12 mėn. KA VUAS grupės kūdikių judėjimo funkcijų vystymasis atsiliko nuo kontrolinės, taip pat šioje grupėje atsiliko socialinė vaikų raida. Tai galėjo įtakoti prastesnę kalbos supratimo funkcijos vystymąsi. 6 ir 12 mėnesių KA kūdikių bendrojo raidos amžiaus palyginimas pateikiamas 25 lentelėje.

**25 lentelė.** Bendrojo 6 ir 12 mėnesių KA kūdikių raidos amžiaus palyginimas

	Iš viso n=144	VUAS gr. n= 42	Kontrolinė gr. n=102	p reikšmė
Bendras 6 mėn. KA kūdikių raidos amžius, mėn.				
Vidurkis±SN	5,71± 0,46	5,53± 0,62	5,78± 0,36	0,093
Mediana	6	6	6	
[min – max]	[4–6]	[4–6]	[4–6]	
Bendras 12 mėn. KA kūdikių raidos amžius, mėn.				
Vidurkis±SN	11,58± 0,92	11,14± 1,36	11,76± 0,58	<b>&lt;0,01</b>
Mediana	12	12	12	
[min – max]	[6–12]	[6–12]	[8–12]	

25 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad 6 mėn. KA kūdikių bendras raidos amžius buvo mažesnis nei kontrolinės, tačiau šis skirtumas nebuvo pakankamai reikšmingas, tačiau 12 mėn. KA kūdikių bendrojo raidos amžiaus skirtumas tarp lyginamųjų grupių tapo reikšmingas ( $p < 0,01$ ).

Tyrimo nustatėme 12 mėn. KA kūdikių 2 ir daugiau mėnesių raidos atsilikimo reliatyviąją riziką, kai virkštelės kraujo IL-6  $\geq 11$  pg/ml. Kokso regresinės analizės modelis, įvertinus naujagimių gestacijos amžių, pateikiamas 26 lentelėje.

**26 lentelė.** VUAS ir 12 mėn. KA kūdikių raidos sutrikimų prognozė

VUAS (virkštelės kraujo IL-6 $\geq 11$ pg/ml)	12 mėn. KA kūdikių raidos sutrikimo RR [ 95 proc. PI]
Bent vienas psichomotorinio vystymosi atsilikimas $\geq 2$ mėn.	
Ne	1
Taip	2,7 [1,6–4,7]**
Judesių raidos atsilikimas $\geq 2$ mėn.	
Ne	1
Taip	3,8 [2,0–7,2]**
Psichosocialinės raidos atsilikimas $\geq 2$ mėn.	
Ne	1
Taip	2,8 [1,5–5,0]*

RR – reliatyvioji rizika; \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$

26 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad esant virkštelės kraujo IL-6 koncentracijai  $\geq 11$  pg/ml, 12 mėn. KA kūdikiui reikšmingai didėja psichomotorinio vystymosi atsilikimo reliatyvioji rizika.

## **9.2 Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimių bei jų motinų klinikinių, laboratorinių ir instrumentinių rodmenų tarpusavio ryšys**

Literatūros duomenimis vaisiaus uždegiminė reakcija ir poliorganinis pažeidimas yra susiję ne tik su padidėjusiomis vaisiaus kraujo IL-6 koncentracijomis, bet ir su padidėjusiomis kitų virkštelės kraujo uždegiminių citokinų koncentracijomis. Mus domino, ar yra TNF- $\alpha$  (aktyvios ir bendros formų) ir VEGF (aktyvios ir bendros formų) ir naujagimio sveikatos po gimimo bei tolimesnės raidos tarpusavio ryšys.

Pateikiame visų tirtų veiksnių IL-6, bTNF- $\alpha$ , aTNF- $\alpha$ , bVEGF ir aVEGF ir naujagimių motinų kai kurių perinatalinio periodo rodmenų bei naujagimio sveikatos rodmenų mūsų tirtais amžiaus laikotarpiais koreliacinius ryšius.

### **9.2.1 Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio rodmenų tarpusavio ryšys**

Virkštelės kraujo citokinų koncentracijų ir naujagimių motinų rodmenų tarpusavio sąsajos pateikiamos 27 lentelėje.

**28 lentelė.** Virkštelės kraujo citokinų koncentracijų ir naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio rodmenų tarpusavio ryšys

Rodmuo	Spirmeno koreliacijos koeficientas, r (p reikšmė )				
	IL-6	bTNF- $\alpha$	aTNF- $\alpha$	bVEGF	aVEGF
Gestacijos savaitės	0,4 (< <b>0,001</b> )	0,3 (< <b>0,001</b> )	0,1 (0,2)	0,01 (0,9)	0,04 (0,7)
Moters temperatūra, °C					
Prieš gimdymą	<b>0,2 (0,004)</b>	0,05 (0,5)	-0,1 (0,5)	-0,1 (0,4)	0,03 (0,8)
Gimdymo metu	0,1 (0,2)	0,05 (0,5)	-0,01 (0,9)	0,07 (0,4)	0,1 (0,3)
Po gimdymo	-0,001(1,0)	0,1 (0,1)	0,1 (0,3)	-0,04 (0,6)	-0,1 (0,1)
Leukocitų kiekis kraujyje					
Prieš gimdymą	0,1 (0,1)	<b>0,2 (0,02)</b>	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,01 (0,9)
Gimdymo metu	<b>0,2 (0,05)</b>	<b>0,2 (0,007)</b>	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)	-0,03 (0,7)
Po gimdymo	-0,04 (0,6)	0,1 (0,1)	0,02 (0,8)	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)
CRB konc. kraujyje					
Prieš gimdymą	<b>0,4 (&lt;0,001)</b>	0,1 (0,3)	0,1 (0,1)	0,1 (0,5)	0,05 (0,6)
Gimdymo metu	<b>0,4 (&lt;0,001)</b>	0,2 (0,1)	0,1 (0,3)	0,1 (0,5)	0,04 (0,7)
Po gimdymo	<b>0,4 (&lt;0,001)</b>	0,2 (0,1)	0,03 (1,0)	0,01 (1,0)	0,05 (0,6)

28 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad moters nėštumo trukmė bei perinatalinio laikotarpio kraujo rodmenys susiję ne tik su virkštelės kraujo IL-6, bet ir su bTNF- $\alpha$  koncentracijomis. Moters CRB koncentracija kraujyje visu perinataliniu laikotarpiu koreliavo tik su virkštelės kraujo IL-6 koncentracijomis.

Nustatytas placentos histologinių pokyčių ir visų tirtų virkštelės kraujo citokinų tarpusavio ryšys. Buvo nustatyta, kad placentos histologiniai radiniai labiausiai koreliavo su virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijomis. 28 lentelėje pateikiame IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų vidurkius priklausomai nuo placentos histologinių radinių.

**28 lentelė.** Virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų vidurkiai priklausomai nuo placentos histologinių radinių

Citokinas	Placentos histologiniai radiniai, n				Iš viso n=156
	Norma n=65	ChA arba deciduitas n=36	ChA ir funizitas n=27	Kiti pokyčiai <sup>#</sup> n=28	
IL-6, pg/ml					
Vidurkis $\pm$ SN	6,2 $\pm$ 9,3	58,4 $\pm$ 207,1	1104,8 $\pm$ 1990,2*	11,0 $\pm$ 18,4	209,3 $\pm$ 918,4
Mediana	4,0	8,4	135,3	3,7	6,2
[min – max]	[0,3–70,0]	[0,3–1223,0]	[8,1–5168,4]	[0,3–88,3]	[0,3–5168,4]
F=12,7; l.l.=3; p<0,001; *p<0,001, lyginant su kitais placentos histologiniais radiniais					
bTNF- $\alpha$ , pg/ml					
Vidurkis $\pm$ SN	109,6 $\pm$ 130,8+	81,0 $\pm$ 56,8*	557,0 $\pm$ 1547,1* <sup>+</sup>	139,5 $\pm$ 188,1	189,7 $\pm$ 665,8
Mediana	71,3	71,3	105,2	69,9	74,8
[min – max]	[0,0–312,6]	[0,0–683,5]	[60,2–8130,9]	[41,8–740,6]	[0,0–8130,9]
F=3,4; l.l.=3; p=0,02; *p=0,04; + p=0,02					

ChA – chorioamnionitas, <sup>#</sup>kiti pokyčiai – trombai, infarktai, hematomos

28 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijos labiausiai skyrėsi chorioamnionito su funizitu grupėje. Virkštelės kraujo citokinių aTNF- $\alpha$  bei a,bVEGF ir naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio rodmenų tarpusavio ryšys nenustatytas.

### 9.2.2 Virkštelės kraujo citokinių ir naujagimių ankstyvojo adaptacijos laikotarpio sveikatos rodmenų tarpusavio ryšys

**Virkštelės kraujo citokinių ir naujagimių kraujo rodmenų tarpusavio ryšys.** Tyrime nustatytas naujagimių kraujo CRB koncentracijų ir IL-6 koncentracijų ( $r=0,3$ ,  $p<0,001$ ), CRB ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų ( $r=0,2$ ,  $p=0,01$ ), N/V santykio ir IL-6 ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), N/V santykio ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų ( $r=0,2$ ,  $p=0,022$ ) tarpusavio ryšys. Taip pat nustatėme, kad virkštelės kraujo IL-6 ir bVEGF-A koncentracijos koreliuoja su eritroblastų kiekiu kraujyje ( $r=0,2$ ,  $p=0,02$  ir  $r=-0,2$ ,  $p=0,04$ ). Tai galėtų būti vertinga, prognozuojant nervų sistemos pažeidimą. Naujagimio leukocitų kiekio kraujyje ir visų tirtų virkštelės kraujo citokinių koncentracijų tarpusavio ryšys nenustatytas ( $p>0,05$ ).

**Virkštelės kraujo citokinių ir naujagimių kvėpavimo sutrikimų sindromo tarpusavio ryšys.** Tyrime nustatėme, kad ūminis naujagimių KSS reikšmingai siejasi tiek su virkštelės kraujo IL-6, tiek su bTNF- $\alpha$  koncentracijomis (29 lentelė).

**29 lentelė.** Virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų vidurkiai priklausomai nuo KSS laipsnio

Citokinas	KSS laipsnis (balai pagal Silvermaną), n				
	Nėra (0) n=35	Lengvas (1–2) n=43	Vidutinis (3–4) n=50	Sunkus (>4) n=30	Iš viso n=158
IL-6, pg/ml					
Vidurkis $\pm$ SN	21,3 $\pm$ 50,2 <sup>a</sup>	139,9 $\pm$ 786,0 <sup>b</sup>	41,2 $\pm$ 176,9 <sup>c</sup>	797,0 $\pm$ 1761,9 <sup>a,b,c</sup>	207,2 $\pm$ 912,8
Mediana	6,2	5,4	4,9	15,9	6,2
[min – max]	[0,3–278,1]	[0,3–5168,0]	[0,3–1223,0]	[0,4–5168,0]	[0,3–5168,4]
$\chi^2=13,9$ ; l.l.=3; $p<0,01$ ; <sup>a,b,c</sup> $p<0,01$					
bTNF- $\alpha$ , pg/ml					
Vidurkis $\pm$ SN	88,7 $\pm$ 54,7 <sup>a</sup>	81,0 $\pm$ 56,8 <sup>b</sup>	110,1 $\pm$ 143,6 <sup>c</sup>	592,3 $\pm$ 1460,8 <sup>a,b,c</sup>	188,3 $\pm$ 661,7
Mediana	70,4	71,3	73,2	120,1	74,8
[min – max]	[41,8–312,6]	[0,0–377,2]	[41,4–827,4]	[41,8–8130,9]	[0,0–8130,9]
$\chi^2=18,0$ ; l.l.=3; $p<0,001$ ; <sup>a,b,c</sup> $p=0,001$					

KSS – kvėpavimo sutrikimų sindromas

Detalesnė analizė, taikant Mano ir Vitnio kriterijų, parodė, kad reikšmingai skyrėsi abiejų citokinių koncentracijos, priklausomai nuo KSS sunkumo laipsnio. Sunkaus KSS atveju virkštelės kraujo citokinių IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijos buvo didesnės, nei esant lengvam ar vidutinio sunkumo KSS (29 lentelė). Naujagimių, kuriems nebuvo kvėpavimo sutrikimo ir tų, kuriems diagnozuotas lengvas bei vidutinis KSS virkštelės kraujo citokinių koncentracijos nesiskyrė ( $p>0,05$ ). Virkštelės kraujo citokinių aTNF- $\alpha$ , aVEGF, bVEGF koncentracijų ir ūminio naujagimių KSS tarpusavio ryšys nenustatytas.

**Virkštelės kraujo citokinių ir naujagimio CNS pažeidimo tarpusavio ryšys.** Nustatėme, kad pokyčių CNS sunkumo laipsnį labiausiai atspindėjo virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$ . Buvo nustatyta, kad reikšmingai skyrėsi šių citokinių koncentracijos virkštelės kraujyje priklausomai nuo ISK laipsnio (30 lentelė).

**30 lentelė.** Virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų vidurkiai priklausomai nuo ISK laipsnio

Citokinas	ISK laipsniai, n				
	Nėra n=105	I° n=29	II° n=15	≥III° n=8	Iš viso n=158
IL-6, pg/ml					
Vidurkis $\pm$ SN	82,5 $\pm$ 519,3 <sup>a,b</sup>	232,9 $\pm$ 975,5 <sup>c</sup>	733,6 $\pm$ 1801,5 <sup>a,c</sup>	778,3 $\pm$ 1782,9 <sup>b</sup>	207,2 $\pm$ 912,8
Mediana	4,7	6,3	30,5	123,3	6,2
[min – max]	[0,3–5168,0]	[0,3–5168,0]	[3,0–5168,0]	[3,1–5168,4]	[0,3–5168,4]
F=3,5; l.l.=3; p=0,02. $\chi^2=21,8$ ; l.l.=3; p<0,001; <sup>a,b,c</sup> p<0,01					
bTNF- $\alpha$ , pg/ml					
Vidurkis $\pm$ SN	159,9 $\pm$ 788,3 <sup>a,b,c</sup>	139,5 $\pm$ 157,8 <sup>a,d,e</sup>	279,7 $\pm$ 295,8 <sup>b,e</sup>	605,1 $\pm$ 362,5 <sup>c,d</sup>	190,3 $\pm$ 665,7
Mediana	69,4	83,8	93,6	692,4	74,8
[min – max]	[0,0–8130,9]	[41,4–651,6]	[41,8–762,2]	[69,5–1019,8]	[0,0–8130,9]
F=1,3; l.l.=3; p=0,3. $\chi^2=24,1$ ; l.l.=3; p<0,001; <sup>a,b,c,d,e</sup> p<0,01					

ISK – intraskilvelinės kraujosruvos

Analizuojant virkštelės kraujo bVEGF koncentracijų vidurkius skirtingose naujagimių CNS pažeidimo grupėse, nustatyta, kad didėjant ISK laipsniui, virkštelės kraujo bVEGF koncentracijos turi tendenciją mažėti, tačiau šis ryšys nebuvo pakankamai reikšmingas ( $p=0,06$ ).

Virkštelės kraujo citokinų aTNF- $\alpha$ , aVEGF koncentracijų ir naujagimių neurosonoskopinių pokyčių ankstyvuoju adaptacijos laikotarpiu tarpusavio ryšys nenustatytas.

### 9.2.3 Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimio vėlyvojo adaptacijos laikotarpio sveikatos rodmenų tarpusavio ryšys

**Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimio CNS pokyčių tarpusavio ryšys.** Nustatytas reikšmingas virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir CNS pataloginių radinių tarpusavio ryšys. Pataloginių CNS pakitimų grupėje nepriklausomai nuo CNS pažeidimo laipsnio (dideli, nedideli pokyčiai, PVL) virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos reikšmingai skyrėsi nuo grupės naujagimių, kuriems šių pokyčių nerasta (31 lentelė). Virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijos turėjo tendenciją sietis su naujagimių neurosonoskopiniais pokyčiais ( $p=0,067$ ).

**31 lentelė.** Virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos priklausomai nuo CNS pažeidimo laipsnio

Citokinas	CNS pažeidimas, n				
	Nėra n=91	Nedideli pokyčiai n=50	Dideli pokyčiai n=9	PVL n=2	Iš viso n=152
IL-6, pg/ml					
Vidurkis ±SN	88,4± 556,5 <sup>a,cb</sup>	166,9±746,8 <sup>a</sup>	28,7±27,4 <sup>b</sup>	2592,3±3642,6 <sup>c</sup>	143,6±731,9
Mediana	4,3	9,2	15,1	2592,3	5,8
[min – max]	[0,3–5168,0]	[0,3–5168,0]	[1,1–71,9]	[16,5–5168,0]	[0,3–5168,0]
$\chi^2=19,3$ ; l.l.=3; p=0,002; <sup>a</sup> p<0,01; <sup>b,c</sup> p<0,05					

PVL – periventrikulinė leukomaliacija

Lyginant PVL sergančius naujagimius ir naujagimius, kuriems nebuvo PVL, reikšmingai skyrėsi ir virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijos (p=0,021). Kitų tirtų virkštelės kraujo citokinių ir naujagimių vėlyvojo adaptacijos laikotarpio CNS pokyčių tarpusavio ryšys nenustatytas.

**Virkštelės kraujo citokinių ir neišnešiotų naujagimių retinopatijos tarpusavio ryšys.** Nustatyta, kad virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijos reikšmingai skyrėsi naujagimiams, kuriems diagnozuota III–IV st. NNR, lyginant su naujagimiais, kurie nesirgo NNR (p=0,008), arba sirgo I st. NNR (p=0,045) (32 lentelė).

**32 lentelė.** Virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijos priklausomai nuo NNR stadijos

Citokinas	NNR stadija, n				
	Nėra n=112	I st. NNR n=16	II–IIIst. NNR n=4	III–IVst. NNR n=17	Iš viso n=149
bTNF- $\alpha$ , pg/ml					
Vidurkis ±SN	90,8±91,9 <sup>a</sup>	77,4±25,9 <sup>b</sup>	230,9±281,3	712,6±1929,0 <sup>a,b</sup>	163,6±668,5
Mediana	70,4	70,4	101,4	115,9	73,2
[min – max]	[0,0–751,4]	[51,6–155,0]	[69,2–651,6]	[48,5–8130,9]	[0,0–8130,9]
$\chi^2=9,7$ ; l.l.=3; p=0,021; <sup>a</sup> p<0,01; <sup>b</sup> p<0,05					

NNR – neišnešiotų naujagimių retinopatija

Naujagimių, kuriems nebuvo NNR arba diagnozuota I st. NNR, grupėje reikšmingai skyrėsi virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos, lyginant su naujagimių grupe, kurioje diagnozuota II–III st. arba III–IV st. NNR (p=0,047). Virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos turėjo tendenciją sietis su NNR (p=0,064). Kitų tirtų virkštelės kraujo citokinių – aTNF- $\alpha$ , bVEGF-A – ir NNR ryšys nenustatytas.



**Virkštelės kraujo citokinų ir naujagimių mirties tarpusavio ryšys.** Analizė, taikant Mano ir Vitnio kriterijų, parodė, kad mirusių ir išgyvenusių naujagimių reikšmingai skyrėsi virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijos (33 lentelė).

**33 lentelė.** Mirusių ir išgyvenusių naujagimių virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų palyginimas

Citokinas	Naujagimio baigtis, n		p reikšmė
	Mirė n=9	Išgyveno n=149	
IL-6, pg/ml			
Vidurkis $\pm$ SN	1221,0 $\pm$ 2240,3	145,9 $\pm$ 739,1	<b>&lt;0,001</b>
Mediana	44,0	5,8	
[min – max]	[12,8–5168,4]	[0,3–5168,0]	
bTNF- $\alpha$ , pg/ml			
Vidurkis $\pm$ SN	601,5 $\pm$ 348,3	163,6 $\pm$ 668,5	<b>&lt;0,001</b>
Mediana	701,3	73,2	
[min – max]	[66,8–1019,8]	[0,0–8130,9]	

Kitų virkštelės kraujo citokinų – aTNF- $\alpha$  , bVEGF-A, aVEGF-A – koncentracijų ir naujagimių mirties tarpusavio ryšys nenustatytas.

#### **9.2.4 Virkštelės kraujo citokinų ir 6 mėnesių KA kūdikių raidos tarpusavio ryšys**

Nustatytas virkštelės kraujo citokinų ir 6 mėnesių KA kūdikių antropometrinių rodmenų bei psichomotorinės raidos tarpusavio ryšys (34, 35 lentelės). Nustatytas atvirkštinis bTNF- $\alpha$  koncentracijų ir kūdikių svorio tarpusavio ryšys. Nustatyta netvirta, bet reikšminga virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos ir 6 mėn. KA kūdikio galvos apimtys koreliacija ( $r < 0,3$ ,  $p < 0,01$ ; 34 lentelė).

**34 lentelė.** Virkštelės kraujo citokinų koncentracijų ir 6 mėnesių KA kūdikių antropometrinių rodmenų tarpusavio ryšys

Antropometrinis rodmuo	Spirmeno koreliacijos koeficientas, r (p reikšmė)				
	IL-6	bTNF- $\alpha$	aTNF- $\alpha$	bVEGF	aVEGF
Svoris	-0,1 (>0,05)	-0,2 (<0,05)	-0,1 (>0,05)	0,02 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Svorio procentilis	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Ūgis	-0,2 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Ūgio procentilis	-0,1 (>0,05)	0,01 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,03 (>0,05)	-0,03 (>0,05)
Galvos apimtis	-0,05 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,2 (<0,01)
Galvos apimties procentilis	0,01 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,001(>0,05)	0,2 (>0,05)

**35 lentelė.** Virkštelės kraujo citokinų koncentracijų ir 6 mėnesių KA kūdikių raidos amžiaus tarpusavio ryšys

Raidos funkcinė sritis/amžius	Spirmeno koreliacijos koeficientas, r (p reikšmė)				
	IL-6	bTNF- $\alpha$	aTNF- $\alpha$	bVEGF	aVEGF
Ropojimo amžius	-0,2 (<0,05)	-0,2 (<0,05)	-0,1 (>0,05)	0,02 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Sėdėjimo amžius	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Vaikščiojimo amžius	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Griebimo amžius	-0,2 (<0,05)	-0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,03 (>0,05)
Suvokimo amžius	-0,2 (<0,05)	-0,1 (>0,05)	0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,02 (>0,05)
Kalbėjimo amžius	-0,2 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,000 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Socialinis amžius	-0,1 (>0,05)	-0,2 (>0,05)	0,05 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,02 (>0,05)

35 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad yra atvirkštinis, nors ir nelabai tvirtas ( $r < 0,3$ ), virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir kūdikių ropojimo, griebimo ir suvokimo raidos bei bTNF- $\alpha$  koncentracijų ir šio amžiaus kūdikių ropojimo raidos tarpusavio ryšys. Kitų virkštelės kraujo citokinų ir 6 mėn. KA kūdikių psichomotorinės raidos tarpusavio ryšys nenustatytas.

### 9.2.5 Virkštelės kraujo citokinų ir 12 mėnesių KA kūdikių raidos tarpusavio ryšys

Nustatytas virkštelės kraujo aVEGF koncentracijų ir 12 mėn. KA kūdikių galvos apimties ryšys. Šis ryšys buvo nustatytas ir 6 mėn. KA (36 lentelė)

**36 lentelė.** Virkštelės kraujo citokinų koncentracijų ir 12 mėnesių KA kūdikių antropometrinių rodmenų tarpusavio ryšys

Antropometrinis rodmuo	Spirmeno koreliacijos koeficientas, r (p reikšmė)				
	IL-6	bTNF- $\alpha$	aTNF- $\alpha$	bVEGF	aVEGF
Svoris	-0,1 (>0,05)	-0,16 (>0,05)	0,002(>0,05)	0,06 (>0,05)	0,03 (>0,05)
Svorio procentilis	-0,1 (>0,05)	-0,04 (>0,05)	-0,02 (>0,05)	0,06 (>0,05)	0,004(>0,05)
Ūgis	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,002(>0,05)	-0,01 (>0,05)	0,005(>0,05)
Ūgio procentilis	0,0 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,01 (>0,05)	0,03 (>0,05)	-0,04 (>0,05)
Galvos apimtis	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,2 (<0,05)
Galvos apimties procentilis	-0,001(>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,02 (>0,05)	0,2 (<0,05)

**37 lentelė.** Virkštelės kraujo citokinų koncentracijų ir 12 mėnesių KA kūdikių raidos amžiaus tarpusavio ryšys

Raidos funkcinė sritis / amžius	Spirmeno koreliacijos koeficientas, r (p lygmuo)				
	IL-6	bTNF- $\alpha$	aTNF- $\alpha$	bVEGF	aVEGF
Ropojimo amžius	-0,4 (<0,001)	-0,04 (>0,05)	-0,04(>0,05)	-0,1(>0,05)	-0,04 (>0,05)
Sėdėjimo amžius	-0,3 (<0,001)	-0,2 (<0,01)	-0,04 (>0,05)	-0,02 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Vaikščiojimo amžius	-0,4 (<0,001)	-0,2 (<0,05)	0,005 (>0,05)	-0,04 (>0,05)	0,04 (>0,05)
Griebimo amžius	-0,15 (>0,05)	-0,2 (<0,05)	0,06 (>0,05)	-0,04 (>0,05)	0,1 (>0,05)
Suvokimo amžius	-0,1 (>0,05)	-0,2 (<0,01)	-0,04 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,1 (<0,05)
Kalbėjimo amžius	-0,2 (<0,05)	-0,16 (>0,05)	-0,04 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,2 (<0,05)
Kalbos supratimo amžius	-0,1 (>0,05)	-0,15 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,2 (<0,05)
Socialinis amžius	-0,3 (<0,01)	-0,2 (<0,05)	-0,04 (>0,05)	-0,1 (>0,05)	0,2 (<0,05)

37 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad yra tvirtas atvirkštinis virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir 12 mėn. KA kūdikio judesių raidos tarpusavio ryšys. Tai reikštų, kad, didėjant virkštelės kraujo IL-6 koncentracijai, 12 mėn KA kūdikių ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo ir kalbėjimo raida labiau atsilieka. Nustatytas atvirkštinis bTNF- $\alpha$  koncentracijų ir kūdikių judesių (sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo) raidos tarpusavio ryšys buvo mažiau tvirtas, bet reikšmingas. Nustatytas abiejų citokinų ir vaikų socialinės raidos tarpusavio ryšys. Nustatytas virkštelės kraujo aVEGF koncentracijų ir šio amžiaus kūdikių psichosocialinio vystymosi (percepcijos, kalbėjimo, kalbos supratimo bei socialinės srities) tarpusavio ryšys. Tai reikštų, kad mažėjant virkštelės kraujo aVEGF koncentracijai, šių funkcinių sričių raida blogėjo. Kitų tirtų virkštelės

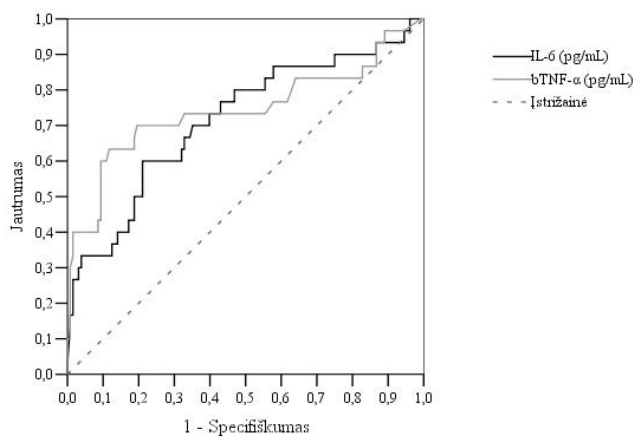
kraujo citokinų – aTNF- $\alpha$  , bVEGF-A ir 12 mėn. KA kūdikių raidos tarpusavio ryšys nenustatytas.

### 9.3 Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant naujagimių sveikatą iki 1 metų KA

Nustatytos statistiškai reikšmingos citokinų kritinės vertės, prognozuojant naujagimio sveikatą ir psichomotorinę raidą ( $p < 0,05$ ). Įvertinus naujagimio gestacijos amžių, Kokso regresinės analizės metu nustatyta naujagimių sveikatos sutrikimų reliatyvioji rizika.

#### 9.3.1 Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant naujagimių sveikatos sutrikimus ankstyvoju adaptacijos laikotarpiu

Nustatytos virkštelės kraujo citokinų IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų kritinės vertės, prognozuojant naujagimiui sunkaus laipsnio KSS (11 pav.).



Plotas po kreive: IL-6 – 0,716; bTNF- $\alpha$  – 0,743

**11 pav.** Naujagimio sunkaus laipsnio KSS ROC kreivės virkštelės kraujo citokinų IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinėms vertėms nustatyti

Nustatėme, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracija, didesnė nei 15,0 pg/ml, reikšmingai prognozuoja sunkų KSS. Šiame taške jautrumas yra 0,6, o specifiškumas – 0,8, t. y. 21 proc. naujagimių, kuriems nebuvo diagnozuotas sunkus KSS, ir 60 proc. naujagimių, kuriems buvo sunkus KSS, virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo >15 pg/ml ( $p=0,001$ ).

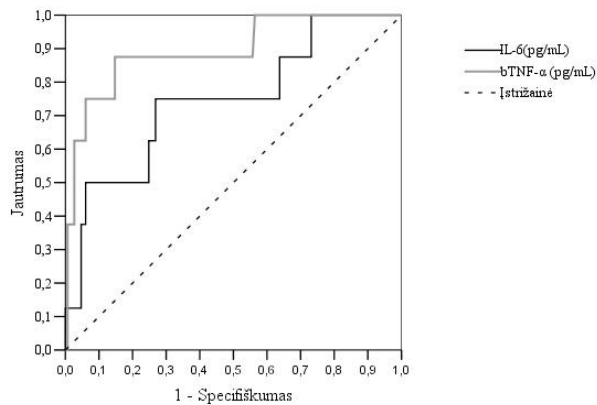
Nustatyta, kad virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija >105,4 pg/ml prognozuoja naujagimiui sunkaus laipsnio KSS. Šiame taške jautrumas yra 0,6, o specifiškumas – 0,9, t. y. 11,7 proc. naujagimių, kurie nesirgo sunkiu KSS, ir 63,3 proc. naujagimių, kuriems diagnozuotas sunkus KSS, virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija buvo didesnė nei 105,4 pg/m ( $p<0,001$ ). Įvertinę naujagimių gestacijos amžių, nustatėme sunkaus KSS reliatyviąją riziką, kai virkštelės kraujo IL-6>15 pg/ml ar bTNF- $\alpha$  >105,4 pg/ml (38 lentelė).

**38 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui sunkaus laipsnio KSS

Virkštelės kraujo citokino koncentracija		Sunkaus laipsnio KSS RR [95 proc. PI]
IL-6>15 pg/ml	Ne	1
	Taip	5,2 [2,5–10,8]*
bTNF- $\alpha$ >105,4 pg/ml	Ne	1
	Taip	8,4 [4,0–17,7]*

RR – realiatyvi rizika ; \* $p<0,001$

Nustatytas naujagimių sunkaus laipsnio neuroskopinių pokyčių kritinis taškas, kai virkštelės kraujo IL-6 >13 pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,78, specifiškumas – 0,73, t. y. 26,8 proc. naujagimių, kuriems nebuvo diagnozuota  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK, ir 78,0 proc., kuriems nustatytos  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK ( $p=0,011$ ), virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo >13 pg/m (12 pav.).



Plotas po kreive: IL-6 – 0,745; bTNF- $\alpha$  – 0,895

**12 pav.**  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK ROC kreivės virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinėms vertėms nustatyti

Nustatyta naujagimių didelių neuroskopinių pokyčių virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  kritinė vertė buvo  $>116,4$  pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,88, specifiškumas – 0,85, t. y. 15,4 proc. naujagimių, kuriems nebuvo diagnozuota  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK, ir 87,5 proc. naujagimių, kuriems nustatyta  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK ( $p<0,001$ ), virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija buvo  $>116,4$  pg/ml. Regresinės analizės metu nustatėme  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK reliatyviąją riziką, kai virkštelės kraujo IL-6  $>13$  pg/ml, arba bTNF- $\alpha$   $>116,4$  pg/ml (39 lentelė).

**39 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK

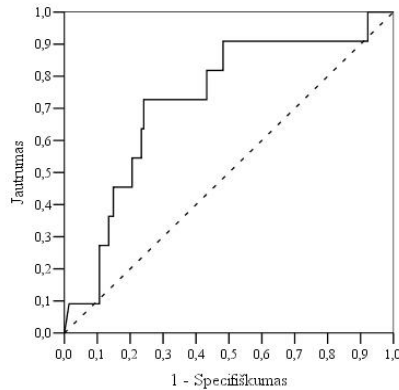
Virkštelės kraujo citokinų koncentracija		$\geq$ III <sup>o</sup> ISK RR [95 proc. PI]
IL-6 $>13$ pg/ml	Ne	1
	Taip	10,0 [2,0–50,1]*
bTNF- $\alpha$ $>116,4$ pg/ml	Ne	1
	Taip	44,2 [5,4–362,9]**

ISK – intraskilvelinės kraujosruvos; RR – reliatyvioji rizika; \* $p<0,01$ ; \*\*  $p<0,001$

39 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad naujagimiams, prognozuojant  $\geq$ III<sup>o</sup> ISK, vertingiau būtų tirti virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijas.

### 9.3.2 Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant naujagimių sveikatos sutrikimus vėlyvuju adaptacijos laikotarpiu

Nustatyta virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė, prognozuojant naujagimiui didelius neurosonoskopinius pokyčius (ir PVL) (13 pav.).



Plotas po kreive 0,725

**13 pav.** Naujagimio didelių neurosonoskopinių pokyčių ROC kreivė IL-6 kritinei vertei nustatyti

Nustatytas naujagimių didelių neurosonoskopinių pokyčių kritinis taškas, kai virkštelės kraujo IL-6 >13 pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,73, specifškumas – 0,76, t. y. 24,1 proc. naujagimių, kurie neturėjo jokių galvos smegenų pokyčių arba diagnozuoti nedideli CNS pokyčiai ir 72,7 proc. naujagimių, kuriems nustatyti dideli pokyčiai galvos smegenyse (ir PVL), virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo >13 pg/ml (p=0,013). Nustatyta didelių neurosonoskopinių pokyčių reliatyvioji rizika, kai virkštelės kraujo IL-6 >13 pg/ml (40 lentelė).

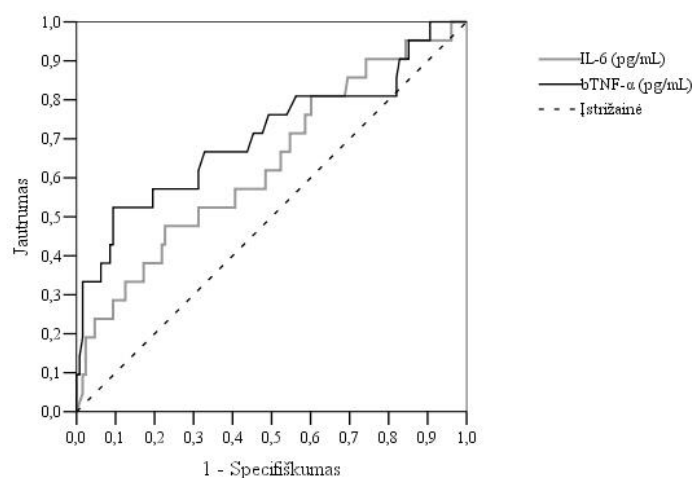
**40 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui didelius neurosonoskopinius pokyčius vėlyvuju adaptacijos laikotarpiu

Virkštelės kraujo IL-6 >13 pg/ml	Didelių neurosonoskopinių pokyčių RR [95 proc. PI]
Ne	1
Taip	9,9 [2,6–37,9]

p=0,001

40 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad, virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos tyrimas yra vertingas rodmuo neišnešiotu naujagimio CNS pažeidimo prognozei vėlyvuju adaptacijos laikotarpiu. Virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė, prognozuojant PVL, buvo nereikšminga ( $p>0,05$ ).

Tyrimo metu buvo nustatyta, kad 57 proc. naujagimių, kuriems diagnozuota NNR, NNR buvo vidutinio ar sunkaus laipsnio (II–III st. ar III–IV st.). Nustatyta, kad virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija  $>114,6$  pg/ml, o IL-6  $>13,0$  pg/ml reikšmingai prognozuoja vidutinio / sunkaus laipsnio NNR (14 pav.). Nustatytas vidutinio / sunkaus laipsnio NNR kritinis taškas, kai virkštelės kraujo IL-6  $>13$  pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,52, o specifiškumas – 0,77, t. y. 22,7 proc. naujagimių, kurie nesirgo NNR arba diagnozuota I st. NNR, ir 47,6 proc. naujagimių, kuriems diagnozuota II–III ar III–IV st. NNR, virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo  $>13$  pg/ml ( $p=0,02$ ).



Plotas po kreive: IL-6 – 0,636; bTNF- $\alpha$  – 0,709

**14 pav.** Naujagimių II-III ar III-IV st. NNR ROC kreivės virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinėms vertėms nustatyti

Nustatytas vidutinio ar sunkaus laipsnio NNR kritinis taškas, kai virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$   $>114,6$  pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,52, o specifiškumas –



0,91, t. y. 9,4 proc. naujagimių, kurie nesirgo NNR arba sirgo I st. NNR, ir 52,4 proc. naujagimių, kuriems diagnozuota II–III ar III–IV st. NNR, virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija buvo >114,6 pg/ml ( $p < 0,001$ ). Nustatyta II–III ar III–IV st. NNR reliatyvioji rizika (41 lentelė).

**41 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui II–III / III–IV st. NNR

Virkštelės kraujo citokinų koncentracija		II–III / III–IV st. NNR RR [95 proc. PI]
IL-6 >13 pg/ml	Ne	1
	Taip	3,0 [1,3–7,1]*
bTNF- $\alpha$ >114,6 pg/ml	Ne	1
	Taip	7,0 [2,9–16,6]**

NNR – neišnešiotų naujagimių retinopatija; RR – reliatyvioji rizika; \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

Nustatėme NNR progresavimo iki III–IV st. reliatyviąją riziką. Nustatyta, kad esant virkštelės kraujo IL-6 koncentracijoms  $\geq 11$  pg/ml ir >13 pg/ml, ši rizika nedidėjo ( $p > 0,05$ ). Vadinasi, prognozuoti NNR progresavimą, nustatant virkštelės kraujo IL-6 koncentracijas, negalima. Tačiau buvo nustatyta, kad esant virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijai >114,6 pg/ml NNR progresavimo reliatyvioji rizika didėjo. Regresinės analizės modelis pateikiamas 42 lentelėje.

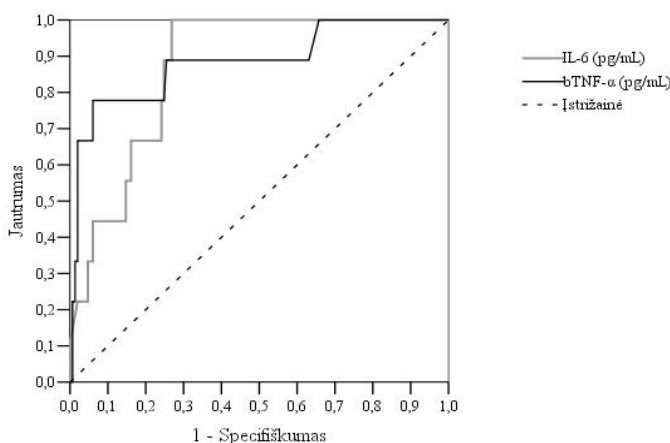
**42 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui

Virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$ >114,6 pg/ml	NNR progresavimo iki III–IV st. RR [95 proc. PI]
Ne	1
Taip	3,1 [1,2–8,1]

NNR – neišnešiotų naujagimių retinopatija; RR – reliatyvioji rizika;  $p < 0,05$

Apibendrinant 41–42 lenteles, galima būtų teigti, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų tyrimai yra reikšmingi vidutinio ar sunkaus laipsnio NNR prognozei, o virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijų nustatymas yra vertingas, prognozuojant vidutinio ar sunkaus laipsnio NNR ir NNR progresavimą.

Tyrime nustatėme, kad naujagimių mirtis koreliavo su virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  ir IL-6 koncentracijomis. Nustatytos virkštelės kraujo citokinų bTNF- $\alpha$  ir IL-6 kritinės vertės prognozuojant naujagimiui mirtį (15 pav.).



Plotas po kreive: IL-6 – 0,868; bTNF- $\alpha$  – 0,884

**15 pav.** Naujagimių mirties ROC kreivės virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinėms vertėms nustatyti

Nustatytas naujagimių mirties kritinis taškas, kai virkštelės kraujo IL-6 koncentracija >12,7 pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 1, o specifiškumas – 0,73, t. y. 26,8 proc. išgyvenusių naujagimių ir 100 proc. mirusių naujagimių virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo >12,7 pg/ml ( $p < 0,001$ ). Nustatytas naujagimių mirties kritinis taškas, kai virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  >365 pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,78, o specifiškumas – 0,94, t. y. 6,0 proc. išgyvenusių naujagimių ir 77,8 proc. mirusių naujagimių virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija buvo >365 pg/ml ( $p < 0,001$ ). Nustatėme naujagimių mirties reliatyviąją riziką, kai virkštelės kraujo IL-6 >12,7 pg/ml, arba bTNF- $\alpha$  >365 pg/ml (43 lentelė).

**43 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant naujagimiui mirtį

Virštelės kraujo citokino koncentracija		Naujagimio mirties RR [95 proc. PI]
IL-6 >12,7 pg/ml	Ne	1
	Taip	22,8 [2,8–188,4]*
bTNF- $\alpha$ >365 pg/ml	Ne	1
	Taip	58,2 [10,7–316,9]**

RR – reliatyvioji rizika; \*p<0,01; \*\*p<0,001

43 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad virštelės kraujo citokinų IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų tyrimai yra vertingi neišnešiotu naujagimio mirties prognozei.

Palyginome RR reikšmes, prognozuojant naujagimio sveikatą ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais, esant literatūroje nurodomai virštelės kraujo IL-6 kritinei vertei  $\geq 11$  pg/ml ir esant mūsų tyrimo metu nustatytoms virštelės kraujo IL-6 kritinėms vertėms (44 lentelė).

**44 lentelė.** Virštelės kraujo IL-6 kritinių verčių palyginimas, prognozuojant naujagimiui sveikatos sutrikimus ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais

Požymiai	IL-6 kritinė vertė, pg/ml Kappa( $\kappa$ ) koeficientas		RR [95 proc. PI]	
	Rekomenduojama	Nustatyta tyrimo metu	IL-6 $\geq 11$ pg/ml	Nustatyta tyrimo IL-6 kritinė vertė pg/ml
$\geq$ III° ISK gimus	$\geq 11$	>13	8,0 [1,6–40,2]	10,0 [2,0–50,1]
Dideli neurosonoskopiniai pokyčiai (ir PVL) 36–37 sav.	$\geq 11$	>13 0,927	8,3 [2,2–31,7]	10,0 [2,6–37,9]
II–III/III–IV st. NNR	$\geq 11$	>13 0,927	2,5 [1,1–6,0]	3,0 [1,3–7,1]
KSS >4 balų (pagal Silvermaną)	$\geq 11$	>15 0,896	4,0 [1,9–8,5]	5,2 [2,5–10,8]
Mirė	>11	>12,7 0,942	*	22,8 [2,8–188,4]

ISK – intraskilvelinės kraujosruvos; NNR – neišnešiotų naujagimių retinopatija; KSS – kvėpavimo sutrikimų sindromas; RR – reliatyvioji rizika; \*p>0,05

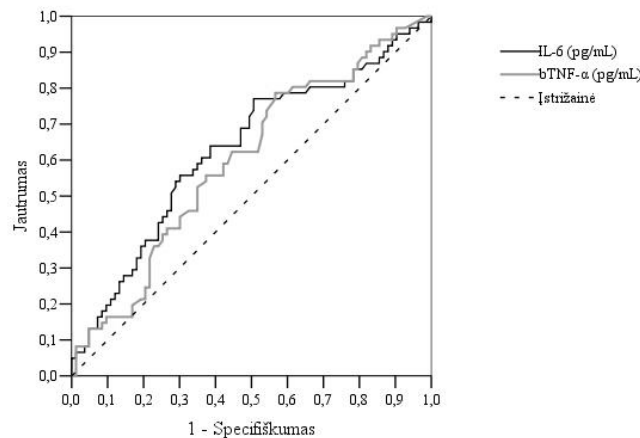
44 lentelėje pateikta lyginamoji analizė rodo, kad mūsų tyrimo metu nustatytų virštelės kraujo IL-6 kritinių verčių RR, prognozuojant naujagimiui sveikatą ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais yra didesnė.

### 9.3.3 Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant 6 mėnesių KA kūdikių psichomotorinės raidos sutrikimą

Nustatytos virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinės vertės, prognozuojant šio amžiaus kūdikių psichomotorinės raidos sutrikimus buvo nereikšmingos ( $p > 0,05$ ), todėl galima teigti, kad virkštelės kraujo citokinų IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų tyrimai yra netinkami 6 mėnesių KA kūdikių raidos sutrikimų prognozei.

### 9.3.4 Virkštelės kraujo citokinų vertė prognozuojant 12 mėnesių KA kūdikių psichomotorinės raidos sutrikimą

Nustatytos reikšmingos virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinės vertės, prognozuojant kūdikiui bent vieną psichomotorinės raidos atsilikimą (16 pav.).



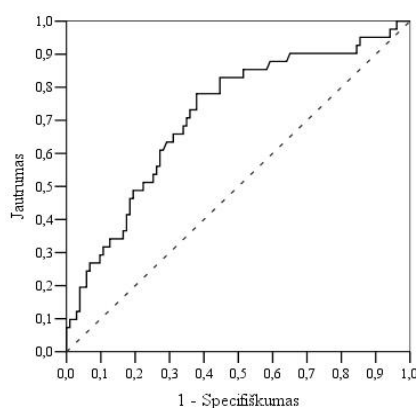
**16 pav.** 12 mėn. KA kūdikių bent vieno  $\geq 2$  mėn. psichomotorinio vystymosi atsilikimo ROC kreivės virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinėms vertėms nustatyti

Nustatytas 12 mėn. KA kūdikių bent vieno  $\geq 2$  mėn. psichomotorinio vystymosi atsilikimo kritinis taškas, kai virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $> 13,0$

pg/ml. Šiame taške jautrumas – 0,4, specifiškumas – 0,8, t. y. 19,3 proc. kūdikių, kurie neturėjo jokio vystymosi sutrikimo ir 36,1 proc. kūdikių, kurie turėjo bent vieną psichomotorinio vystymosi sutrikimą, virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo >13,0 pg/ml ( $p=0,003$ ).

Nustatytas 12 mėn. KA kūdikių bent vieno psichomotorinio vystymosi atsilikimo  $\geq 2$  mėn. kritinis taškas, kai virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  >66,0 pg/ml. Šiame taške jautrumas – 0,8, specifiškumas – 0,4, t. y. 57,8 proc. kūdikių, kurie 12 raidos mėn. neturėjo jokio vystymosi sutrikimo ir 78,7 proc. kūdikių, kurie turėjo bent vieną psichomotorinio vystymosi sutrikimą, virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija buvo >66 pg/ml ( $p=0,009$ ).

Nustatyta virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė, prognozuojant kūdikiui judesių raidos atsilikimą 12 mėn. KA (17pav.).

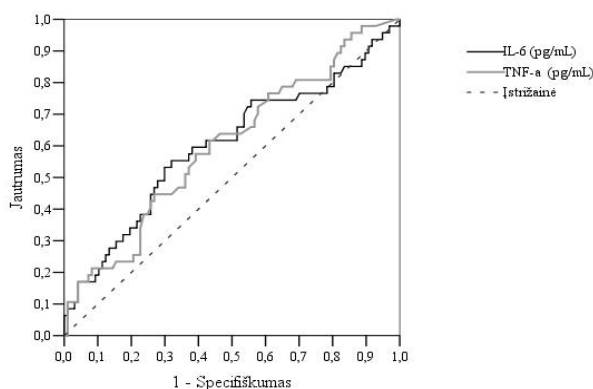


Plotas po kreive – 0,715

**17 pav.** 12 mėn. KA kūdikių judesių raidos atsilikimo  $\geq 2$  mėn. ROC kreivė virkštelės kraujo IL-6 kritinei vertei nustatyti

Nustatytas judesių raidos atsilikimo  $\geq 2$  mėn. kritinis taškas, kai virkštelės kraujo IL-6 >6,2 pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,73, o specifiškumas – 0,62, t. y. 37,9 proc. kūdikių, kurių 12 mėn. KA judesių raida buvo normali ir 73,2 proc. kūdikių, kurių judesių raida atsiliko  $\geq 2$  mėn., virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo >6,2 pg/ml ( $p<0,001$ ).

12 mėn. KA kūdikių psichosocialinė raida koreliavo tiek su virkštelės kraujo aVEGF, tiek su IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijomis. Virkštelės kraujo aVEGF kritinė vertė, prognozuojant psichosocialinio vystymosi atsilikimą, nebuvo pakankamai reikšminga ( $p=0,062$ ), bei metodo tikslumas buvo mažas (plotas po ROC kreive 0,377). Nustatytos reikšmingos virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinės vertės, prognozuojant psichosocialinės raidos atsilikimą (18 pav.).



Plotas po kreive: IL-6 – 0,601; bTNF- $\alpha$  – 0,602

**18 pav.** 12 mėn. KA kūdikių psichosocialinės raidos atsilikimo  $\geq 2$  mėn. ROC kreivė virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinėms vertėms nustatyti

Nustatytas 12 mėn. KA kūdikių psichosocialinės raidos atsilikimo  $\geq 2$  mėn. kritinis taškas, kai virkštelės kraujo IL-6 koncentracija yra  $>13$  pg/ml. Šiame taške jautrumas yra 0,4, o specifiškumas – 0,78, t. y. 22 proc. kūdikių, kurių psichosocialinė raida buvo normali ir 56,1 proc. kūdikių, kurių psichosocialinė raida atsiliko, virkštelės kraujo IL-6 koncentracija buvo  $>13$  pg/ml ( $p=0,049$ ).

Nustatytas 12 mėn. KA kūdikių psichosocialinės raidos atsilikimo  $\geq 2$  mėn. kritinis taškas, kai virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija  $>66$  pg/ml. Šiame taške jautrumas - 0,77, o specifiškumas – 0,4, t. y. 60 proc. kūdikių, kurių psichosocialinė raida buvo normali ir 76,6 proc. kūdikių, kurių psichosocialinė raida atsiliko, virkštelės kraujo IL-6 bTNF- $\alpha$  koncentracija buvo  $>66$  pg/ml ( $p=0,047$ ).

Įvertinę kūdikių gestacijos amžių, regresinės analizės pagalba, nustatėme 12 mėn. KA kūdikių raidos sutrikimų reliatyviąją riziką, esant mūsų nustatytoms virkštelės kraujo citokinių kritinėms vertėms (45 lentelė).

**45 lentelė.** Regresinės analizės modelis, prognozuojant psichomotorinės raidos atsilikimą 12 mėn. KA

Raidos sutrikimas ir virkštelės kraujo citokino kritinė vertė	12 mėn. KA kūdikių raidos sutrikimo RR [95 proc. PI]
Bent vienas psichomotorinio vystymosi atsilikimas $\geq 2$ mėn., Ne kai IL-6 > 13 pg/ml Taip kai bTNF- $\alpha$ > 66 pg/ml	1 3,0 [1,8–5,1] *** 2,6 [1,4–2,8]**
Judesių raidos atsilikimas $\geq 2$ mėn., Ne kai IL-6 > 6,2 pg/ml Taip	1 3,9 [2,0–7,8] ***
Psichosocialinės raidos atsilikimas $\geq 2$ mėn., Ne kai IL-6 > 13 pg/ml Taip kai bTNF- $\alpha$ > 66 pg/ml	1 2,9 [1,6–5,4] *** 2,3 [1,1–4,6] *

RR – reliatyvioji rizika; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Apibendrinant 45 lentelėje pateiktus duomenis, galima teigti, kad prognozuojant 12 mėn. KA kūdikių psichomotorinės raidos atsilikimą, būtų vertinga tirti virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijas.

## 10. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS

**VUAS ir naujagimių motinų demografiniai, socialiniai bei akušeriniai veiksniai.** Vidutinis tirtų naujagimių motinų amžius buvo 29,9 $\pm$ 5,9 metai. VUAS grupės naujagimių motinos gimdė kiek jaunesnės, bet reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Literatūros duomenimis, tiek infekcijos sukeltam pirmalaikiam gimdymui, tiek VUAS atsiradimui naujagimio motinos amžius įtakos neturi [10].

Naujagimių motinų svorio iki nėštumo ir ūgio rodmenys lyginamosiose grupėse nesiskyrė. Literatūroje neaptikome duomenų, kad naujagimio motinos svoris gali turėti įtakos VUAS atsiradimui. Kai kurie autoriai teigia, kad lytinių takų uždegimui išsivystyti turi įtakos moters nutukimas [249]. Kiti autoriai

nustatė, kad moterų, kurios gimdė prieš laiką ir kurių kraujo serume nustatytos padidėjusios uždegiminių citokinų koncentracijos, KMI dažniausiai buvo normalus – 18,5–25 kg/m<sup>2</sup> [250].

Statistinė analizė parodė, kad abiejų grupių naujagimių motinų gyvenamosios vietos skirtumai buvo nereikšmingi ( $p=0,4$ ). Moterų buities ir gyvenimo sąlygos taip pat nesiskyrė. Kai kurie autoriai teigia, kad gyvenimo sąlygų skirtumai ir dėl to išugdyti netinkami higieninos įpročiai turi reikšmės kylančiai intrauterinei infekcijai atsirasti [6, 7, 250, 251], tačiau mūsų tyrimas to nepatvirtino.

Nustatytas VUAS ir naujagimių motinų išsilavinimo tarpusavio ryšys: VUAS grupės naujagimių motinos buvo mažiau išsilavinusios ( $p<0,01$ ), todėl galima būtų galima teigti, kad mažesnę išsilavinimą įgijusios moterys dažniau nėštumo metu patiria lytinių takų infekcinės kilmės negalavimus, kurie progresuodami sukelia pirmalaikį gimdymą ir VUAS. Kitų tyrėjų duomenys panašūs [72, 187, 252].

Tyrimo metu nustatėme, kad pirmą kartą gimdė 28 proc. VUAS grupės ir 43 proc. kontrolinės grupės moterų ( $p=0,09$ ). Literatūros duomenimis, pirmą kartą gimdančios moterys, esant pirmalaikiam gimdymui, sudaro tik 30–40 proc. visų gimdyvių [253]. Tą patvirtino ir mūsų tyrimas. Tačiau kiti tyrėjai nenurodo, kad praeityje buvusių nėštumų skaičius turi įtakos intrauterinės infekcijos sukeltų pirmalaikių gimdymų dažniui [6, 15, 249, 253].

Tyrimo metu buvo nustatyta, kad 15 proc. VUAS grupės naujagimių buvo gimę, esant daugiavaisiam nėštumui, kontrolinėje grupėje tokių naujagimių buvo 17 proc., skirtumo tarp grupių nebuvo ( $p>0,05$ ). Kai kurie autoriai teigia, kad infekcija ir VUAS yra dažnesni, kai nėštumas yra vienvaisis [123, 254], tačiau mūsų tyrimas to nepatvirtino. Manoma, kad pirmalaikio gimdymo priežastis esant vienvaisiam ir daugiavaisiam nėštumui yra skirtinga. Nurodoma, kad pirmalaikį gimdymą daugiavaisio nėštumo metu dažniau lemia mechaniniai veiksniai.

Tyrimo metu nustatėme, kad 17 proc. VUAS grupės naujagimių buvo diagnozuota hipotrofija, o kontrolinėje grupėje tokių naujagimių buvo tik 6 proc. Kai kurių tyrimų duomenimis, esant IUAS ir sutrikusiai placentacijai, motinos kraujo plazmoje nustatytos padidėjusios TNF- $\alpha$  ir kitų uždegiminių citokinų



koncentracijos [211, 212]. Literatūroje taip pat nurodoma, kad moterims, kurioms buvo diagnozuota preeklampsija, kraujo IL-6, TNF- $\alpha$  koncentracijos buvo reikšmingai didesnės nei moterų, kurioms šios būklės nebuvo [255, 256]. Mūsų tyrime padidėjęs arterinis kraujospūdis VUAS grupės moterims diagnozuotas dažniau nebuvo.

Įvertinome naujagimių motinų infekcinį sergamumą nėštumo metu. VUAS grupės moterys kiek dažniau sirgo viršutinių kvėpavimo takų uždegimais, o kontrolinės grupės – šlapimo organų infekcija, tačiau šių rodmenų skirtumai buvo nereikšmingi ( $p>0,05$ ). Infekcinių ginekologinių ligų dažnis taip pat nesiskyrė ( $p>0,05$ ), nors dauguma autorių nurodo, kad ne tik infekcinės ginekologinės ligos, bet ir kita moters infekcija nėštumo metu didina pirmalaikio gimdymo riziką [15–17, 257, 258]. Mūsų tyrimo nėščiųjų analizės rezultatus būtų galima paaiškinti įvairiai. Pirma, ligas įvardijo pačios moterys anketinės apklausos metu, todėl VUAS grupės moterys, kurios buvo mažiau išsilavinusios, galėjo tiesiog neįvardyti nėštumo metu atsiradusių negalavimų. Antra, savo tyrimu patvirtintume nuostatą, kad intrauterininė infekcija dažnai yra be simptomų [7], todėl skundai abiejose grupėse galėjo ir nesiskirti. Tai suteikia galimybę pritari svarstymams, kurie nurodo, kad būtų tikslinga įdiegti į klinikinę praktiką tokius tyrimo metodus, kurie padėtų atrinkti rizikos grupės nėščiąsias anksčiau nei prasidės subklinikinė infekcija. Vienas iš tokių metodų galėtų būti citokinų koncentracijų tyrimai gimdos kaklelio ir makšties išskyrose [17, 18].

Moterų lytinio gyvenimo ypatumai nėštumo metu abiejose grupėse nesiskyrė, nors VUAS grupės moterys buvo lytiškai kiek aktyvesnės. Manoma, kad moters lytinių santykių dažnis nėštumo metu gali turėti įtakos makšties mikrofloros pasikeitimui [259], kas sudarytų sąlygas patogeninių mikroorganizmų plitimui, tačiau savo tyrimu šio teiginio nepatvirtinome.

**VUAS ir naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio rodmenų sąsajos.** Mūsų atlikto tyrimo duomenimis kad VUAS grupės moterų nėštumas buvo trumpesnis nei kontrolinės –  $29,5\pm 3,1$  ir  $32,2\pm 2,4$  savaitės ( $p<0,001$ ). Kiti autoriai taip pat nurodo, kad intrauterinė infekcija iki 32-os nėštumo savaitės yra dažnesnė [90, 92, 97, 99].

Tyrime buvo nustatyta, kad antenataliniu laikotarpiu VUAS grupės moterų kūno temperatūra buvo didesnė nei kontrolinės grupės, nors intrauterinei infekcijai karščiavimas ne visada būdingas. Tai galima būtų paaiškinti tuo, kad VUAS yra vėlyva intrauterinės infekcijos stadija, kurios metu jau gali pasireikšti klasikiniai uždegimo požymiai. Tai patvirtina ir mūsų tyrimas. Taigi, karščiavimas antenataliniu laikotarpiu rodytų, kad intrauterininė infekcija yra labai pažengusi. Moterų kūno temperatūros pokyčiai gimdymo metu ir po jo tarp grupių nesiskyrė ir tai galėjo lemti beveik visoms moterims paskirtas antibakterinis gydymas.

Mūsų tyrime pirmalaikis vaisiaus vandenų nutekėjimas nebuvo lydinčioji VUAS grandis, kaip nurodo ir kiti tyrėjai [10, 116], todėl patvirtinome teiginį, kad pažengusi intrauterinė infekcija ne visada sukelia pirmalaikį vaisiaus dangalų plyšimą. 2009 m. J. K. Kim su bendraautoriais atlikto tyrimo duomenys panašūs [260].

Bevandenis laikotarpis >18 valandų VUAS grupėje buvo nustatytas dvigubai dažniau ( $p=0,01$ ), todėl būtų galima teigti, kad, ilgėjant bevandeniam laikotarpiui, didėja VUAS grėsmė. Tai patvirtino ir vienaveiksnė analizė (GS 2,5; 95 proc. PI 1,2–5,3). S. H. Tran ištyrė 3841 moterį ir nustatė, kad bevandenis laikotarpis >12 valandų didino chorioamnionito galimybę daugiau nei du kartus [261].

Naujausiose mokslinėse publikacijos teigiama, kad antibakterinių preparatų skyrimas yra per menka gydymo taktika pirmalaikio vaisiaus vandenų nutekėjimo atveju, nes ji neapsaugo nuo intrauterinės infekcijos plitimo [229]. Nurodoma, kad rutininis antibiotikų skyrimas neapsaugo ir nuo pirmalaikio vaisiaus dangalų plyšimo [33]. Mūsų tyrime daugumai VUAS grupės moterų, kurioms buvo diagnozuotas PVVN, buvo paskirtas antibakterinis gydymas, tačiau tai neapsaugojo nuo VUAS. Taigi, ilgėjant bevandenio laikotarpio trukmei, didėja VUAS išsivystymo galimybė, nepaisant antibakterinio gydymo pastangų.

Literatūroje nurodomas oligohidramniono ir vaisiaus uždegiminės reakcijos tarpusavio ryšys [132, 262, 263], tačiau mūsų tyrime ši sąsaja nepatvirtinta ( $p>0,05$ ).

Savo tyrime nustatėme, kad VUAS grupės moterys dažniau gimdė natūraliu būdu, tačiau prognozės modelyje nebuvo patvirtinta, kad gimdymas natūraliais

takais yra nepriklausomas VUAS rizikos veiksnys. Kitų tyrėjų duomenimis, gimdymo būdas taip pat neturėjo įtakos VUAS atsirasti [260].

Nors pasėlis iš gimdos kaklelio paimtas tik 42 proc. naujagimių motinų, teigiamas atsakymas buvo net 40 proc. pasėlių, skirtumas tarp grupių nenustatytas ( $p > 0,05$ ). Mokslinėse publikacijose nurodoma, kad mikrobinė vaisiaus vandenių invazija neretai yra lėtinis ir kliniškai nebylus vidurinio nėštumo trečdalis procesas, pasibaigiantis pirmalaikiu gimdymu [97]. Tai galėtų būti atsakymas į klausimą, kodėl bakterijų augimas kontrolinės grupės moterims buvo toks pat intensyvus kaip ir VUAS grupės. Manoma, kad tik 1 proc. mikroorganizmų pasaulio aptinkama atlikus bakteriologinius pasėlius. Mūsų tyrime teigiamų pasėlių dažnis buvo labai didelis. Literatūroje nurodoma, kad citokinų kiekių padidėjimas nustatomas iki 6–10 kartų dažniau nei aptinkamos pačios bakterijos [46, 98], todėl manome, kad citokinų tyrimai, atlikti šioms moterims, galėjo suteikti dar daugiau informacijos apie jų sveikatos būklę ir galbūt numatyti pirmalaikio gimdymo galimybę.

Mes nustatėme VUAS ir naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio kraujo rodmenų ryšį. VUAS grupės moterų leukocitų kiekis kraujyje iki gimdymo, gimdymo metu, o CRB koncentracijos visu perinataliniu laikotarpiu buvo reikšmingai didesnės nei kontrolinės grupės ( $p < 0,05$ ). Mokslinių tyrimų duomenimis, moters CRB koncentracija kraujyje padeda prognozuoti pirmalaikį gimdymą ir naujagimio infekciją [10]. Mūsų atliktas tyrimas parodė, kad moters uždegiminiai kraujo pokyčiai glaudžiai siejasi su VUAS, todėl manome, kad moters kraujo leukocitozė ir padidėjusi CRB koncentracija rodo, kad intrauterininė infekcija yra labiau pažengusi ir galimai vystosi VUAS. Literatūroje taip pat nurodoma, kad, esant normaliam nėštumui, moters CRB koncentracija kraujyje prasidėjus gimdymui padidėja ir pasiekia didžiausias koncentracijas laikotarpiu po gimdymo [264]. Mes taip pat nustatėme, kad leukocitų ir CRB kiekių kraujyje vidurkiai kontrolinės grupės moterų buvo didesni už normalius.

Literatūroje nurodoma, kad padidėjusios IL-6 koncentracijos kraujo plazmoje buvo rastos tiems vaisiams, kurių motinoms dažniau diagnozuotas kliniškinis chorioamnionitas [10, 21, 22, 45]. Taip pat nurodoma, kad padidėjusios

uždegiminių citokinų koncentracijos moters kraujyje ir histologinis chorioamnionitas yra susiję su moters uždegiminiu atsaku, o padidėjusios uždegiminių citokinų koncentracijos vaisiaus kraujyje ir funizitas rodytų, kad šiame atsake aktyviai dalyvauja ir pats vaisius, t. y. vyksta tokie procesai, kurie apibūdinami VUAS [14, 22, 43]. Mūsų duomenimis histologiniai uždegiminiai placentos pokyčiai rasti 40 proc. placentų. Šie duomenys visiškai sutampa su literatūroje nurodomais [43]. Histologinio chorioamnionito ir deciduito, kurie rodytų motinos organizmo inicijuotą uždegiminį atsaką, dažnis abiejose grupėse nesiskyrė. 51 proc. VUAS grupės placentų histologinis chorioamnionitas nustatytas kartu su funizitu, o kontrolinėje grupėje šie pokyčiai rasti tik 1 proc. placentų ( $p < 0,001$ ). Šie duomenys sutampa su kitų tyrėjų išvadomis, kurios nurodo glaužias VUAS ir funizito sąsajas.

B. H. Yoon su bendraautoriais ištyrė 123 neišnešiotus naujagimius ir nustatė, kad glaudus ryšys sieja histologiškai patvirtintą funizitą, padidėjusias vaisiaus vandenų prouždegiminių citokinų koncentracijas ir nepalankias neurologines baigtis trejų metų amžiaus vaikams [9]. Padidėjusios vaisiaus vandenų IL-6 koncentracijos didino vaikų cerebrinio paralyžiaus riziką 6,4 karto, o histologiškai patvirtintas funizitas – 5,5 karto. Mūsų tyrime nustatėme, kad chorioamnionitas ar deciduitas, nepaisant ar buvo diagnozuotas funizitas ar ne, t. y. bet kokie uždegiminiai pokyčiai placentoje arba vaisiaus dangaluose, didino VUAS galimybę 8,4 (95 proc. PI 3,4–20,7;  $p < 0,001$ ) karto. Tačiau kai kurie tyrėjai tiesinės priklausomybės tarp didėjančių virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir placentos uždegiminių pokyčių sunkumo nenustatė [265].

Tyrime buvo nustatyta, kad 15 proc. VUAS grupės moterų placentos pokyčiai buvo neuždegiminės kilmės ir 10 proc. šios grupės moterų placentos patologinių pokyčių iš viso nebuvo diagnozuota. Tai leistų daryti prielaidą, kad šiais atvejais VUAS išsivystė ne kylančiuoju, bet galbūt hematogeniniu keliu. Kita vertus, tai, kad placentoje nerandama uždegiminių pokyčių, nepaneigia, kad vaisiui nėra VUAS. Taigi, virkštelės kraujo imunologiniai tyrimai padeda tiksliau diagnozuoti VUAS, nei placentos histologinis ištyrimas.

Vienas iš mūsų tyrimo uždavinių buvo nustatyti VUAS rizikos veiksniai. Daugiaveiksnės logistinės regresijos modelis parodė, kad vienas iš nepriklausomų VUAS rizikos veiksnių yra nėštumo trukmė 30 savaičių ir mažiau. Mūsų tyrimo naujagimiai, kurie priklausė VUAS grupei, buvo kiek brandesni, nei nurodo kiti tyrėjai [10, 13, 21].

Mes nustatėme, kad bevandenis laikotarpis  $\geq 18$  valandų didina VUAS galimybę 2,5 (95 proc. PI 1,2–5,3) karto. Vienose publikacijose teigiama, kad prieš laiką nutekėję vaisiaus vandenys didina VUAS atsiradimo riziką [15, 17, 43, 44], tačiau VUAS atveju bevandenio laikotarpio trukmė daugumos autorių lieka neįvardyta. Kiti šaltiniai nurodo, kad ilgėjanti bevandenio laikotarpio trukmė didina naujagimių sepsio galimybę [266, 267], tretieji autoriai teigia, kad  $\geq 12$  valandų bevandenis laikotarpis dvigubai didina neišnešiotų naujagimio sergamumo galimybę [268]. Taigi, mūsų duomenys suteikia papildomos informacijos apie VUAS rizikos veiksniai.

Tyrimo metu nustatėme, kad moters karščiavimas prieš gimdymą  $\geq 37^{\circ}\text{C}$  didina VUAS atsiradimo galimybę. Publikuotų tyrimų duomenys taip pat teigia, kad klinikinis chorioamnionitas, kuriam būdingas karščiavimas  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , didina VUAS atsiradimo galimybę [22, 23, 31]. Kiti autoriai klinikinį chorioamnionitą susiejo su ankstyvu naujagimių sepsiu ir vaikų cerebriniu paralyžiumi, kas rodytų klinikinio chorioamnionito ir VUAS ryšį [187]. Mūsų tyrimas parodė, kad pirmalaikio gimdymo atveju net subfebrilus moters karščiavimas reikšmingai didina VUAS atsiradimo galimybę.

Tyrimo duomenimis, VUAS grupės moterims endometritas po gimdymo buvo tris kartus dažnesnis nei kontrolinės ( $p=0,001$ ). Nustatėme, kad endometritas po gimdymo yra nepriklausomas VUAS rizikos veiksnys (GS 4,9; 95 proc. PI 1,4–16,8;  $p<0,001$ ). Yra pakankamai duomenų, kurie nurodo, kad subklinikinė infekcija nėštumo metu didina po gimdymo pasireiškiančio sepsio riziką [44, 269]. Kochreino duomenų bazės duomenys skelbia, kad pirmalaikis gimdymas didina po gimdymo išsivysčiusio endometrito riziką daugiau nei du kartus (RR 2,32; 95 proc. PI 1,33–4,07) [270]. Kitų tyrėjų duomenys teigia, kad po gimdymo susirgus endometritu, gimdos išskyrose nustatomos padidėjusios uždegiminių citokinų

koncentracijos [271]. Tačiau neaptikome tyrimų, kuriuose endometritas po gimdymo įvardijamas kaip nepriklausomas VUAS rizikos veiksnys. Mūsų tyrimas tai patvirtina.

#### **VUAS ir naujagimių sveikata ankstyvuojų adaptacijos laikotarpiu.**

Tyrime buvo nustatyta, kad VUAS grupės naujagimiai gimė vidutiniškai 30-tą, o kontrolinės – 33-tą nėštumo savaitę, todėl naujagimių antropometriniai rodmenys skyrėsi. Mūsų duomenimis, VUAS grupėje hipotrofiškų naujagimių gimė tris kartus daugiau nei kontrolinėje ( $p < 0,05$ ). Kai kuriose tyrimuose, esant IUAS, motinos kraujo plazmoje nustatytos padidėjusios TNF- $\alpha$  ir kitų citokinų koncentracijos [211, 212]. Taip pat nurodoma, kad vaisiaus IUAS prognozuoja lėtinės plaučių ligos, kuri yra susijusi ir su VUAS, išsivystymą [214]. Taigi, VUAS gali būti sulėtėjusio vaisiaus augimo gimdoje priežastis, tai rodo ir mūsų tyrimo rezultatai.

Naujagimių būklės po gimimo įvertinimas pagal Apgar skalę tarp grupių reikšmingai skyrėsi ( $p < 0,001$ ). Nustatėme, kad įvertinimo pagal Apgar skalę po 1 ir 5 min. balų suma  $< 15$  didino VUAS galimybę (GS 5,3; 95 proc. PI 2,6–11,0). Vienų tyrėjų duomenimis, VUAS ir mažas įvertinimas pagal Apgar skalę po gimimo tarpusavyje nėra susiję [123, 258], kiti autoriai nustatė VUAS ir įvertinimo  $< 7$  balų po 5 min. pagal Apgar skalę tarpusavio ryšį [260]. Nors VUAS grupėje vertinimai pagal Apgar skalę buvo blogesni, tačiau virkštelės arterijos kraujo pH rodmenys lyginamųjų grupių nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Be to buvo nustatyta, kad VUAS grupėje naujagimių, kurių virkštelės arterijos  $pH \leq 7,20$ , buvo keturis kartus daugiau ( $p = 0,026$ ). C. J. Holcroftas su kolegomis ištyrė 392 neišnešiotus naujagimius, kurie gimė iki 34-os nėštumo savaitės, ir nustatė, kad VUAS nedidino vaisiaus metabolinės acidozės rizikos [271]. Tai patvirtino ir A. Lokateli savo tyrimuose [272]. Mūsų tyrimas parodė, kad vaisiaus metabolinė acidozė siejosi su VUAS, tačiau daugiaveiksnė logistinės regresijos analizė nepatvirtino, kad virkštelės arterijos kraujo  $pH \leq 7,20$  yra nepriklausomas VUAS rizikos veiksnys, nors vienaveiksnės analizės modelyje VUAS galimybė didėjo 4,5 (95 proc. PI 1,8–11,6) karto. Gali būti, kad VUAS atveju vertingesnė būtų virkštelės

arterijos kraujo laktatų kiekio analizė, kuri, manoma, yra tikslesnis tyrimo metodas diagnozuojant vaisiaus metabolinį stresą ir asfiksiją [273].

Literatūroje nurodomas pirmalaikio vaisiaus vandenių nutekėjimo ir retesnio naujagimių KSS tarpusavio ryšys [274]. Mūsų tyrime lengvo laipsnio KSS dažnis abiejose grupėse pasiskirstė beveik vienodai, tačiau sunkaus laipsnio KSS reikšmingai dažnesnis buvo VUAS grupėje ( $p < 0,001$ ). Šioje grupėje dažniau buvo taikytas gydymas DPV ir surfaktantu. Tai būtų galima paaiškinti tuo, kad VUAS grupėje naujagimių gestacijos amžius buvo mažesnis. Tačiau lygindami tos pačios gestacijos naujagimius Kokso regresinės analizės būdu nustatėme, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $>15$  pg/ml sunkaus naujagimių KSS riziką didino 5,2 (95 proc. PI 2,5–10,8) karto, o virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija  $>105,4$  pg/ml – 8,4 (95 proc. PI 4,0–17,7) karto. Tuo įrodėme, kad perinatalinis uždegimas didina sunkaus naujagimių KSS reliatyviąją riziką.

Tyrime nustatėme, kad esant vidutinio laipsnio kvėpavimo nepakankamumui, virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos vidurkis buvo mažesnis, nei esant lengvam KSS (atitinkamai  $41,2 \pm 176$  pg/ml ir  $139,9 \pm 786$  pg/ml). K. L. Watterberg su kolegomis taip pat pastebėjo, kad infekcija mažino neišnešiotų naujagimių ūminio KSS dažnį [139]. M. Lahra apibendrino 10 metų savo retrospektyviojo tyrimo rezultatus ir taip pat patvirtino, kad vaisiaus uždegiminė reakcija mažino mažesniems nei 30-iejų nėštumo savaitių naujagimiams ūminio KSS galimybę (GS 0,20; 95 proc. PI 0,14–0,31) [275]. Taip, manoma, atsitinka dėl to, kad bakterijų išskiriami endotoksinais pagreitina surfaktanto gamybą [138], nors kiti autoriai savo apžvalgose teigia, kad tokiais atvejais skiriamų kortikosteroidų įtaka plaučių brandai yra didesnė nei uždegimo [276]. Tačiau mūsų tyrime ryšys tarp didesnių virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir lengvesnių KSS formų nebuvo pakankamai reikšmingas ( $p > 0,05$ ).

J. V. Bienas su kolegomis nustatė, kad mažesniems nei 32-iejų nėštumo savaitių naujagimiams, kuriems diagnozuotas VUAS ir sunkus KSS, po gydymo surfaktantu reikėjo didesnės deguonies koncentracijos, o ekstubacija jiems buvo vėlesnė nei naujagimiams, kuriems VUAS nebuvo nustatytas [277]. Autoriai padarė išvadą, kad VUAS blogina naujagimių atsaką į gydymą surfaktantu. Mūsų

tyrimas patvirtintų šiuos svarstymus, nes gydymas dviem ir daugiau surfaktanto dozių VUAS grupėje buvo taikomas du kartus dažniau.

Tyrime nustatėme, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos kritinė vertė >15 pg/ml, o bTNF- $\alpha$  – >105,4 pg/ml reikšmingai prognozuojat sunkų naujagimių KSS. Literatūroje neaptikome šaltinių, kuriuose nurodomos virkštelės kraujo citokinų kritinės vertės prognozuojant naujagimiui ūminį KSS po gimimo.

Virkštelės kraujo aVEGF, bVEGF koncentracijų ir naujagimių KSS ryšys mūsų tyrimo metu nenustatytas, nors VEGF yra vienas svarbiausių vaskulogenezės ir angiogenezės veiksnių, lemiančių plaučių raidą [81]. Yra pakankamai duomenų, kad esant pirmalaikiam gimdymui, uždegimo biologiniai žymenys (chemokinai, pro- ir prieš uždegiminiai citokinai, augimo veiksniai) sutrikdo plaučių augimą [278, 279]. Mažos VEGF koncentracijos nustatomos vaikams, kuriems diagnozuojama BPD [84, 85, 159, 160]. Vienas didžiausių mūsų tyrimo netikėtumų buvo tai, kad BPD nebuvo diagnozuota nė vienam naujagimiui. Literatūros duomenimis, BPD dažnis naujagimiams, kurių gimimo svoris 501–750 g yra 52 proc., naujagimiams, kurių svoris 751–1000 g, – 34 proc., 15 proc. 1001–1200 g svorio naujagimiams ir 7 proc. 1201–1500 g svorio naujagimiams [280]. 1997 m. B. H. Yoon su bendraautoriais paskelbė, kad yra tiesioginis vaisiaus vandens IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  koncentracijų ir naujagimių BPD ryšys [145]. Šie autoriai įrodo virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir BPD sąsajas [8]. Taip pat buvo nustatytas VUAS ir „atipinės“ lėtinės plaučių ligos (LPL be ūmaus naujagimių KSS) tarpusavio ryšys [146].

Sunku atsakyti, kodėl mūsų tyrime BPD nebuvo diagnozuota nė vienam naujagimiui. Kiti autoriai – L. J. Van Marter, R. W. Redline, T. Kaukola taip pat nenurodo „naujos“ BPD ir chorioamnionito tarpusavio ryšio [281–283]. M. Lahra apibendrinio 1992–2004 metų vieno Australijos gydymo centro duomenis ir pareiškė, kad vaisiaus uždegiminis atsakas net mažino riziką BPD išsivystyti (GS 0,58; 95 proc. PI 0,51–0,67) [258]. Mūsų tyrimo metu visi devyni mirę naujagimiai buvo VUAS grupės, iš jų aštuoni buvo gimę 24–28-ą nėštumo savaitę. Šioje gestacijos amžiaus grupėje mirtingumo dažnis buvo didelis – 25 proc. Gali



būti, kad potencialūs BPD ligoniai tiesiog neišgyveno, todėl literatūroje nurodyto ryšio tarp VEGF ir BPD [84, 85, 284, 285] mūsų tyrimai nepatvirtino.

Literatūroje nurodoma, kad intrauterinės infekcijos sukeltas vaisiaus uždegiminis atsakas yra susijęs tiek su pirmalaikiu gimdymu, tiek su neišnešiotu naujagimio intraskilvelinėmis kraujosruvomis, baltosios smegenų medžiagos pažeidimu ir nervų sistemos vystymosi sutrikimais [171, 172]. Mūsų tyrimo metu patologiniai pokyčiai galvos smegenyse nustatyti 33 proc. tiriamųjų. Kitų autorių duomenimis, mažesniems nei 32-iejų nėštumo savaitių naujagimiams ISK dažnis yra 7–23 proc. Kai gestacijos amžius yra didesnis nei 32 savaitės, ISK dažnis yra apie 2 proc. [286]. Taigi, mūsų tyrimo duomenys yra kiek prastesni, nei nurodo kiti tyrėjai. Taip pat nustatyta, kad sunkus CNS pažeidimas buvo septynis kartus dažnesnis VUAS grupės naujagimiams ir kad, esant mūsų nustatytai virkštelės kraujo IL-6 kritinei vertei  $>13$  pg/ml, sunkių neurosonoskopinių pokyčių reliatyvioji rizika didėja 10 (95 proc. PI 2,0–50,1) kartų. Tuo įrodėme, kad VUAS didina naujagimiui sunkaus CNS pažeidimo riziką.

Mokslinėse publikacijose dažniausiai yra nurodomos virkštelės kraujo IL-6 kritinės vertės PVL prognozei, tačiau neaptikome šaltinių, kuriuose virkštelės kraujo IL-6 kritinės vertės susietos su kitais CNS pokyčiais. Mūsų tyrimo duomenimis, su įvairiais CNS pokyčiais labiausiai siejosi ne tik IL-6, bet ir bTNF- $\alpha$ . Mūsų nustatytos virkštelės kraujo citokinų kritinės vertės prognozuojant sunkų CNS pažeidimą pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu, todėl galime teigti, kad tiek IL-6, tiek bTNF- $\alpha$  koncentracijų nustatymas virkštelės kraujyje yra vertingas tyrimas prognozuojant sunkius neurosonoskopinius pokyčius pirmą naujagimio gyvenimo savaitę. Tyrimų, nurodančių virkštelės kraujo TNF- $\alpha$  kritines vertes prognozuojant CNS pažeidimą, yra mažai. A. I. Bartha su bendraautoriais teigia, kad virkštelės kraujo TNF- $\alpha$  koncentracija  $>91,1$  pg/ml prognozuoja nepalankias neurologines baigtis [25].

VEGF didina hematoencefalinio barjero pralaidumą ir skatina imuninių molekulių ir kitų pažeidiklių patekimą į smegenis. Tai sudaro sąlygas neišnešiotų naujagimių ISK formuotis. Mūsų tyrime virkštelės kraujo a,bVEGF koncentracijų ir naujagimių neurosonoskopinių pokyčių ankstyvuoją adaptacijos laikotarpiu

ryšys nenustatytas, nors analizuodami bVEGF koncentracijų vidurkius skirtingose naujagimių CNS pažeidimo grupėse nustatėme, kad didėjant ISK laipsniui, virkštelės kraujo bVEGF koncentracijos turi tendenciją mažėti ( $p=0,06$ ).

Literatūroje nurodoma, kad, esant chorioamnionitui, naujagimio kraujospūdžio svyravimai yra dažnesni [136, 287]. Mūsų tyrime taip pat nustatėme, kad sutrikusi hemodinamika buvo dažniau diagnozuota VUAS grupės naujagimiams. Geltos trukmė buvo didesnė taip pat VUAS grupės naujagimiams, bet skirtumas nebuvo pakankamai reikšmingas ( $p=0,065$ ). Literatūros duomenimis, neišnešiotiems naujagimiams, kuriems diagnozuojama įgimta infekcija, naujagimių gelta būna intensyvesnė [288].

Naujagimių kraujo rodmenų lyginamoji analizė parodė, kad VUAS grupėje kraujo CRB koncentracijos ir N/V santykis buvo reikšmingai didesni, tai nurodo ir kiti tyrimai [112]. Verta pažymėti, kad CRB koncentracijos vidutinė reikšmė šios grupės naujagimiams vis dėlto buvo nedidelė – 4,8 mg/l, kas rodytų neišnešiotą naujagimio prastą imuninį atsaką. Kiti tyrėjai CRB vertina kaip vėlyvą ir mažiau jautrų neišnešiotų naujagimių uždegiminio atsako žymenį ir ankstyvos diagnozės tikslu rekomenduoja tirti kraujo citokinus [289]. Be to buvo nustatyta, kad tiek kraujo CRB koncentracijos, tiek N/V santykis koreliavo su virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijomis ( $p<0,05$ ). Kiti autoriai sąsajų tarp virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijų ir naujagimių kraujo CRB bei leukocitų kiekių nepateikia [290].

Literatūroje nurodoma, kad kraujyje VUAS labiausiai paliečia eritrocitų ir granulocitų grandis [153]. Mūsų tyrimas parodė, kad hemoglobino koncentracija kraujyje  $<182$  g/l yra nepriklausomas naujagimio rizikos veiksnys prognozuojant VUAS (GS 2,8; 95 proc. PI 1,2–6,2).

Paaiškėjo, kad virkštelės kraujo IL-6 ir bVEGF-A koncentracijos koreliuoja su eritroblastų kiekiu kraujyje ( $p<0,05$ ). Literatūros duomenimis, eritroblastų periferiniame kraujyje padaugėja įvykus vaisiaus ar naujagimio oksidaciniam stresui [291], kuris lemia CNS pažeidimą. Kiti autoriai teigia, kad vaisiaus kraujo eritroblastų kiekis ir virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos yra susiję [125]. Mes nustatėme, kad naujagimio eritroblastų kiekis kraujyje  $>3/100$  yra nepriklausomas

VUAS rizikos veiksnys (GS 2,2; 95 proc. PI 1,0–4,8). Todėl padidėjusių virkštelės kraujo IL-6 ir bVEGF koncentracijų nustatymas galėtų būti vertingas įrodant vaisiaus patirtą oksidacinį stresą bei įvardijant galimą naujagimio nervų sistemos pažeidimo priežastį.

Literatūroje yra nurodomos glaudžios VUAS ir ankstyvojo naujagimių sepsio sąsajos [8, 152]. Mūsų tyrime bakteriologiškai patvirtintas naujagimių sepsis diagnozuotas dviem naujagimiams, arba 1,3 proc. visų tiriamųjų. Abu naujagimiai buvo skirtingų lyginamųjų grupių, todėl VUAS ir ankstyvojo patvirtinto naujagimių sepsio sąsajų nenustatėme. Literatūros duomenimis, ankstyvojo naujagimių sepsio dažnis mažesniems nei 30 nėštumo savaičių naujagimiams yra apie 7 proc. [258, 260]. Alabamos pirmalaikio gimdymo tyrimo duomenimis, *Uu* ir *Mycoplasma hominis* virkštelės kraujyje aptiktos net 23 proc. labai neišnešiotų vaikų, kuriems vėliau buvo diagnozuotas naujagimių SUAS [141]. Mūsų tyrimo metu bakteriologiškai patvirtinto naujagimių sepsio dažnis buvo gana mažas. *Uu* ir *Mycoplasma hominis*, kurie yra dažniausi intrauterinės infekcijos sukėlėjai, Lietuvoje naujagimio kraujyje nustatomi retai. Kiti tyrėjai taip pat nenurodo ryšio tarp VUAS ir dažnesnių patvirtinto ankstyvojo naujagimių sepsio atvejų [258].

**VUAS ir naujagimių sveikata vėlyvuju adaptacijos laikotarpiu.** Tyrime buvo nustatyta, kad VUAS grupės naujagimiams patologiniai neurosonoskopiniai pokyčiai šiuo, kaip ir ankstyvuju, adaptacijos laikotarpiu buvo dažnesni ( $p < 0,001$ ). PVL buvo diagnozuota dviem VUAS grupės naujagimiams. B. H. Yoon nurodo 14 proc. PVL dažnį 25–36 savaičių naujagimiams [24]. Mūsų tyrimo metu naujagimių PVL dažnis buvo 1,3 proc. – palyginti mažas. Mūsų tyrimo ir kitų tyrėjų pateikto PVL dažnio skirtumas galėjo atsirasti todėl, kad I ir II stadijos PVL (pagal L. de Vries, 1992) Lietuvoje yra diagnozuojama retai. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas taip pat retai atliekamas šiai ligai diagnozuoti.

Šiuo amžiaus tarpsniu su CNS pokyčiais labiausiai siejosi virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos. Tyrimo duomenimis, virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $>13$  pg/ml didelių CNS pokyčių (ir PVL) reliatyviąją riziką didino net 9,9 (95 proc. PI 2,6–37,9) karto. Literatūroje virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų kritinės

vertės dažniausiai siejamos su PVL, o ne kitų neuroskopinių pokyčių prognoze. A. R. Goepfert su kolegomis nurodo, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $\geq 107,7$  pg/ml prognozuoja PVL [21]. Tokiais atvejais PVL galimybė didėjo 30 kartų (GS 30,3, 95 proc. PI 4,5-203,6). B. H. Yoon su kolegomis prognozuoja PVL, kai virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $\geq 400$  pg/ml. Tokiu atveju PVL galimybė didėja šešis kartus. Mūsų tyrime naujagimiams, kuriems buvo PVL, reikšmingai skyrėsi ir virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijos, tačiau tiek virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$ , tiek IL-6 koncentracijų kritinės vertės prognozuojant PVL buvo nereikšmingos ( $p>0,05$ ) galbūt dėl mažo atvejų skaičiaus.

Nauja mūsų darbe buvo tai, kad ankstyvojo ir vėlyvojo adaptacijos laikotarpių neurosonoskopinių radinių ir naujagimių nervų sistemos būklės vertinimams palyginti tarp grupių įvedėme kaitos balus. Kiekvienam kaitos variantui priskyrimė atitinkamą balą. Apskaičiavome, kad VUAS pažeistiems naujagimiams galimybė, kad neuroskopinių radinių kaitos balas bus 10 ir mažiau, didėja 5,7 karto. Toks įvykio kaitos balų įvedimas pagerina įvykio prognozės galimybes. Panašių skaičiavimų medicinos literatūra nepateikia, ši mūsų sukurta metodika panaudota pirmą kartą.

Pastarųjų metų tyrimai nurodo perinatalinės infekcijos ir NNR sąsajas [199–207]. Savo tyrime nustatėme VUAS ir NNR ryšį. NNR buvo diagnozuota 24 proc. išgyvenusių naujagimių. Literatūroje nurodoma, kad NNR dažnis mažesniems nei 37-ųjų nėštumo savaitių naujagimiams yra 20 proc. [292], mažesniems nei 34-ųjų nėštumo savaitių – 56 proc. [293]. Kiti šaltiniai nurodo, kad mažesnių nei 32-iejų nėštumo savaitių naujagimiams NNR dažnis yra nuo 19 proc. iki 60 proc. [199, 294]. Taigi, mūsų tyrimo metu nustatytas NNR dažnis nėra labai didelis, palyginti su literatūroje nurodomu. 2006 m. lietuvių autorių paskelbto 256 neišnešiotų naujagimių (iki 37 savaičių) retrospektyviojo tyrimo duomenimis, NNR dažnis buvo 17 proc., 1/3 tiriamųjų buvo diagnozuota sunki NNR. Publikacijoje taip pat nurodoma, kad naujagimio motinos infekcija ir naujagimių sepsis buvo dažnesni NNR grupės naujagimiams ( $p<0,05$ ) [294]. Mūsų tyrime sunki NNR sudarė 46 proc. visų NNR. Vadinas, daugėja naujagimių, kuriems diagnozuojama sunki NNR. Tyrimo metu VUAS grupės naujagimiams NNR buvo diagnozuota dažniau

( $p=0,031$ ), tačiau šioje grupėje naujagimių gestacijos amžius buvo mažesnis. Vidutinio laipsnio – II–III stadijos – NNR reikšmingai dažniau buvo diagnozuota VUAS grupės naujagimiams ( $p=0,009$ ), kas rodytų, kad VUAS ir NNR yra susiję.

Literatūroje nurodoma, kad neišnešiotumas, mažas naujagimio gimimo svoris ir gydymas deguonimi yra pagrindiniai NNR rizikos veiksniai [196]. Naujausiose apžvalgose šis teiginys patikslinamas: neišnešiotumas kartu su prouždegiminiais komponentais (chorioamnionitu, naujagimių SUAS) didina NNR atsiradimo riziką [207]. Mūsų tyrimo duomenimis, naujagimiams, kuriems buvo diagnozuota vidutinė ar sunki NNR, reikšmingai skyrėsi virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijos, palyginti su naujagimiais, kuriems tinklainės pokyčių nebuvo arba diagnozuota nedidelio laipsnio NNR. Įvertinę naujagimio gestacijos amžių, nustatėme, kad vidutinio ar sunkaus laipsnio NNR atsiradimo rizika didėja 3,0 (95 proc. PI 1,3–7,1), kai IL-6 >13 pg/ml, t. y. viršijus mūsų tyrime nustatytą virkštelės kraujo IL-6 kritinę vertę. Esant virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijai >114,6 pg/ml, tos pačios gestacijos naujagimiams II–III / III–IV stadijų NNR rizika didėja labiau – 7 (95 proc. PI 2,9–16,6) kartus. Be to nustatėme, kad virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  prognozuoja ir NNR progresavimą. Taigi, prognozuojant vidutinę ar sunkią NNR ir NNR progresavimą, daugiau informacijos suteiktų virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijų matavimas.

Panašių publikuotų tyrimų nėra daug, o rezultatai gana įvairūs. 2009 m. O. Damanas su kolegomis paskelbė savo tyrimo rezultatus, kur teigiama, kad chorioamnionitas didino NNR atsiradimo galimybę 1,8 (95 proc. PI 0,3–9,3) karto mažesniems nei 29-ių nėštumo savaitių naujagimiams ir didino NNR progresavimo galimybę 3,2 (95 proc. PI 0,8–14) karto [199]. Tačiau šio tyrimo metu citokinai nebuvo tiriami. B. G. Sood ir bendraautorių 2010 m. paskelbto daugiacentrio 20-ies citokinų įvairiais naujagimystės laikotarpiais tyrimo rezultatuose nurodoma, kad pirmos paros naujagimių IL-6 koncentracijos ir NNR yra nesusijusios [206]. Tyrime bTNF- $\alpha$  (veiksnių, įtraukto į VUAS patogenezę) ir NNR ryšys taip pat nenustatytas, o VEGF koncentracijos šiame tyrime apskritai nebuvo tiriamos. Citokinų įtaka NNR progresavimui taip pat nebuvo vertinama.

Vertinga mūsų tyrime yra tai, kad nustatėme virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  ir NNR ryšį. Tuo įrodėme, kad NNR ir vaisiaus uždegiminis atsakas yra susiję. Šios sąsajos paaiškintų tai, kodėl, skiriant omega-3 polinesočiųjų riebalų rūgščių, kurios mažina TNF- $\alpha$  kiekį audiniuose, tinklainėje mažėja avaskulinės zonos dydis [205]. Literatūroje taip pat nurodoma, kad tinklainę, kuri yra neurogeninės kilmės, lokaliai gali paveikti įvairūs neurotrofiniu, angiogeniniu ir uždegiminiu poveikiu pasižymintys veiksniai, pavyzdžiui, TNF- $\alpha$ , kuris yra ypač neurotoksiškas. Tyrime įrodėme ir tai, kad uždegimo žymens bTNF- $\alpha$  nustatymas virkštelės kraujyje yra svarbus prognozuojant NNR progresavimą. Literatūroje aptikome duomenų, kurie nurodo TNF- $\alpha$  ir diabetinės retinopatijos ryšį [296]. Tyrimų, skelbiančių būtent virkštelės kraujo TNF- $\alpha$  ir NNR ryšį, nepavyko rasti. Mūsų pateikiami virkštelės kraujo ir bTNF- $\alpha$  NNR sąsajų duomenys yra pirmieji.

Mokslinėje literatūroje nurodomos VUAS ir naujagimių mirties sąsajos [117]. Nustatyta, kad esant chorioamnionitui naujagimių sunkūs hemodinamikos sutrikimai, kurie gali sukelti šoką ir mirtį, tiesiogiai siejasi su padidėjusiomis virkštelės kraujo IL-6 koncentracijomis [136]. Mūsų tyrimo duomenimis, visi devyni mirę naujagimiai buvo VUAS grupės. Mirusių ir išgyvenusių naujagimių reikšmingai skyrėsi ne tik virkštelės kraujo IL-6, bet ir bTNF- $\alpha$  koncentracijos ( $p < 0,001$ ). Nustatyta, kad virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija  $> 365$  pg/ml, o IL-6 koncentracija  $> 12,7$  pg/ml prognozuoja naujagimio mirtį ( $p < 0,001$ ). Tokiu atveju naujagimio mirties reliatyvioji rizika didėja atitinkamai 58,2 (95 proc. PI 10,7–316,9) ir 22,8 (95 proc. PI 2,8–188,4) karto. Verta pažymėti, kad esant virkštelės kraujo IL-6 koncentracijai  $> 12,7$  pg/ml reliatyvioji rizika naujagimiui mirti buvo didesnė, nei išgyventi ir turėti didelių pokyčių smegenyse, kas rodytų, kad sunkiausios formos VUAS atvejų mūsų tyrimo metu buvo gana daug. Literatūros duomenys teigia, kad ankstyvas naujagimių sepsis bei naujagimių SUAS ir virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos yra susiję [21], tačiau tie patys autoriai nurodo, kad mirusių ir išgyvenusių naujagimių virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos reikšmingai nesiskyrė. M. M. Lahra su bendraautoriais retrospektyviajame tyrime, kurio metu ištyrė 2076 neišnešiotus naujagimius, gimusius iki 34-os nėštumo savaitės, nustatė, kad vaisiaus uždegiminė reakcija

mažino naujagimių mirties dažnį ( $p < 0,05$ ) ir tai buvo siejama su rečiau pasireiškusiu naujagimių KSS [297]. V. Ramasway su kolegomis apibendrino 110 publikacijų, kuriose nurodomas uždegimo biologinių žymenų ir naujagimių baigčių ryšys. Apžvalgoje nurodoma, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos ir mirtis naujagimystės laikotarpiu yra susijusios [298]. Tai įrodė ir mūsų tyrimas.

**VUAS ir kūdikių iki 6 mėnesių KA raida.** Paskelbtų tyrimų, kuriuose nurodomos VUAS ir neišnešiotų naujagimių raidos iki 1 metų KA sąsajos, nėra daug. Vienuose tyrimuose virkštelės kraujo citokinai nebuvo tiriami, kituose uždegimo žymenys buvo tiriami naujagimio motinai ar naujagimiui pirmomis gyvenimo dienomis, todėl tyrimų rezultatų interpretacija kiek skiriasi. Kūdikių raida buvo vertinta taip pat pagal gana skirtingas raidos vertinimo metodikas. Mūsų tyrime buvo vertinami šio amžiaus tarpsnio kūdikių antropometriniai duomenys ir psichomotorinė raida.

Nors VUAS grupės tiriamųjų gestacijos amžius buvo mažesnis, paaiškėjo, kad 6 mėnesių KA abiejų lyginamųjų grupių kūdikių antropometriniai rodmenys reikšmingai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Antropometrinių rodmenų pokyčiai iki 6 mėn. KA buvo reikšmingai didesni VUAS grupės kūdikių, kas rodo, kad šios grupės kūdikiai augo sparčiau. Ištyrėme šio amžiaus laikotarpio kūdikių antropometrinių rodmenų ir virkštelės kraujo citokinų tarpusavio ryšį, kuris parodė, kad yra atvirkštinis, nors ir netvirtas ( $r < 0,3$ ,  $p < 0,05$ ) virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijos ir 6 mėn. KA kūdikio svorio tarpusavio ryšys. Taip pat buvo nustatyta įdomi, nors ir netvirta ( $r < 0,3$ ,  $p < 0,05$ ), bet reikšminga virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos ir 6 mėn. KA kūdikio galvos apimties koreliacija. Vieni tyrėjai nurodo, kad chorioamnionitas ir vaikų iki 2 metų KA antropometriniai rodmenys yra nesusiję [299], tačiau yra tyrimų, kurie teigia, kad vaikų, kurių kraujo serume po gimimo buvo nustatytos padidėjusios IL-6 koncentracijos, 1 metų KA svoris, ūgis ir galvos apimtis buvo mažesni [300]. Mūsų tyrime virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir kūdikių 6 mėn. KA antropometrinių rodmenų tarpusavio ryšys nepatvirtintas.

Mes nustatėme, kad VUAS grupės kūdikiams blogiau vystėsi judėjimo funkcijos, taip pat šioje grupėje atsiliko socialinė tiriamųjų raida. Lygindami

abiejų grupių bendrąjį raidos amžių, reikšmingo grupių skirtumo nenustatėme ( $p=0,093$ ). Ištyrėme kūdikių atskirų funkcinų sričių ir visų tirtų virkštelės kraujo citokinių tarpusavio ryšį, kuris parodė, kad yra atvirkštinis, nors ir netvirtas virkštelės kraujo IL-6 koncentracijų ir 6 mėn. KA kūdikio ropojimo, griebimo bei suvokimo raidos bei bTNF- $\alpha$  koncentracijų ir šio amžiaus kūdikių ropojimo raidos tarpusavio ryšys. Tačiau mūsų išmatuotos virkštelės kraujo IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinės vertės prognozuojant raidos sutrikimus šiuo amžiaus tarpsniu buvo nereikšmingos ( $p>0,05$ ). Todėl galima teigti, kad citokinai IL-6 ir bTNF- $\alpha$  virkštelės kraujyje neprognozuoja 22–34-ą nėštumo savaitę gimusių naujagimių raidos sutrikimų 6 mėnesių KA.

Paskutiniojo dešimtmečio publikuotuose tyrimuose daug diskutuojama apie infekcijos vaidmenį nervų sistemos raidos sutrikimų patogenezei [9, 24, 25, 123, 301]. Pateikti duomenys rodo, kad antenatalinė uždegiminė reakcija ir kai kurios nervų ir psichikos ligos bei protinis atsilikimas augant yra susiję [218–226]. Duomenys apie antenatalinės infekcijos ir 6 mėnesių KA kūdikių raidos ryšį įvairiuose publikuotuose tyrimuose pateikiami skirtingi. R. Mitendorf su bendraautorais savo tyrime nustatė, kad vaisiaus acidemija gimimo momentu neturėjo įtakos blogesniai psichomotorinės raidos įvertinimui 18 mėnesių amžiaus vaikams, todėl tyrimo metu buvo padaryta prielaida, kad sutrikusį vaiko psichomotorinį vystymąsi lemia kiti veiksniai [302]. Kitose publikacijose nurodoma, kad vaisiaus uždegiminė reakcija didino sulėtėjusios raidos galimybę 2 metų amžiaus vaikams [303] ir kad padidėjusios IL-6 koncentracijos naujagimio kraujo serume po gimimo ir sutrikęs pažintinių bei psichomotorinių funkcijų vystymasis 2 metų amžiaus vaikams yra susiję [300]. J. Liu su kolegomis nustatė virkštelės kraujo uždegiminių citokinių IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  ir prastesnio psichomotorinio 6 mėnesių amžiaus kūdikių vystymosi ryšį [304]. Tačiau S. C. Deksteris su kolegomis ryšio tarp chorioamnionito ir blogesnio vaiko neurologinės raidos įvertinimo 7 mėnesių KA nenustatė. Šio tyrimo metu virkštelės kraujo citokinai nebuvo tiriama [305]. Kiti autoriai taip pat nenurodo ryšio tarp blogesnio nervų sistemos vystymosi 6 mėnesių KA vaikams ir chorioamnionito [299]. Gali būti, kad 6 mėn. KA yra tas vaiko amžius, kai raidos



sutrikimo požymiai dar nėra pakankamai akivaizdūs. Šį teiginį patvirtintų ir tai, kad mūsų tyrime abiejų lyginamųjų grupių tiriamųjų bendrasis psichomotorinės raidos amžius šiuo amžiaus tarpsniu nesiskyrė.

**VUAS ir 12 mėn. KA kūdikių raida.** Tyrime buvo nustatyta, kad VUAS grupės 12 mėnesių KA tiriamųjų svorio, ūgio ir galvos apimties vidurkiai išliko mažesni nei kontrolinės, tačiau reikšmingo skirtumo tarp lyginamųjų grupių nebuvo ( $p > 0,05$ ). Antropometrinių rodmenų pokyčiai 6–12 mėn. KA laikotarpiu taip pat tarp nesiskyrė ir tai rodo, kad šiuo laikotarpiu abiejų grupių kūdikių augimo intensyvumas buvo panašus. Vieni autoriai taip pat nenurodo antropometrinių rodmenų skirtumo kūdikiams, kurių motinoms buvo diagnozuotas histologinis chorioamnionitas [299], tačiau kitų autorių duomenimis, IL-6 koncentracijos kraujo serume iš karto po gimimo ir mažesnis svoris, ūgis ir galvos apimtis 1 metų KA kūdikiams buvo susiję [300, 306]. 2011 m. A. Levitonas su kolegomis paskelbė savo tyrimo rezultatus, kuriuose nurodoma, kad padidėję uždegimo žymenų kiekiai iš karto po gimimo, įskaitant ir IL-6, yra susiję su mikrocefalija 2 metų amžiuje [307]. Mūsų tyrimo tąsa galbūt taip pat galėtų šį teiginį patvirtinti.

Įdomu yra tai, kad mes nustatėme nors ir netvirtą, bet reikšmingą ( $r < 0,3$ ,  $p < 0,05$ ) virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos ir 12 mėn. KA kūdikio galvos apimties tarpusavio ryšį. Šis ryšys buvo rastas ir 6 mėn. KA. Tačiau virkštelės kraujo aVEGF koncentracijų ir naujagimio gimimo svorio, ūgio ir galvos apimties koreliacijų nebuvo, nors VUAS grupėje gimė daugiau hipotrofiškų naujagimių. Literatūros duomenimis, uždegiminio atsako metu monocituose skatinama VEGF gamyba [27], kuris atlieka pagrindinį vaidmenį vystantis kraujagyslėms. Taip pat teigiama, kad disbalansas tarp proangiogeninių ir antiangiogeninių veiksnių yra labai svarbus vaisiaus IUAS atvejais [213, 214]. Kituose publikuotuose tyrimuose nurodoma, kad vaikai, kurių svoris ir galvos apimtis gimus buvo per maži, 2 metų amžiuje vystėsi blogiau nei tie vaikai, kurių gimimo svoris ir galvos apimtis gimus buvo normalūs [308]. Treti autoriai nurodo, kad vaikų, kurių gimimo svoris buvo per mažas, 1 metų KA ūgis ir galvos apimtis buvo mažesni nei kitų, nors psichomotorinis vystymasis šiuo amžiaus tarpsniu reikšmingai nesiskyrė [309].

Taigi, literatūros duomenys pateikiami gana skirtingi. Remdamiesi mūsų tyrimu, galime teigti, kad virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos ir neišnešiotų naujagimio galvos apimtis iki 1 metų KA yra susiję.

Tyrimų, kurių metu ieškota virkštelės kraujo VEGF koncentracijų ir 1 metų kūdikių psichomotorinės raidos sąsajų, yra mažai. T. Kaukola su kolegomis ištyrė 1 metų amžiaus kūdikius, kurie gimė iki 32-os nėštumo savaitės, esant placentos funkcijos nepakankamumui, ir nustatė, kad tokių vaikų raida buvo sulėtėjusi [310]. Tyrimo metu buvo tiriamos virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos, tačiau šio veiksnio ir sulėtėjusios vaikų raidos koreliacijos nerasta. Mes nustatėme virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos ir 12 mėn. KA kūdikių psichosocialinės raidos tarpusavio ryšį. Mažėjant virkštelės kraujo aVEGF koncentracijai, kūdikių suvokimo, kalbėjimo, kalbos supratimo ir socialinės raidos amžius buvo mažesnis. Šis tarpusavio ryšys nebuvo nustatytas 6 mėn. KA, todėl manome, kad ateities tyrimuose būtų tikslinga paanalizuoti virkštelės kraujo aVEGF koncentracijų ir vyresnio amžiaus vaikų raidos tarpusavio ryšius, tuo labiau kad 1 metų KA kūdikių psichosocialinės raidos prognozei nustatyta virkštelės kraujo aVEGF koncentracijos kritinė vertė buvo arti reikšmingumo ribos ( $p=0,062$ ).

12 mėnesių KA VUAS grupės kūdikių raida buvo blogesnė nei kontrolinės grupės. 12 mėn. KA VUAS grupėje kūdikių, kurių judesių raida atsiliko, buvo daugiau nei 6 mėn. KA. 12 mėn. KA buvo nustatytas reikšmingas skirtumas tarp lyginamųjų grupių net pagal šešias funkcinės raidos sritis. Regresinės analizės būdu nustatėme, kad virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $\geq 11$  pg/ml didino judesių raidos atsilikimo reliatyviąją riziką 3,8 (95 proc. PI 2,0–7,2) karto, o psichosocialinės raidos atsilikimą  $\geq 2$  mėn. – 2,8 (95 proc. PI 1,5–5,0) karto. Tuo įrodėme, kad VUAS ir 12 mėn. KA kūdikių psichomotorinio vystymosi atsilikimas yra susiję.

Tyrimė nustatėme, kad 6 mėn. KA kūdikių bendrojo psichomotorinės raidos amžiaus skirtumas tarp grupių nebuvo pakankamai reikšmingas ( $p=0,093$ ), tačiau 12 mėn. KA kūdikių bendrojo raidos amžiaus skirtumas tarp lyginamųjų grupių tapo reikšmingas ( $p<0,01$ ). Vadinasi, vaikui augant, su VUAS susiję psichomotorinės raidos atsilikimo požymiai stiprėja.

Mūsų tyrimo duomenimis, šiuo amžiaus tarpsniu kūdikių raida reikšmingai koreliavo ne tik su virkštelės kraujo IL-6, bet ir bTNF- $\alpha$  koncentracijomis. Virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracijos koreliavo su kūdikių suvokimo ir socialinės srities raida, ir tai rodytų, kad VUAS gali turėti įtakos ne tik judesių, bet psichosocialinių įgūdžių vystymuisi. I. Hansen-Pupp su kolegomis nustatė, kad padidėjusios virkštelės kraujo TNF- $\alpha$  koncentracijos didino psichomotorinio vystymosi atsilikimo galimybę 3,3 (95 proc. PI 1,1–10,2) karto 2 metų KA vaikams, kurie gimė vidutiniškai 27-ą savaitę. Tyrime taip pat buvo nustatyta, kad padidėjusios virkštelės kraujo IL-6 koncentracijos psichomotorinės raidos sutrikimo galimybę didino nedaug – 1,7 (95 proc. PI 1,0–2,9) karto [72]. D. R. Hardingas nurodo, kad didėjančios IL-6 koncentracijos vyresnių nei 7 parų neišnešiotų naujagimių kraujo serume neturėjo įtakos pažintinių funkcijų vystymuisi 1 ir 2 metų KA. Tyrimo metu virkštelės kraujo citokinai nebuvo tiriami [311]. Kai kurie kiti tyrėjai vis dėlto atranda uždegiminių citokinų ir blogesnės neišnešiotą naujagimio psichomotorinės raidos sąsajų [312].

Mes nustatėme virkštelės kraujo citokinų IL-6 ir TNF- $\alpha$  kritines vertes prognozuojant kūdikiui raidos sutrikimą 12 mėn. KA. R. Mitendorfo ir kolegų duomenimis, virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $\geq 10$  pg/ml prognozuoja psichomotorinės raidos sutrikimą 18 mėnesių kūdikiams, esant tyrimo jautrumui 0,46, o specifiškumui – 0,53 [123]. Mūsų tyrime nustatyta virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė  $> 13$  pg/ml reikšmingai prognozavo psichomotorinės raidos sutrikimą 12 mėn. KA, esant tyrimo jautrumui 0,4 proc., o specifiškumui – 0,80 (RR 3,0; 95 proc. PI 1,8–5,1). Virkštelės kraujo IL-6 koncentracija  $> 13$  pg/ml reikšmingai prognozuoja ir psichosocialinės raidos atsilikimą  $\geq 2$  mėn., esant panašioms tyrimo jautrumui ir specifiškumui (RR 2,9; 95 proc. PI 1,6–5,4). Mūsų nustatyta reliatyvioji rizika prognozuojant šiuos raidos sutrikimus, kai virkštelės kraujo bTNF- $\alpha$  koncentracija  $> 66$  pg/ml, taip pat buvo reikšminga ( $p < 0,05$ ).

Įdomu tai, kad prognozuojant judesių raidos atsilikimą, nustatyta virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė buvo tik 6,2 pg/ml – žemesnė už VUAS apibrėžtą kritinę ribą –  $\geq 11$  pg/ml. Vadinasi, uždegimo nulemtas judesių raidos atsilikimas gali būti susijęs ir su mažesniu nei literatūroje įvardijamu vaisiaus uždegiminiu atsaku.

Literatūroje VUAS apibūdinanti virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė –  $\geq 11$  pg/ml – buvo įvardyta prieš 12 metų publikuotame tyrime, kurio imtis buvo nedidelė (n=157) [10]. Gali būti, kad mūsų nustatyta virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė  $>6,2$  pg/ml tiksliau prognozuoja šio amžiaus kūdikių judesių raidos sutrikimus. Literatūroje virkštelės kraujo citokinių IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kritinės vertės daugiausia minimos prognozuojant PVL ir su šia liga susijusį cerebrinį paralyžių [9, 21, 24, 25] arba psichomotorinį atsilikimą apskritai [123]. Tyrimų, kuriuose būtų nustatytos virkštelės kraujo citokinių vertės prognozuojant būtent judesių raidos atsilikimą 1 metų KA kūdikiams, neaptikome. Literatūroje taip pat neradome duomenų, kad būtų nurodomos virkštelės kraujo TNF- $\alpha$  kritinės vertės, susijusios su psichosocialinio vystymosi atsilikimo prognoze.

Atlikę mokslinį klinikinį tyrimą nustatėme, kad padidėjusios virkštelės kraujo citokinių IL-6 ir TNF- $\alpha$  koncentracijos atspindi vaisiuje vykstančius uždegiminius imunologinius procesus, kurie vėliau stipriai veikia neišnešiotą naujagimio sveikatą ir tolesnį vystymąsi.

Apibendrinami mūsų tyrimo reikšmę prognozuojant 22–34-ą nėštumo savaitę gimusių naujagimių sveikatą iki 12 mėn. KA, galime teigti, kad virkštelės kraujo citokinių IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų tyrimais galima prognozuoti neišnešiotam naujagimiui sunkų KSS po gimimo, sunkius CNS pokyčius ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiu, NNR ir naujagimio mirtį bei 12 mėn. KA psichomotorinės raidos atsilikimą. Įdiegus virkštelės kraujo citokinių tyrimus į kasdienę praktiką, klinacistams atsivertų naujos galimybės išsiaiškinti kai kurių neišnešiotą naujagimio sveikatos sutrikimų priežastis, būtų galima imtis VUAS sukeltų komplikacijų profilaktikos ir gydymo, tuo labiau kad sukurti sintetiniai uždegiminių citokinių veiklą blokuojantys vaistai jau yra bandomi atliekant tyrimus su gyvūnais.

## 11. TYRIMO IŠVADOS

1. Nepriklausomi nėščiosios rizikos veiksniai vaisiaus uždegiminio atsako sindromui išsivystyti yra: nėštumo trukmė 30 savaičių ir mažesnė; kūno temperatūra prieš gimdymą 37 °C ir daugiau; histologiškai patvirtintas chorioamnionitas (su funizitu ar be jo) ar deciduitas; endometritas po gimdymo.
2. Naujagimiams, kuriems įtartas vaisiaus uždegiminio atsako sindromas (virkštelės kraujo IL-6  $\geq 11$  pg/ml), naujagimystės laikotarpiu didėja sunkaus naujagimių kvėpavimo sutrikimų sindromo, sunkaus centrinės nervų sistemos pažeidimo, vidutinės ir sunkios neišnešiotų naujagimių retinopatijos, mirties ir psichomotorinio vystymosi atsilikimo 12 mėn. koreguotame amžiuje reliatyvioji rizika.
3. Nustatytas virkštelės kraujo citokinų IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų bei sunkaus naujagimių kvėpavimo sutrikimų sindromo, sunkaus centrinės nervų sistemos pažeidimo, vidutinės / sunkios neišnešiotų naujagimių retinopatijos, naujagimių mirties bei 6 ir 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių psichomotorinės raidos atsilikimo tarpusavio ryšys. Virkštelės kraujo aVEGF koncentracijas, 6 ir 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių galvos apimtį, 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių psichosocialinę raidą taip pat siejo tarpusavio ryšys.
4. Tyrime nustatytos virkštelės kraujo citokinų kritinės vertės, reikšmingos numatant neišnešiotą naujagimio sveikatos ir psichomotorinės raidos iki 12 mėn. koreguoto amžiaus prognozę.

## 12. PRAKTINĖ TYRIMO REIKŠMĖ

### 12.1 Darbo rezultatų praktinė reikšmė

Ištyrę virkštelės kraujo citokininų koncentracijas ir išanalizavę 22–34-ą nėštumo savaitę gimusių naujagimių sveikatą ankstyvuojų ir vėlyvuojų adaptacijos laikotarpiais bei psichomotorinę raidą 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje bei jų motinų sveikatos rodmenis, nustatėme, kad:

- VUAS galima įtarti ir numatyti grėsmingas komplikacijas naujagimiui, įvertinus nėščiosios rizikos veiksnius. Įvykus pirmalaikiam gimdymui, kai nėštumas yra 30 savaičių ir mažesnis, būtų tikslinga įvertinti moters kūno temperatūros pokyčius iki gimdymo, atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, nustatyti kraujo CRB koncentraciją ir ištirti placentą. Histologiškai patvirtintas funizitas būtų rimtas signalas įtarti VUAS. Laikotarpiu po gimdymo tikslinga moterį stebėti dėl endometrito.
- Virkštelės kraujo citokininų koncentracijų tyrimas yra tinkamas ir informatyvus metodas prognozuojant neišnešiotą naujagimio sveikatą po gimimo ir baigtį bei psichomotorinę raidą 12 mėnesių koreguotame amžiuje. Šiai prognozei būtų tikslinga ištirti virkštelės kraujo citokininų IL-6 ir bTNF- $\alpha$ . koncentracijas.
- Dažniausia tyrimo metu nustatyta virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė prognozuojant sunkius naujagimio sveikatos pokyčius ir psichomotorinės raidos atsilikimą 12 mėn. koreguotame amžiuje buvo  $>13$  pg/ml. Prognozuojant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikiui judesių raidos atsilikimą nustatyta virkštelės kraujo IL-6 kritinė vertė buvo  $>6,2$  pg/ml, t. y. mažesnė už VUAS apibrėžime nurodomą IL-6 kritinę vertę  $\geq 11$  pg/ml. Mūsų nustatytų virkštelės kraujo IL-6 kritinių verčių prognozinė vertė buvo didesnė, nei literatūroje nurodomos virkštelės kraujo IL-6 kritinės vertės  $\geq 11$  pg/ml.

## **12.2 Neišnešiotų naujagimių virkštelės kraujo citokinų tyrimų rekomendacijos**

Rizikos naujagimių atrankai tikslinga būtų nustatyti citokinų IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijas virkštelės kraujyje ir įvertinti naujagimio sveikatos sutrikimų riziką remiantis 46 lentele. Sudarius tikslinę rizikos naujagimių grupę, būtų galima planuoti kryptingą gydymą iš karto po gimimo ir numatyti reikiamų specialistų dalyvavimą vertinant ir koreguojant vaiko raidą ateityje.

46 lentelė. Virkštelės kraujo citokinų IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijos ir naujagimių sveikatos sutrikimų reliatyvioji rizika

Virkštelės kraujo citokino kritinė vertė pg/ml	Naujagimio sveikatos sutrikimo RR								
	KSS > 4 balų pagal Silverman'ą	$\geq$ III° ISK	Dideli CNS pokyčiai 36-37 PA sav.	II-III / III-IV st. NNR	NNR progresavimas iki III-IV st.	Mirtis	12 mėn. KA bent vienas psichomotorinės raidos atsilikimas $\geq$ 2 mėn	12 mėn. KA judesių raidos atsilikimas $\geq$ 2 mėn.	12 mėn. KA psichosocialinės raidos atsilikimas $\geq$ 2 mėn.
<b>IL-6 &gt; 6,2</b>								<b>4</b>	
<b>IL-6 &gt;13</b>		<b>10</b>	<b>10</b>	<b>3</b>		<b>22</b>	<b>3</b>		<b>3</b>
<b>IL-6 &gt; 15</b>	<b>5.2</b>								
<b>bTNF-<math>\alpha</math> &gt;66</b>							<b>2.6</b>		<b>2.3</b>
<b>bTNF-<math>\alpha</math> &gt;105,4</b>	<b>8.4</b>								
<b>bTNF-<math>\alpha</math> &gt;114,6</b>									
<b>bTNF-<math>\alpha</math> &gt;114,6</b>		<b>44</b>		<b>7</b>	<b>3</b>				
<b>bTNF-<math>\alpha</math> &gt;365</b>						<b>58</b>			

RR – reliatyvioji rizika (atsižvelgiant į gestacijos amžių); KSS – kvėpavimo sutrikimų sindromas; ISK – intraskilvelinės kraujosruvos; CNS – centrinė nervų sistema; NNR – neišnešiotų naujagimių retinopatija; KA – koreguotas amžius; PA – postkonceptinis amžius



### 13. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Higienos institutas, VU MF, VUVL Neonatologijos centras. Gimimų medicininiai 2009 metų duomenys. Vilnius, 2010.
2. Haugen OH, Nepstad L, Standal OA, Elgen I, Markestad T. Visual function in 6 to 7 year-old children born extremely preterm: population-based study. *Acta Ophthalmol* 2010 Nov 2.
3. Kwinta P, Pietrzyk JJ. Preterm birth and respiratory disease in later life. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4(5): 593-604. Review.
4. Volpe JJ. The Encephalopathy of Prematurity – Brain Injury and Impaired Brain Development Inextricably Intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16(4): 167-78. Review.
5. Fiore E. Taking action against prematurity *Contemp Obstet Gynecol* 2003; 2: 92-104.
6. Pararas MV, Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(9): 562-9.
7. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL, et al. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 213-8.
8. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:773-9.
9. Yoon BH, Romero R, Park JS et al. Fetal exposure to intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of tree years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675-81.
10. Gomez R, Romero R, Ghezzi F. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 94-202.
11. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(3): 861-73.

12. Maleckienė L., Nadišauskienė R., Bergstöm S. Infekcijos įtaka antenataliniam vaisiaus žuvimui. *Medicina* 1997; 33 (1 priedas): 48-52.
13. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 514.
14. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzi F, Berry SM, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 18-25.
15. Munsha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Jonson B, Allen J, Herbert WNP. Maternal serum interleukin-6 concentration in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 966-9.
16. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Adefunmi HM, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 636-43.
17. Bartkevičienė D, Drašutienė GS. Prognozinė citokinų reikšmė akušerijoje. *Sveikatos mokslai* 2006; 5: 471-5.
18. Balu RB., Savitz DA., Ananth CV, Hartmann KE, Miller WC, Thorp JM et al. Bacterial vaginosis and vaginal fluid defensins during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1267-71.
19. Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC, Mercer B, Iams J et al. The Preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 483-8.
20. Witt A, Berger A, Guber CJ, et al. IL-8 concentrations in maternal serum amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. *J Perinat Med* 2005; 33: 22-6.

21. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, et al. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1375-81.
22. Tasci J, Dibaz B, Uzmez Omal B, et al. The valve cord blood interleukin-6 levels for predicty chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128 (1-2): 34-9.
23. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999; 46: 566-75.
24. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JK, Syn HC. Interleukin-6 concentration in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1430-40.
25. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res* 2004; 56(6): 960-6.
26. Ay I, Francis JW, Brown RH Jr. VEGF increases blood-brain barrier permeability to Evans blue dye and tetanus toxin fragment C but not adeno-associated virus in ALS mice. *Brain Res* 2008; 1234: 198-205.
27. Sugishita J, Shimizu T, Yao A, Kinugawa K, et al. Lipopolysaccharide augments expression and secretion of vascular endothelial growth factor in rat ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268(2): 657-62.
28. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 204-11.
29. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 181: 773-9.

30. Janer J, Andersson S, Haglud C, Kozikoski R, Lassus P. Placental growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human lung development. *Pediatrics* 2008; 122(2): 340-6.
31. Speer C. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2009; 95: 353-61.
32. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatology* 2003; 8(6): 469-73.
33. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmology* 2009; 24(2): 77-81.
34. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology* 2008; 246(10): 1467-75.
35. Villegas-Becerill E, Gonzalez-Fesvander E, Perula-Torres L, Gollardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity [ROP]. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006; 81(11): 641-6.
36. Pich C, Agostini H, Buschbeck C, Krüger M, Schulte-Möntig J, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie 2 levels in plasma of premature infants : relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmology* 2008; 92 (5): 689-93.
37. Bartkevičienė D, Šilkūnas M, Drąsutienė GS, Dumalakienė I, Ališauskas J, Zakarevičienė J. Bakterinė vaginozė, makšties-gimdos kaklelio citokinai ir priešlaikinis gimdymas. *Medicinos teorija ir praktika* 2006; 12(2): 109-13.
38. Šilkūnas M, Bartkevičienė D, Drąsutienė GS, Dumalakienė I, Ališauskas J, Mečėjus G. Bakterinė vaginozė, intrauterininė infekcija ir vaisiaus kraujotakos ypatumai. *Medicinos teorija ir praktika* 2006; 12(3): 229-37.
39. Šilkūnas M, Bartkevičienė D, Drąsutienė GS. Makšties ir gimdos kaklelio išskyrų citokinų sąsaja su gimdos ir vaisiaus kraujotaka. *Sveikatos mokslai* 2006; 6: 487-95.

40. Henson PM. Dampening inflammation. *Nat Immunol* 2005; 6: 1179-81.
41. Janeway C, Travers P, Walport M, et al. eds. *Immunobiology*. 6th ed. New York: Garland Science Publishing; 2005: 37-102.
42. Salamonsen LA, Lathbury LJ. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update* 2000; 6:16-27.
43. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki- Tovi S, Pineles B L, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3): 652-83.
44. Digiulio DB, Romero R, Kuzanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS, Gotsch F, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64(1): 38-57.
45. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord plasma interleukin-6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1124-9.
46. Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1130-36.
47. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1173-85.
48. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21: 597-602.
49. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-5.
50. Romero R, Espinoza J, Gocalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, et al. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 317-26.

51. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim GJ, Kim MR, Kuivaniemi H, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1346-55.
52. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. Basic concepts in immunology. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, et al, eds. *Immunobiology the Immune System in Health and Disease*. 5 th ed. New York: Garland Publishing; 2001: 1-34.
53. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-24.
54. King AE, Critchley HO, Kelly RW. Innate immune defences in the human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 116.
55. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 161:431-4.
56. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, et al. Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4978-83.
57. Lee DC, Romero R, Kim CJ, Chaiworapongsa T, Tarka AL, Lee J, et. al. Surfactant protein-A as an anti-inflammatory component in the amnion: implications for human pregnancy. *J Immunol* 2010; 184(11): 6479-91.
58. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect* 2002; 4:319-24.
59. Hargreaves DC, Medzhitov R. Innate sensors of microbial infection. *J Clin Immunol* 2005; 25: 503-10.
60. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. Cellular and Molecular Immunology. Fourth edition. W. B. Saunders Company, 2000.
61. Pate M, Damarla V, Chi DS, Negi S, Krishnaswamy G. Endothelial cell biology: role in the inflammatory response. *Adv Clin Chem*. 2010; 52: 109-30. Review.

62. Mitchell M.D., Trautman M.S., Dudley D.J. Immunoendocrinology of preterm labour and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7(3): 553-75.
63. Adomaitienė D., Janulevičiūtė N., Kazakevičius R., Vaičiuvėnas V. *Klinikinės imunologijos įvadas*. Kaunas: Šviesa, 2001.
64. Abbas A.K., Lichtman A.H. *Cellular and Molecular Immunology*. 5-th edition. W.B.Saunders Company, 2003.
65. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
66. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 63-72.
67. Takala A, Nupponen I, et al. Markers of inflammation in sepsis. *Ann Med* 2002; 34 (7-8): 614-23.
68. Rosenzweig HL, Minami M, Lessov NS, Coste SC, Stevens SL, Henshall DC, Meller R, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Endotoxin preconditioning protects against the cytotoxic effects of TNFalpha after stroke: a novel role for TNFalpha in LPS-ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1663-74.
69. Pang Y, Campbell L, Zheng B, Fan L, Cal Z, Rhodes P. Lipopolysaccharide-activated microglia induce death of oligodendrocyte progenitor cells and impede their development. *Neuroscience* 2010; 166(2): 464-75.
70. Lin CY, Chang YC, Wang ST, Lee TY, Lin CF, Huang CC. Altered inflammatory responses in preterm children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 2010; 68(2): 204-12.
71. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006; 355: 685-94.
72. Hansen-Pupp I, Hallin AL, Hellström-Westas L, Cilio C, et. al. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 183-8.

73. R. Romero, C. Avila, U. Santhanaum and P.B. Sehgal, et al. Amniotic fluid IL-6 in preterm labour: association with infection. *J Clin Invest* 85. 1990; 5: 1392-1400.
74. Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, Korakaki E, Bassios A, et al. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(7): 632-8.
75. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, et al. Interleukin 1 receptor antagonist and interleukin 6 for early diagnosis of neonatal sepsis two days before clinical manifestation. *Lancet* 1998; 352: 1271-7.
76. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 117-23.
77. Romero R, Manogue KR, Mitchell MD, Wu YK, Oyarzun E, Hobbins JC, et al. Infection and labor. IV. Cachectin tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 336-41.
78. Romero R, Yoon B, Mazor M, Gomez R, Gonzales R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 839-51.
79. Wilkinson-Berka JL. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. *Cur Pharm Des* 2004; 10: 3331-48.
80. Hiratsuka S, Kataoka Y, Nakao K, Nakamura K, Morikawa S, Tanaka S et al. Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) is involved in guidance of VEGF receptor-positive cells to the anterior portion of early embryos. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 355-63.
81. Shibuya M, Claesson Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312: 549-60.



82. Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 2010; 79(5): 425-36.
83. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 204-11.
84. Speer C. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2009; 95: 353-61.
85. Janer J, Andersson S, Haglund C, Kozikoski R, Lassus P. Placental growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human lung development. *Pediatrics* 2008;122(2): 340-6.
86. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2): 77-81.
87. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(10):1467-75.
88. Pich C, Agostini H, Buschbeck C, Krüger M, Schulte-Möntig J, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie 2 levels in plasma of premature infants : relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 (5): 689-93.
89. Weber SC, Rheinlaender C, Sarioglu N, Peiser C, et al. The expression of VEGF and its receptors in the human ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008; 64(4): 340-5.
90. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(1): 3-13.
91. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, Sifakis S et. Al. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1205: 118-22.
92. Simhan HN , Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL, et al. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 213-8.

93. Oh KJ, Lee KA, Sohn YK, Park CW, Hong JS, Romero R, Yoon BH. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3): 211.e1-8.
94. Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiological causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *AM J Obstet Gynecol* 1991; 165: 955-61.
95. Wenstrom KD, Andrews WW, Bowles NE, Towbin JA, Hauth JC, et al. Intrauterine viral infection at the time of second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(3): 420-4.
96. Burguete T, Rabreau M, Fontanges-Darriet M, Roset E, Hager HD, Koppel A, et al. evidence for infection of the human embryo with adeno-associated virus in pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2396-401.
97. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol* 2010; 23(7): 1000-11.
98. Gardella C, Riley DE, Hitti J, Agnew K, Krieger JN, Eschenbach D. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor. *Am J Perinatol* 2004; 21(6): 319-23.
99. Grigsby PL, Novy MJ, Waldorf KM, Sadowsky DW, Gravett MG. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod Sci* 2010; 17(1): 85-94.
100. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27: 5-20.
101. Goldenberg RL, Andrews WW, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: Granulocyte colony-stimulating factor and spontaneous preterm birth. *AM J Obstet Gynecol* 2000; 182: 625-30.

102. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1117-23.
103. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor-[alpha] in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1159-62.
104. Watari M, Watari H, DiSanto ME, et al. Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. *Am J Pathol* 1999; 154: 1755-62.
105. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, et al. Fetal plasma MMP concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1125-30.
106. Phillips DJ. Propaning of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long term effects of the fetal environment? *J Intern Med* 2007; 261(5): 453-60.
107. Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol* 2000; 164: 5721-8.
108. Terrone DA, Rinehart BK, Granger JP, Barrilleaux PS, Martin Jr. JN, Bennett WA. Interleukin-10 administration and bacterial endotoxin- induced preterm birth in a rat model. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 476-80.
109. Haddad R, Tromp G, Kuivaniemi H, Chaiworapongsa T, Kim YM, Romero R. Spontaneous labor at term is characterized by a genomic signature of acute inflammation in the chorioamniotic membranes but not in the systemic circulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(6): S138.
110. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603-6.
111. Berry SM, Romero R, Gomez R, et al. Premature parturition is characterized by in utero activation of the fetal immune system. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1315-20.

112. Thompson PJ, Greenough A, Davies E, et al. Fetal C-reactive protein. *Early Hum Dev* 1993; 32: 81-5.
113. Sarzotti M, Robbins DS, Hoffman PM. Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science*. 1996; 271: 1726-28.
114. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: Is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 553-8.
115. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$ ), neonatal brain white matter lesions and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
116. Shim SS, Romero R, Hang JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, Yoon BH. Clinical significance of intraamniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1339.
117. Mwanyumba F, Inion I, Gaillard P, et al. Placental inflammation and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 164-170.
118. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
119. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.
120. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 514.
121. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003; 20: 124.

122. Gerber S, Vardhana S, Meagher-Villemure, et al. Association between fetal interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and unexplained fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1472–7.
123. Mittendorf R., Montag AJ, MacMillan W et al. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1438-46.
124. Gomez R, Berry S, Yoon BH, et al. The hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome [Abstract 725]. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 202.
125. Ferber A, Minior VK, Bornstein E, et al. Fetal “nonreassuring statu” is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1427-9.
126. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, et al. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:153-9.
127. Kuban JD, Allred EN, Leviton A. Thymus involution and cerebral white matter damage in extremely low gestational age neonates. *Biol Neonate* 2006; 90: 252-7.
128. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1107–14.
129. Nathanielsz PW, Berghorn KA, Derks JB, et al. Life before birth: effects of cortisol on future cardiovascular and metabolic function. *Acta Paediatr* 2003; 92: 766–72.
130. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, et al. Adult hypertension and kidney disease. The role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47: 502-8.
131. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology* 2006; 49: 506-14.

132. Yoon BH, Kim YA, Romero R, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 784-8.
133. Bacchetta J, Harambat J, Guy B, Putet G, Cochat P, Dubourg L. Long term renal outcome of children born preterm: a regular follow-up is needed. *Arch Pediatr [Abstract]* 2009; 16(1): 42-8.
134. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 146–157.
135. Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6: 500-508.
136. Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res* 2002; 51: 310–16.
137. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res* 2006; 59: 478-83.
138. Bry K, Lappalainen U, Hallman M. Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2992–9.
139. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorionamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-15.
140. Cassel GH, Waites KB, Crouse DT, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet* 1988; 11: 240-5.
141. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver S SP, Carlo WA, Hauth JC. The Alabama preterm birth study: umbilical cord

- blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 43.e1-43.e5.
142. Romero R, Garite TJ. Twenty percent of very preterm neonates (23-32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital mycoplasmas. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 1-3.
  143. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klebermass K, et al. Perinatal morbidity and morbidity comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal treatment. Arch Gynecol Obstet 2001; 265: 113-8.
  144. Speer CP. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol 2006; 26: 57-62.
  145. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177: 825–30.
  146. Yoon BH, Romero R, Shim JY, et al. “Atypical” chronic lung disease of the newborn is linked to fetal systemic inflammation. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 129.
  147. Cheah FC, Winterbourn CC, Darlow BA, et. al. Nuclear factor- $\kappa$ B activation in pulmonary leukocytes from infants with hyaline membrane disease: association with chorioamnionitis and *Ureaplasma urealyticum* colonization. Pediatr Res 2005; 57: 616-23.
  148. Chetty A, Cao GJ, Manzo N, Nielsen HC, Waxman A. The role of IL-6 and IL-11 in hyperoxic injury in developing lung. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 297-304.
  149. Paananen R, Husa A-K, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2009; 154: 39-43.
  150. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. Biol Neonate 2005; 88: 228-236.

151. Altiook O, Ysumatsu R, Bingol-Karakoc G. Imbalance between cysteine proteases and inhibitors in a baboon model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 318-26.
152. Chetty A, Cao GJ, Severgnini M, Simon A, Warburton R, Nielsen HC. Role of matrix metalloprotease-9 (MMP-9) in hyperoxic injury in developing lung. *Am J Physiol* 2008; 29: 584-92.
153. Lukkarinen H, Hogmalm A, Lappalainen U, Bry K. Matrix metalloprotease-9 deficiency worsens lung injury in a model of bronchopulmonary dysplasia *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41(1): 59-68.
154. Jaarsma A, Braaksma MA, Geven WB, van Oeveren W, Oetomo SB. Activation of the inflammatory reaction within minutes after birth in ventilated preterm lambs with neonatal respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004; 86: 1-5.
155. Wirbelauer J, Speer CP. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborn with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2009; 29(2): 18-22.
156. Sitaru AG, Holzhauer S, Singer D, Oberfell A, Walter U, Speer CP. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets* 2005; 16: 203-10.
157. Ichiba H, Saito M, Yamano T. Amniotic fluid transforming growth factor- $\beta_1$  and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2009; 96: 156-61.
158. Kunzmann S, Seher A, Kramer BW, Schenk R, et al. Connective tissue growth factor does not affect transforming growth factor- $\beta_1$ -induced Smad3 phosphorylation and T-lymphocyte proliferation. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 147: 152-60.
159. Lassus P, Heikkila P, Andersson LC, von Boguslawski K, Andersson S. Lower concentration of pulmonary hepatocyte growth factor is associated with more severe lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 143: 199-202.



160. Thomas W, Seidenspinner S, Kawczynska-Leda N, Kramer BW, Chmielnicka-Kopaczyk M, et al. Systemic fetal inflammation and reduced concentrations of macrophage migration inhibitory factor in airways of extremely premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 64: e1-e4.
161. Eastman NJ, De Leon M. The ethiology of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 950-8.
162. Lin CY, Chang YC, Wang ST, Lee TY, Lin CF, Huang CC. Altered inflammatory responses in preterm children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 2010; 68(2): 204-12.
163. Dammann O, Leviton A. Perinatal brain damage causation. *Dev Neurosci* 2007; 29: 280–8.
164. Dammann O. Persistent neuro-inflammation in cerebral palsy: a therapeutic window of opportunity? *Acta Paediatr* 2007; 96: 6-7.
165. Johnston MV, Ishida A, Ishida WN, Matsushita HB, Nishimura A, Tsuji M. Plasticity and injury in the developing brain. *Brain & Develop* 2009; 31: 1-10.
166. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 146–150.
167. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Green JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003; 290: 2677-84.
168. Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, et al. Severe umbilical cord inflammation—a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2004; 77: 77-87.
169. Mehta R, Nanjundaswamy S, Shen-Schwarz S, et al. Neonatal morbidity and placental pathology. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 25-28.
170. Mac Lennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-9.

171. Dammann O, Leviton A. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in the preterm infant. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:190–201.
172. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 99-104.
173. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, et al. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 406-11.
174. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurology* 2009; 8: 110-24.
175. Kadhim H, Tabarki B, De Prez C, et al. Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy? *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 105: 209-16.
176. Bueter W, Dammann O, Leviton A. Endoplasmic reticulum stress, inflammation, and perinatal brain damage. *Pediatr Res* 2009; 66(5): 487-94.
177. Chao CC, Hu S, Ehrlich L, et al. Interleukin-1 and TNF- $\alpha$  synergistically mediate neurotoxicity: involvement of nitric oxide and of NMDA receptors. *Brain Behav Immun* 1995; 9: 355-67.
178. Liao SL, Chen GJ. Differential effects of cytokines and redox potential on glutamate in rat cortical glial cultures. *Neurosci Lett* 2001; 299: 113-6.
179. Coumans AB, Garnier J, Supcun S, Jensen A, Berger R, Hasaart FH. Nitric oxide and fetal organ blood flow during normoxia and hypoxemia in endotoxin treated fetal sheep. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 145-55.
180. Tan S, Peebles D, Edwards D. Infection, inflammation, and perinatal brain injury. In: Peebles D, Myatt L, eds. *Inflammation in Pregnancy*. Abingdon, Oxon, UK: Informa Healthcare 2006: 187–201.
181. Hagberg H, Gilliaud E, Bona E, et al. Enhanced expression of IL-1 and IL-6 mRNA and bioactive protein after hypoxia ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 1999; 40: 603-9.

182. Kaukola T, Satyaraj E, Patel DD, et al. Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum. *Ann Neurol* 2004; 55: 186–94.
183. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, et al. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 494–9.
184. Hoffmann I, Bueter W, Zscheppang K, Brinkhaus MJ, Liese A, Riemke S, Dörk T, Dammann O, Dammann CE. Neuregulin-1, the fetal endothelium, and brain damage in preterm newborns. *Brain Behav Immun* 2010; 24(5): 784-91.
185. Gagliardi L, Bellù R, Zanini R, Dammann O; Network Neonatale Lombardo Study Group. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in the preterm infant: a complex relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(6): 582-90.
186. Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 46–50.
187. O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KC, Paneth N, Leviton A; ELGAN study Investigators. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. *Early Hum Dev* 2009; 85(11): 719-25.
188. Fysiological corporation. Bayley Scales of infant development. 2 nd ed. Orlando (FL):Harcourt Brace;1993.
189. Santos RS, Araújo AP, Porto MA. Early diagnosis of abnormal development of preterm newborns: assessment instruments. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(4): 289-99.
190. Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50(4): 254-66.
191. Hellbruegge T, Lajosi F, Menara D, Schamberger R, Rautenstrauch T. Miuncheno funkcinė raidos diagnostika /Pirmieji gyvenimo metai. Vilnius, 2001.

192. Halpern MD, Khailova L, Molla Hosseini D, Arganbright, KM, Reynolds CA. Decreased development of necrotizing enterocolitis in IL-18 deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294(1): 20-6.
193. Rath PC, Aggarwal BB. TNF-induced signaling in apoptosis. *J Clin Immunol* 1999; 19: 350-64.
194. Halpern MD, Clark JA, et al. Reduction of experimental necrotizing enterocolitis with anti-TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 757-64.
195. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, et al. Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2003; 53: 426-33.
196. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 696-700.
197. McCollm JR, Fleck BW. Retinopathy of prematurity: causation. *Semin Neonatol* 2001; 6: 453-60.
198. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992; 326: 1050-6.
199. Dammann O, Brinkhaus M-J, Bartels DB, Dördelmann M, Dressler F, Kerk J, Dörk T, Dammann CE. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009; 85: 325-9.
200. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133-40.
201. Cooke RW, Drury JA, Mountford R, Clark D. Genetic polymorphisms and the retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1712-5.
202. Mittal M, Dhanyreddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101: 654-7.

203. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125: e736-40.
204. Dammann O. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 975-7.
205. Connor KM, Sangiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007; 13: 868-73.
206. Sood BG, Madan A, Saha S, Schendel D, Thorsen P, Skogstrand K, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2010; 67: 394-400.
207. Chen M, Citil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann CE, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2010; 99(2): 125-32.
208. Bartha JL, Comino-Delgado R. Lymphocyte subpopulations in intrauterine growth retardation in women with or without previous pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 23-7.
209. Digiulio DB, Gervasi M, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med* 2010; 38(5): 495-502.
210. Digiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med* 2010; 38(5): 503-13.
211. Holcberg G, Huleihel M, Sapir O, Kats M, et al. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by IUGR human placentae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 69-72.
212. Bartha JL, Romero-Carmona R, Comino-Dalgado R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(12): 1099-102.

213. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(1): 9-23.
214. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, Gotsch F, Mittal P, Kim SKA decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(6): 550.e1-10.
215. Bose C.L., Van Marter L., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., et al. Fetal growth restriction is followed by an increased risk of chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009; 124(3): 450-8.
216. Dashash M, Pravica V, Hutchinson IV, Barson AJ, Drucker DB. Association of sudden infant death syndrome with VEGF and IL-6 gene polymorphism. *Hum Immunol* 2006;67:627-33.
217. Schaub B, Tantisira KG, Gibbons FK et al. Fetal cord blood aspects of heightened immune response. *J Clin Immunol* 2005; 25(4): 329-37.
218. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997; 159: 2994-9.
219. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann NY Acad Sci* 2001; 933: 222-34.
220. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 429-33.
221. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Serotonin, acetylcholine, and histamine. In: Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC (eds). *Molecular Neuropharmacology, A Foundation for Clinical Neuroscience*. McGraw-Hill: New York 2001; 191-211.

222. Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, et al. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163(5): 927-9.
223. Ponzio NM, Servatius R, Beck K, Marzouk A, Kreider T. Cytokine levels during pregnancy influence immunological profiles and neurobehavioral patterns of the offspring. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 118-28.
224. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007; 120: 1183–215.
225. Buehler MR. A proposed mechanism for autism: an aberrant neuroimmune response manifested as a psychiatric disorder. *Med Hypotheses* 2011; 76(6): 863-70.
226. Kuban KCK, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2009; 154: 535–40.
227. Gomez R, Romero R, Nien JK, Medina L, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(2): 167-73.
228. Arad J, Bromiker R. Developmental assesment prematurely born children exposed to antenatal corticosteroids [Review]. *IMAJ* 2003; 5: 659-61.
229. Gravett MG, Sadowsky D, Witkin M, et al. Immunomodulators plus antibiotics to prevent preterm delivery in experimental intra-amniotic infection (IAI). *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 56.
230. Leroux P, Hennebert C, Catteau J, Legros H, Hennebert O, et al. Neuroprotective effects vary across nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a mouse of developing excitotoxic brain injury. *Neuroscience* 2010; 167(3): 716-23.
231. Terrone DA, Rinehart BK, Granger JP, et al. Interleukin-10 administration and bacterial endotoxin-induced preterm birth in a rat model. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 476–80.

232. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Macrophage migration inhibitory factor in patients with preterm parturition and microbial invasion of the amniotic cavity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18: 405–16.
233. Chang EY, Zhang J, Sullivan S, Newman R, Singh I. N-acetyl-cysteine attenuates the maternal and fetal proinflammatory response to intrauterine LPS injection in an animal model for preterm birth and brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(5): 732-40.
234. Wang X, Svedin P, Nie C, et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide- sensitized hypoxic-ischemic brain injury. *Ann Neurol*. 2007; 61: 263–71.
235. Kaur C, Sivakumar V, Ling EA. Melatonin protects periventricular white matter from damage due to hypoxia. *J Pineal Res* 2010; 48(3): 185-93.
236. Yesilizmak DC, Kumral A, Baskin H, Erqur BU, Aykan S, et al. Activated protein C reduces endotoxin-induced white matter injury in the developing rat brain. *Brain Res* 2007; 1164: 14-23.
237. Mc Pherson RJ, Juul SE. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection. *Int J Dev Neurosci* 2008; 26(1): 103-11.
238. Xiong T, Qu Y, Mu D, Ferriero D. Erythropoietin for neonatal brain injury: opportunity and challenge. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29(6): 583-91.
239. Neubauer AP, Voss W, Wachtendorf M, Jungmann T. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. *Ann Neurol* 2010; 67(5): 657-66.
240. Angert RM, Pilon AL, Chester D, Davis JM. CC10 reduces inflammation in meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr Res* 2007; 62(6): 684-8.
241. Wolfson MR, Funanage VL, Kirwin SM, Pilon AM, et al. Recombinant human Clara cell secretory protein treatment increases lung mRNA expression of surfactant proteins and vascular endothelial growth factor in a premature lamb model of respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol* 2008; 25(10): 637-45.



242. Ballard HO, Bernard P, Qualls J, Eversan W, Shook LA. Azithromycin protects against hyperoxic lung injury in neonatal rats. *J Investig Med* 2007; 55(6): 299-305.
243. Hartel C, Puzik A, Gopel W, Temming P, Bucsky P, Schulz C. Immunomodulatory effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in neonatal cord blood cells. *Neonatology* 2007; 91(1): 54-60.
244. Fogal B, McClaskey C, Yan C, Yan H, Rivkees SA. Diazoxide promotes oligodendrocyte precursor cell proliferation and myelination. *PLoS One* 2010; 5(5): e10906.
245. Webber DJ, van Blitterswijk M, Chandran S. Neuroprotective effect of oligodendrocyte precursor cell transplantation in a long-term model of periventricular leukomalacia. *Am J Pathol* 2009; 175(6): 2332-42.
246. He YQ, Chen HJ, Qian LH, Chen GY. Cerebral pathological evaluation following neural stem cells intraventricular transplantation in neonatal rats with periventricular leukomalacia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2008; 10(3): 362-6. Abstract.
247. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Casey PH, Moore WM. Growth in weight, recumbent length, and head circumference for preterm low-birthweight infants during the first three years of life using gestation-adjusted ages. *Early Hum Dev* 1997; 47: 305-25.
248. Tutkuvienė J. Vaikų augimo ir brendimo vertinimas. (Evaluation of growth and development of children). Vilnius: Meralas 1995; 8-49.
249. Chiaffarino F, Parazzini F, De Besi P, Lavezzari M. Risk factors for bacterial vaginosis *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117(2): 222-226.
250. Gargano JW, Holzman C, Senagore P, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard MD, Rahbar MH, Chung H. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2008; 79(1):100-10.
251. Cauci S. Vaginal Immunity in Bacterial Vaginosis. *Curr Infect Dis Rep*, 2004; 6(6): 450-6.

252. Veleminsky M, Tosner J. Relationship of vaginal microflora to PROM, pPROM and the risk of early-onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(2): 205-21.
253. Vigneswaran R, Aitchison SJ, McDonald HM, Khong TY, Hiller JE. Cerebral palsy and placental infection: a case-cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004; 4: 1-7.
254. Perni SC, Vardhana S, Tuttle SL, Kalish RB, Chasen ST, Witkin SS. Fetal interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism, intra-amniotic interleukin-1 $\beta$  levels, and history of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1318-23.
255. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Blaha LD, Pop RB. C-reactive protein, marker for evaluation of systemic inflammatory response in preeclampsia. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008; 112(4): 1019-25.
256. Guven MA, Coscun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy*. 2009; 28(2): 190-200.
257. Perni SC, Vardhana S, Tuttle SL, Kalish RB, Chasen ST, Witkin SS. Fetal interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism, intra-amniotic interleukin-1 $\beta$  levels, and history of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1318-23.
258. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 1314-19.
259. Morris M, Nicoll A, Simms I, Wilson J, Catchpole M. Bacterial vaginosis: a public health review. *BJOG* 2001; 108(5): 439-50.
260. Kim SK, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, et al. Evidence of changes in the immunophenotype and metabolic characteristics (intracellular reactive oxygen radicals) of fetal, but not maternal, monocytes and granulocytes in the fetal inflammatory response syndrome. *J Perinat Med* 2009; 37: 543-52.

261. Tran SH, Cheng YW, Kaimal AJ, et al. Length of rupture of membranes in the setting of premature rupture of membranes at term and infectious maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(6): 700.e1-5.
262. Yoon BH, Kim YA, Romero R, Kim JC, park KH, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 784-8.
263. Lee SE, Romero R, Lee SM, Yoon BH. Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes. Lee SE, Romero R, Lee SM, Yoon BH. *J Perinat Med* 2010; 38(1): 39-44.
264. Crane JMG, Armson A, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA. Risk scoring, fetal fibronectin and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 517-22.
265. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Moriyama A, Murata Y, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod* 2000; 15(10): 2234-40.
266. Newman DE, Paamoni-Keeren O, Press F, Wiznizer A, Mazor M, et al. Neonatal outcome in preterm deliveries between 23 and 27 weeks' gestation with and without preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(1): 7-11. *Obstet Gynecol* 2009; 114(1): 29-37.
267. Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 612-8.
268. Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2009; 114(1): 29-37.
269. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Jorgen Platz-Christensen J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1006-10.

270. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 17;3:CD004735. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140(6): 672-4.
271. Holcroft CJ, Askin FB, Patra A, Allen MC, Blakemore KJ, Graham EM. Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(6): 2010-5.
272. Locatelli A, Incerti M, Ghidini A, Greco M, Villa E, Paterlini G. Factors associated with umbilical artery acidemia in term infants with low Apgar scores at 5 min. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(2): 146-50.
273. Gjerris AC, Staer-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(1): 16-20.
274. Berkowitz RL, Kontor RD, Beck GJ, Warschaw JB. The relationships between rupture of membranes and the respiratory distress syndrome: an update and plan management. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 503-8.
275. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(1): 13–16.
276. Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(3): 218-25.
277. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr* 2010; 156(1): 10-15.e1.
278. Bose CI, Damman CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F455-61.

279. Marrit TA, Demming DD, Boyntan BR. The “new” bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(6): 345-57.
280. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353-60.
281. Van Marter LJ, Damman O, Allred EN, et al. Choriomnionitis, mechanical ventilation and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140: 171-6.
282. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2002; 52: 713-9.
283. Kaukola T, Tuimala J, Herva R, Kingsmore S, Hallman M. Cord immunoproteins as predictors of respiratory outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1): 100 e 1-8.
284. Ryan R, Ahmed Q, Lakshminrusimha S. Inflammatory mediators in the immunology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 174-90.
285. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U, Schlegel K, Heinze J, Heinzmann A. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers* 2010; 29(1): 1-9.
286. De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144(6): 815-20.
287. Lee SY, Ng DK, Fung GP, Chow CB, Shek CC, Tang PM, et al. Chorioamnionitis with or without funisitis increases the risk of hypotension in very low birthweight infants on the first postnatal day but not later. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: 346–8.
288. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr* 2008; 75(2): 157-63.

289. Zuppa AA, Calabrese V, D'Andrea V, Fracchiolla A, Scorrano A, Orchi C, et al. Evaluation of C reactive protein and others immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis. *Minerva Pediatr* 2007; 59(3): 267-74.
290. Kowalik K, Czeszyńska MB, Celewicz Z. Evaluation of diagnostic usefulness of the cord blood TNF-alpha levels as a marker of early onset neonatal infection. *Ginekol Pol* 2003; 74(6): 439-45.
291. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. The timing of neonatal brain damage. *Biol Neonate* 2006; 90(3): 145-55.
292. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity 1989–1997. *Pediatrics* 1999; 104: e26.
293. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2006; 10: 449–53.
294. Rodriguez-Hurtado FJ, Canizares JM. Screening for retinopathy of prematurity. Our experience about limits of birth weight, post-conceptual age and other risk factors. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 275–9.
295. Drazdienė N, Bagdonienė R, Vezbergienė N, Sliesoraitienė V, Sliesoraitytė I. Multifactorial risk environment for retinopathy of prematurity. *Acta Medica Lituanica* 2006; 13(3): 141-6.
296. Mysliwiec M, Balcerska A, Zorena K, Mysliwska J, Lipowski P, Raczynska K. The role of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 141–146
297. Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 147-51.
298. Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Formos Med Assoc Pediatr Neurol* 2009; 40(3): 215-26.

299. Mu SC, Lin CH, Chen YL, Ma HJ, Lee JS, Lin MI, et al. Impact on neonatal outcome and anthropometric growth in very low birth weight infants with histological chorioamnionitis. 2008; 107(4): 304-10.
300. Lodha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. *Acta Paediatr* 2010; 99(3): 338-43.
301. Berger A, Witt A, Haiden N, Kaider A, Klebermasz K, Fuiko R, et al. Intrauterine infection with *Ureaplasma* species is associated with adverse neuromotor outcome at 1 and 2 years adjusted age in preterm infants. *J Perinat Med* 2009; 37 (1): 72–8.
302. Mittendorf R, Won SY, Gianopoulos JG, Pryde PG, Roizen N. Relationships between umbilical cord arterial blood pH levels at delivery and Bayley Psychomotor Development Index scores in early childhood. *J Perinat Med* 2008; 36(4): 335-40.
303. Clark EA, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Sorokin Y, Peaceman A. Association of fetal inflammation and coagulation pathway gene polymorphisms with neurodevelopmental delay at age 2 years. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(1): 83.e1-83.e10.
304. Liu J, Feng ZC. Increased umbilical cord plasma interleukin-1 beta levels was correlated with adverse outcomes of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2010; 56(3): 178-82.
305. Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):172-7.
306. Lotha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. *Acta Paediatr* 2010; 99(3): 338-43.
307. Leviton A, Kuban KC, Alfred EN, Fichorova RN, O'Shea TM; for the ELGAN study investigators. Early postnatal blood concentrations of inflammation-related roteins and microcephaly two years later in infants born before the 28<sup>th</sup> post-menstrual week. *Early Hum Dev* 2011; 87(5): 325-30.

308. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(1): 44-50.
309. Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, et al. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2010; 99(10): 1498-503.
310. Kaukola T, Räsänen J, Herva R, Patel DD, Hallman M. Suboptimal neurodevelopment in very preterm infants is related to fetal cardiovascular compromise in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(2): 414-20.
311. Harding DR, Dhamrait S, Whitelaw A, Humphries SE, Marlow N, Montgomery HE. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? *Pediatrics* 2004; 114(4): 941-7.
312. Lin CY, Chang YC, Wang ST, Lee TY, Lin CF, Huang CC. Altered inflammatory responses in preterm children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 2010; 68(2): 204-12.



## 14. MOKSLINĖS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

### Publikacijos

1. I. Pilypienė, N. Drazdienė, I. Dumalakienė, N. Vezbergienė, D. Bartkevičienė, M. Šilkūnas. Priešlaikinis gimdymas ir vaisiaus uždegiminio atsako sindromas (apžvalga). *Medicinos teorija ir praktika* 2008; 14(1): 8-17.
2. I. Pilypienė, N. Drazdienė, I. Dumalakienė, N. Vezbergienė, D. Bartkevičienė, M. Šilkūnas. Vaisiaus uždegiminio atsako sindromo įtaka neišnešioti naujagimio psichomotorinei raidai atskirais kūdikystės laikotarpiais. *Sveikatos mokslai* 2011; 21(1): 3860-68.
3. I. Pilypienė, N. Drazdienė, I. Dumalakienė, N. Vezbergienė, D. Bartkevičienė, M. Šilkūnas. Vaisiaus uždegiminis atsakas ir pokyčiai placentoje. *Sveikatos mokslai* 2011; 21(6): 121-130.
4. I. Pilypienė, N. Drazdienė, I. Dumalakienė, N. Vezbergienė, D. Bartkevičienė, V. Drejerienė. Uždegimo žymenų vertė prognozuojant neišnešioti naujagimio raidą 1 metų koreguotame amžiuje. *Medicinos teorija ir praktika* 2011;17(4):437-44.

### Pranešimai

1. Neonatologijos asociacijos konferencija „Naujagimių infekcija“: Vaisiaus uždegiminio atsako sindromas (Vilnius 2007).
2. 9-asis Lietuvos akušerių ginekologų suvažiavimas: 1. Uždegimo žymenų reikšmė ankstyvajai neišnešioti naujagimio adaptacijai; 2. Uždegimo žymenų reikšmė vėlyvajai neišnešioti naujagimio adaptacijai (Kaunas, 2010, stendiniai pranešimai).
3. 1-asis Baltijos šalių pediatrių kongresas: 1. Fetal Inflammatory Response Syndrome and Rethinopathy of Prematurity; 2. Fetal Inflammation and Later Adaptation of Premature Infant (Vilnius, 2011, stendiniai pranešimai).

## 15. PRIEDAI

### ANKETA

#### Tyrimo „Priešlaikinis gimdymas ir uždegiminio atsako vaisiaus sindromas. Uždegimo žymenų reikšmė prognozuojant ankstyvus ir vėlyvus neišnešioti naujagimio sveikatos sutrikimus“

Anketos Nr. \_\_\_\_\_.

Data: \_\_\_\_\_ metai \_\_ mėnuo \_\_ diena

#### BENDRI DUOMENYS

1. Gimdyvės amžius: \_\_\_\_\_ m., gimimo metai: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ d.
2. Gyvenamoji vieta: 1) miestas; 2) kaimas; 3) gyvenvietė; 4) be nuolatinės gyvenamosios vietos
3. Kraujo grupė: 1) O; 2) A; 3) B; 4) AB; 5) Rh faktorius: a) D teigiamas, b) D neigiamas
4. Svoris iki nėštumo: \_\_\_\_\_ kg
5. Ūgis: \_\_\_\_\_ cm
6. KMI \_\_\_\_\_
7. Svoris prieš gimdymą: \_\_\_\_\_ kg
8. Svorio prieaugis per nėštumą: \_\_\_\_\_ kg

#### AKUŠERINĖ ANAMNEZĖ

1. Kelintas nėštumas: \_\_\_\_\_
2. Kelintas gimdymas: \_\_\_\_\_
3. Gestacijos savaitės \_\_\_\_\_
4. Kelintą nėštumo savaitę pirmą kartą apsilankėte Moterų konsultacijoje? \_\_\_\_\_ sav.
5. Kiek kartų apsilankėte Moterų konsultacijoje? \_\_\_\_\_
6. Ar gydytas nevaisingumas? 1) taip 2) ne.
7. Ar pastojote savaime? 1) taip 2) ne.
8. Ar saugojotės nuo nepageidaujamo nėštumo per paskutiniuosius metus? \_\_\_\_\_
9. Kokiomis ligomis esate sirgusi? 1) arterinė hipertenzija 2) širdies yda: \_\_\_\_\_; 3) vegetodistonija 4) kojų venų varikozė 5) bronchinė astma 6) gastritas 7) 12-ės žarnos opaligė 8) tulžies pūslės akmenligė 9) inkstų akmenligė 10) mažakraujystė 11) trumparegystė 12) alerginis rinitas 13) reumatoidinis artritas 14) difuzinė struma 15) epilepsija 16) oligofrenija 17) psoriazė 18) kiaušidžių cista 19) gimdos kaklelio pseudoerozija (žaiždelė) 20) endometriozė 21) gimdos miomos 22) vienragė gimda 23) dviragė gimda 24) gimdos pertvara 25) gimdos priedų uždegimas 26) gimdos uždegimas 27) kitos. \_\_\_\_\_
10. Kokiomis ligomis sirgote per šį nėštumą? 1) plaučių uždegimas 2) bronchitas 3) rinitas 4) tonzilitas 5) faringitas 6) otitas 7) gripas 8) meningitas 9) periodontitas 10) inkstų uždegimas 11) šlapimo pūslės uždegimas; 12) asimptominė bakteriurija 13a) lėtinė toksoplazmozė 13b) ūmi toksoplazmozė 14) virusinis hepatitas 15) citomegalija 16) sifilis 17) mažakraujystė 18) lūpų pūslelinė 19) sinusitas 20) skiepai nuo gripo 21) limfadenitas 22) furunkuliozė 24) 12-ės žarnos opaligė 25) niežai 26) kt \_\_\_\_\_; kurią nėštumo savaitę? \_\_\_\_\_ sav.
11. AKS nėštumo pradžioje \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg
12. Įprastinis AKS nėštumo metu \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg
13. Ar buvo AKS kilimas nėštumo metu?: 1) taip; 2) ne; 3) neaišku
14. Ar ankstesnių nėštumų metu buvo nėštumo sukelta hipertenzija ir (ar) vaisiaus augimo sulėtėjimas?: 1) taip; 2) ne; 3) nežinoma
15. Kurios iš šių ginekologinių ligų Jums buvo nustatytos šio nėštumo metu? 1) makšties grybelis; 2) kolpitas; 3) trichomonozė; 4) bakterinė vaginozė; 5) chlamidiozė; 6) gonorėja; nėštumo \_\_\_\_\_ sav.

16. Kraujavimas iš gimdos šio nėštumo metu?: 1) taip 2) ne; nėštumo \_\_\_\_\_ sav.
17. Ar buvo pakilusī temperatūra šio nėštumo metu virš 38 °C?: 1) taip 2) ne; nėštumo \_\_\_\_\_ sav.
18. Kiek dienų buvo pakilusī temperatūra virš 37,5° C? \_\_\_\_\_ d.
19. Apibūdinkite savo bendrą sveikatą balais (nuo 1 iki 10 balų): \_\_\_\_\_
20. Medikamentinis gydymas nėštumo metu:

Nėštumo laikas	Medikamentinis gydymas

### IŠSILAVINIMAS, DARBO POBŪDIS IR SĄLYGOS

1. Koks Jūsų išsilavinimas? 1) pradinis; 2) nebaigtas vidurinis; 3) spec. vidurinis ir vidurinis; 4) nebaigtas aukštasis; 5) aukštasis
2. Koks Jūsų konkretus užsiėmimas? \_\_\_\_\_
3. Su kokiais fizikiniais veiksniais susidūrėte darbe (nėštumo metu)?   1) visą žmogaus kūną veikiančia vibracija; 2) intensyviu triukšmu iki 6 val. per dieną; 3) intensyviu triukšmu daugiau kaip 6 val. per dieną; 4) dulketą aplinka; 5) garai; 6) karštos patalpos; 7) šaltos patalpos; 8) drėgnos patalpos; 9) jonizuojančioji spinduliuotė; 10) kita \_\_\_\_\_
4. Su kokiais psichofiziologiniais veiksniais susidūrėte darbe (nėštumo metu)?   1) sunkus fizinis darbas; 2) kilnojate krovinius, sunkesnius kaip 10 kg; 3) liemens palenkimas keliant krovinį; 4) darbas, reikalaujantis dėmesio; \_\_\_\_\_ valandų per dieną;    5) darbas su kompiuteriu; \_\_\_\_\_ val.; 6) emocinė įtampa darbe; 7) darbas pamainomis \_\_\_\_\_ val.; 8) dažnos komandiruotės; kiek kartų per mėnesį? \_\_\_\_\_; 9) naktinis darbas; 10) stovimas darbas; \_\_\_\_\_ val.; 11) tolimas vaikščiojimas (daugiau kaip 5 km per dieną)
5. Su kokiais biologiniais veiksniais susiduriate darbe? 1) bakterijos ir panašūs organizmai; 2) baltyminiai preparatai ir natūralūs organizmo komponentai; 3) nesusiduriu visai
6. Įvertinkite savo gyvenimo sąlygas: 1) geros 2) patenkinamos 3) nepatenkinamos
7. Įvertinkite savo buitines sąlygas (labai geros – 10 balų, labai blogos – 0 balų): \_\_\_\_\_
8. Ar dažnai trūksta lėšų buities reikmėms? 1) dažnai 2) retkarčiais 3) niekada
9. Ar dažnai jaučiatės alkana, nes neturite už ką pavalgyti? 1) dažnai 2) retkarčiais 3) niekada

### LYTINIS GYVENIMAS

1. Kelerių metų pradėjote lytinį gyvenimą? \_\_\_\_\_ m.
2. Kiek lytinių partnerių esate turėjusi per 6 mėnesius iki pastojimo? \_\_\_\_\_
3. Kiek šio nėštumo metu turėjote lytinių partnerių? \_\_\_\_\_
4. Kaip dažnai turėjote lytinius santykius nėštumo metu? 1) neturėjote visai; 2) kartą per mėnesį; 3) 1–2 kartus per savaitę; 4) 3–4 kartus per savaitę; 5) 5–7 kartus; 6) 8 kartus ir dažniau

### VYRO DUOMENYS

1. Amžius \_\_\_\_\_ m.
2. Kraujo grupė: 1) O; 2) A; 3) B; 4) AB; 5) Rh faktorius: a) D teigiamas, b) D neigiamas.
3. Svoris \_\_\_\_\_ kg
4. Ūgis \_\_\_\_\_ cm
5. Išsilavinimas 1) pradinis 2) nebaigtas vidurinis 3) spec. vidurinis ir vidurinis 4) nebaigtas aukštasis 5) aukštasis

6. Kokiomis ligomis sirgo Jūsų vyras, kai buvote nėščia? 1) pneumonija, 2) bronchitis, 3) sloga, 4) angina, 5) faringitas, 6) otitas, 7) gripas, 8) meningitis, 9) periodontitas, 10) inkstų uždegimas, 11) šlapimo pūslės uždegimas, 12) virusinis hepatitas, 13) kita\_\_\_\_\_

**SPECIALIOJI DALIS**

1. Gimdymo istorijos Nr. \_\_\_\_\_
2. Gimdymo data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ d.
3. Diagnozė: Gimdymas (nėštumas): \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_) - \_\_\_\_\_ sav. \_\_\_\_\_
4. Priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas: 1) taip; 2) ne
5. Vaisiaus plaučių brandinimas: 1) visas kursas; 2) ne visas kursas; 3) plaučiai nebrandinti
6. Tokolizė \_\_\_\_\_
7. Gimdyvės AKS gimdymo metu \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg
8. Gimdymo trukmė: \_\_\_\_\_ val.
9. Bevandenis laikotarpis: \_\_\_\_\_ val.
10. Pirmeiga: 1) galvinė; 2) gryna sėdmeninė; 3) mišri sėdmeninė; 4) kojine; 5) skersinė; 6) įstrižinė
11. Gimdymo būdas: 1) savaiminis; 2) replės; 3) vakuuminė ekstrakcija; 4) cezario pjūvis: 4a) planinis, 4b) skubus, 4c) pirmasis, 4d) pakartotinis; 4e) indikacija \_\_\_\_\_ 5) savaiminis po buvusio cezario pjūvio. Gimdymo sužadinimas \_\_\_\_\_
12. Gimdymo komplikacijos: 1. Galvutės ir dubens disproporcija; 2. Netaisyklinga galvutės padėtis; 3. Gimdymo veiklos anomalijos: 3a) silpna gimdymo veikla, 3b) nekoordinuota gimdymo veikla, 3c) per stipri gimdymo veikla; 4. Kraujavimas gimdant: 4a) dėl placentos pirmėigos, 4b) dėl placentos atšokos, 4c) dėl kitų priežasčių, 4d) nukraujavo \_\_\_\_\_ ml; 5. Karščiavimas >37,7 °C; 6. Vaisiaus hipoksija; 7. Virkštelės iškritimas, 8. Greitas gimdymas (<3 val.); 9. Skausmo slopinimas \_\_\_\_\_ 10. Anesteziologinės komplikacijos: \_\_\_\_\_
13. Gemalinių vandenų spalva: 1) šviesūs; 2) žalsvi; 3) žali; 4) geltoni; 5) rudi; 6) kruvini
14. Gemalinių vandenų kiekis: 1) gausūs; 2) vidutinio gausumo; 3) negausūs; 4) beveik nėra
15. Buvę šviesūs užpakaliniai vandenys: 1) žali, 2) kruvini, 3) be pakitimų.
16. Vaisiaus būklės pablogėjimas gimdymo metu (deceleracijos): 1) nėra, 2) ankstyvos, 3) vėlyvos, 4) variabilios
17. Placentos svoris \_\_\_\_\_ g;
18. Placentos matmenys (a/b/storis): \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm;
19. Virkštelės prisitvirtinimo vieta: 1) centre, 2) ekscentriškai, 3) krašte, 4) plėvėse
20. Placentos patologinio histologinio tyrimo atsakymas (išvada): \_\_\_\_\_
21. Moters morfologinis kraujo tyrimas:

Tyrimo laikas	WB	C	NE	LY	MO	EO	BA	RBC	HGB	MC	V	MC	H	MC	HC	RD	W	PLT	MP	V	ESR
Po PVVN																					
Gimdymo metu																					
Po gimdymo																					

22. Moters šlapimo tyrimas:

Tyrimo laikas	SG	pH	LEU	NIT	PRO	GLU	KET	UBG	BIL	ERY
Po PVVN										
Atvykus gimdyti										
Po gimdymo										

23. CRB moters kraujyje:

Tyrimo laikas	CRB mg/l ( max reikšmės)
Po PVVN	
Gimdymo metu	
Po gimdymo	

24. Makšties tepinėlis:

Gonokokai	Leukocitai	Epitelis	Mikroflora	Trichom.	Grybai	Gardnerel.	Gleivės

25. Moters pasėliai:

Tyrimo laikas	Pasėlio pavadinimas	Rezultatas
Po PVVN		
Gimdymo metu		
Po gimdymo		

26. Moters temperatūra:

Laikotarpiai	Maksimali temperatūra
Po PVVN	
Gimdymo metu	
Po gimdymo	

27. Endometritas po gimdymo: 1) taip; 2) ne; 3) kitos komplikacijos \_\_\_\_\_

28. Antibakterinis gydymas:

Laikotarpis	AB gydymas	AB gydymo trukmė
Po PVVN		
Gimdymo metu		
Po gimdymo		

29. Citokinai virkštelės kraujyje:

IL-6	bTNF- $\alpha$	aTNF- $\alpha$	bVEGF	aVEGF

#### NAUJAGIMIO DUOMENYS

1. Naujagimio raidos istorijos Nr. \_\_\_\_\_
2. Naujagimio gimimo data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
3. Lytis: 1) vyriškoji, 2) moteriškoji
4. Gestacinis amžius \_\_\_\_\_sav.
5. Subrendimo indeksas \_\_\_\_\_
6. Ilgis \_\_\_\_\_ cm

7. Svoris \_\_\_\_\_ g
8. Ponderio indeksas \_\_\_\_\_.
9. Svorio procentilis: 1)<5%, 2)<10%, 3)10-25%, 4) 25-50%, 5) >90%, 6) >95%
10. Galvutės apimtis \_\_\_\_\_ cm.
11. Krūtinės apimtis \_\_\_\_\_ cm.
12. Pilvo apimtis \_\_\_\_\_ cm.
13. Žasto vidurio apimtis \_\_\_\_\_ cm
14. Žasto vidurio apimtis/galvutės apimtis: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
15. Įvertinimas pagal Apgar: 1) po 1 min. \_\_\_\_\_; 2) po 5 min. \_\_\_\_\_; 3) po 10 min. \_\_\_\_\_
16. Virkštelės arterijos pH: \_\_\_\_\_
17. Naujagimio klinikiniai rodikliai / sindromai iš karto po gimimo:

Kvėpavimas	Hemodinamika	Mikrocirk.	CNS	Virškinimas	Oda, bamba	Gelta

18. Laboratoriniai rodikliai po gimimo:
19. Morfologinis kraujo tyrimas ir CRB:

Laikotarpis	WBC	Mielo c	Lazd el	Segm	Limf oc	Mono c	RBC	HGB	MCV	MCH	PLT	N/V	Eblas t	Meta m	CRB
1-a savaitė															

Biocheminis kraujo tyrimas:

Laikotarpis	Glikemija mmol/l	Bilirubinas max $\mu$ mol/l	BE min	Kita
1-a savaitė				

Šlapimo tyrimas:

Tyrimo laikas	SG	pH	LEU	NIT	PRO	GLU	KET	UBG	BIL	ERY
Po gimimo										

20. Likvoro tyrimas:

Citozė	Segmentai/limfocitai	Baltymas	Gliukozė	Kita

21. Naujagimio pasėliai po gimimo:

Pasėlio pavadinimas	Rezultatas

22. Oksigenoterapija:

Rūšis	DPV	CPAP	Kita	Iš viso
Trukmė				

23. Gydytas surfaktantu: 1) 1 dozė; 2) 2 dozės ir daugiau; 3) iš viso \_\_\_mg/kg; 4) negydytas.
24. Antibakterinis gydymas:

Preparatų kiekis	Gydymo trukmė

25. Gydytas dopaminu, dobutaminu  $>3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : 1) taip; \_\_\_ dienų; 2) ne.
26. Akių dugno tyrimo duomenys pirmą savaitę: 1) norma, 2) I° kraujosruva, 3) II° kraujosruva, 4) III° kraujosruva, 5) kita: \_\_\_\_\_
27. Galvos smegenų echoskopijos duomenys pirmą savaitę (išvada): \_\_\_\_\_
28. Neurologo išvada pirmą savaitę: \_\_\_\_\_
29. Plaučių rentgenogramos išvada: \_\_\_\_\_
30. Klinikinė diagnozė: \_\_\_\_\_

31. **Pastabos:** \_\_\_\_\_

NAUJAGIMIO DUOMENYS IŠVYKSTANT IŠ STACIONARO

32. Išvyko iš: 1) VMUL; 2) Neonatologijos centro.
33. Ligos istorijos Nr. \_\_\_\_\_.
34. Koreguotas amžius \_\_\_\_\_.
35. Chronologinis amžius \_\_\_\_\_.
36. Gydytas NRITS \_\_\_\_\_ dienų.
37. Soris \_\_\_\_\_ kg
38. Ūgis \_\_\_\_\_ cm
39. Galvos apimtis \_\_\_\_\_ cm, krūtinės apimtis \_\_\_\_\_ cm
40. Galvos smegenų echoskopijos duomenys: \_\_\_\_\_
41. Neurologo išvados: \_\_\_\_\_
42. Oftalmologo išvados: \_\_\_\_\_
43. NNR operacinis gydymas: 1) taip; 2) ne
44. Maitinimas: \_\_\_\_\_
45. LPL: 1) taip; 2) ne.
46. Laboratorinių rodiklių ypatumai: \_\_\_\_\_
47. Medikamentinio gydymo rekomendacijos: \_\_\_\_\_
48. Galutinė diagnozė: \_\_\_\_\_
49. **Pastabos:** \_\_\_\_\_

KŪDIKIO DUOMENYS \_\_\_\_\_ MĖN. KOREGUOTAME AMŽIUJE

50. Svoris \_\_\_\_\_ g, \_\_\_\_\_‰.
51. Ūgis \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_‰.
52. Galvos apimtis \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_‰.
53. Krūtinės apimtis \_\_\_\_\_ cm.
54. Raidos profilio grafinis vaizdavimas

Tyr. data	Koreguotas amžius	Ropojimo amžius	Sėdėjimo amžius	Vaikščiojimo amžius	Griebimo amžius	Suvokimo amžius	Kalbėjimo amžius	Kalbos supratimo amž.	Socialinis amžius
	12 mėn.								
	11 mėn.								
	10 mėn.								
	9 mėn.								
	8 mėn.								
	7 mėn.								
	6 mėn.								
	5 mėn.								
	4 mėn.								
	3 mėn.								

**Pastabos:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

54. Galvos smegenų echoskopijos rezultatai: \_\_\_\_\_

55. Neurologo konsultacija: \_\_\_\_\_

56. Oftalmologo konsultacija: \_\_\_\_\_

57. Kiti konsultantai: \_\_\_\_\_

Diagnozė: \_\_\_\_\_

Tyrėjas \_\_\_\_\_





## LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Kodas 188710595, Vilniaus g. 33-230, LT-01119 Vilnius, tel./faks. + (370~5) 212 45 65, www.sam.lt/bioetika

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2007-06-20 Nr.: 14

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: <b>„Priešlaikinis gimdymas ir uždegiminio atsako vaisiaus sindromas. Uždegimo žymenų reikšmė, prognozuojant neišnešio to naujagimio ankstyvus ir vėlyvus sveikatos sutrikimus“</b> Protokolo Nr.: <b>1</b> Data: <b>2007 m. gegužės 15 d.</b>
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: Versija: <b>1</b> Data: <b>2007 m. liepos 1 d.</b>
Pagrindinis tyrėjas: <b>Doc. Nijolė Drazdienė</b>
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: <b>Vilniaus miesto universitetinė ligoninė Vilniaus universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinika, Vaikų ligų klinika</b> Įstaigos adresas: <b>Antakalnio 57, Vilnius</b> Įstaigos pavadinimas: <b>Vilniaus universiteto vaikų ligoninė, Neonatologijos centras</b> Įstaigos adresas: <b>Santariškių 7, Vilnius</b>

Leidimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio, įvykusio **2007 m. birželio 19 d.**, sprendimu.

Lietuvos bioetikos komiteto biomedicininį tyrimų ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1	Gyd. Gintarė Breivienė	pediatrija	ne
2	Gyd. Vytautas Čepulis	onkologija	taip
3	Doc. Eugenijus Gefenas	bioetika	taip
4	Prof. Zita Liubarskienė	filosofija	taip
5	Prof. Andrius Narbekovas	teologija	taip
6	Prof. Algimantas Raugalė	pediatrija	taip
7	Doc. Krescentius Stoškus	filosofija	taip
8	Gyd. Vytautas Tutkus	mikrochirurgija	ne
9	Dalia Zeleckienė	teisė	ne

Lietuvos bioetikos komitetas dirba vadovaudamasis Geros Klinikinės Praktikos taisyklėmis, kurias siūloma priimti Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valdžios struktūroms

Pirmininkas



Eugenijus Gefenas

## 16. PADĖKA

Norėčiau padėkoti visiems, be kurių šio darbo įgyvendinimas būtų neįmanomas:

- Lietuvos valstybiniam mokslo ir studijų fondui už imunologinių tyrimų finansavimą;
- Vaikų ligoninės VŠĮ VULSKF Neonatologijos centro direktorei, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikos profesorei dr. Nijolei Drazdienei už mokslines konsultacijas;
- Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro Imunologijos departamento mokslo darbuotojai dr. Irenai Dumalakienei už pagalbą, atliekant imunologinius tyrimus;
- Vaikų ligoninės VŠĮ VULSKF Neonatologijos centro gydytojai Nijolei Vezbergienei už pagalbą mokslinio tyrimo metu;
- Vilniaus miesto klinikinės ligoninės naujagimių skyriaus gydytojoms ir slaugytojoms už visokeriopą paramą;
- Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Dantų ir burnos klinikos biostatistikei Irenai Nedzelskienei už pagalbą, taikant statistikos metodus tyrimo rezultatų apdorojimui;
- Savo šeimai už begalinę kantrybę ir paramą visus tuos metus.