



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Vaikų ligų klinika, Klinikinės medicinos institutas

Gražvydas Jakumas, 6 kursas, 5 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Ultragarsinio tyrimo svarba neišnešiotų naujagimių būklės po gimimo vertinimui
ir gydymo taktikos pasirinkimui**

**The Significance of Ultrasound Examination in the Evaluation of Premature
Neonate Condition and Treatment Assessment After Birth**

Darbo vadovas

jaun. asistentė dokt. Svetlana Dauengauer-Kirlienė

Klinikos vadovas

prof. dr. Augustina Jankauskienė

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas grazvydas.jakumas@mf.stud.vu.lt

1	Turinys	
2	SANTRUMPOS	3
3	SANTRAUKA.....	4
4	SUMMARY	5
5	ĮVADAS	7
6	LITERATŪROS APŽVALGA	9
6.1	Plaučių ultragarsinė diagnostika	9
6.2	Naujagimiams būdingi kvėpavimo sutrikimai.....	11
6.2.1	Praeinanti naujagimio tachipnėja.....	11
6.2.2	Kvėpavimo sutrikimo sindromas.....	12
6.2.3	Pneumonija	13
6.2.4	Pneumotoraksas	14
6.2.5	Plaučių edema.....	15
6.2.6	Kraujavimas iš plaučių	15
6.3	Plaučių ultragarso ir krūtinės rentgenogramos palyginimas.....	16
7	TYRIMO METODIKA	17
8	REZULTATAI	19
8.1	Grupių charakteristika	19
8.2	Rentgenologinių tyrimų pokytis tarp laikotarpių ir plaučių ultragarso įtaka tyrimų kiekiui...20	
8.3	Antibiotikų skyrimo ir gydymo antibakterine terapija trukmės palyginimas tarp laikotarpių. Plaučių ultragarso įtaka antibakterinei terapijai	24
8.4	Hospitalizacijos ir gydymo NITS trukmės palyginimas tarp grupių. Plaučių ultragarso įtaka hospitalizacijos trukmei.....	29
8.5	Pagrindinių neišnešiotų naujagimių komplikacijų dažnio palyginimas tarp laikotarpių.....	32
9	TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS.....	33
10	IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	38
11	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	39
12	PRIEDAI	44

2 SANTRUMPOS

- AAL – atviras arterinis latakas
- AGC – akušerijos ir ginekologijos centas
- CI – pasikliautinis intervalas (ang. *Confidence interval*)
- CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (ang. *Continuous Positive Airway Pressure*)
- CXR – krūtinės rentgenograma (ang. *Chest x-ray*)
- GA – gestacinis amžius
- YNN – ypač neišnešioti naujagimiai
- IQR – tarpkvartilinis intervalas (ang. *Interquartile range*)
- IRR – įvykių dažnio santykis (ang. *Incidence Rate Ratio*)
- KS – kvėpavimo sutrikimas
- KSS – kvėpavimo sutrikimo sindromas
- LNN – labai neišnešioti naujagimiai
- NITS – naujagimių intensyvios terapijos skyrius
- OR – šansų santykis (ang. *Odds ratio*)
- PPROM – priešlaikinis membranų plyšimas (ang. *Preterm premature rupture of the membranes*)
- PUG – plaučių ultragarsinis tyrimas
- TTN – praeinanti naujagimių tachipnėja (ang. *Transient tachypnea of the newborn*)
- VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos.

3 SANTRAUKA

Darbo pagrindimas.

Plaučių ultragarsas vis dažniau taikomas neišnešiotų naujagimių kvėpavimo būklei vertinti, kaip alternatyva rentgenologiniams tyrimams. Pastarieji susiję su akumuliaciniu jonizuojančiosios spinduliuotės poveikiu ir papildoma rizika ypač jautriai neišnešiotų naujagimių populiacijai. Nors plaučių ultragarso taikymo nauda klinikinėje praktikoje aktyviai tiriama pasaulyje, Lietuvoje duomenų šia tema vis dar trūksta.

Tyrimo tikslas.

Šio darbo tikslas yra įvertinti plaučių ultragarso naudą neišnešiotų naujagimių būklės vertinimui po gimimo ir pagrįsti naudą gydymo taktikos pasirinkimui.

Darbo uždaviniai:

- Atlikti literatūros šaltinių apžvalgą neišnešiotų naujagimių kvėpavimo nepakankamumo priežasčių ir jų plaučių ultragarsinio tyrimo diagnostikos tema.
- Susisteminti ir atlikti statistinę neišnešiotų naujagimių ir jų motinų sveikatos duomenų analizę prieš ir po plaučių ultragarso tyrimo protokolo įdiegimo.
- Apskaičiuoti ir palyginti plaučių rentgenologinių tyrimų apimtis neišnešiotų naujagimių hospitalizacijos metu prieš ir po plaučių ultragarso protokolo įdiegimo. Įvertinti plaučių ultragarso įtaką plaučių rentgenogramų skaičiui.
- Nustatyti ir palyginti antibakterinio gydymo skyrimo dažnį ir antibakterinio gydymo trukmę neišnešiotiems naujagimiams prieš ir po plaučių ultragarso tyrimo protokolo. Įvertinti plaučių ultragarso įtaką antibakterinei terapijai.
- Apskaičiuoti vidutinę neišnešiotų naujagimių hospitalizacijos ir gydymo naujagimių intensyvios terapijos skyriuje trukmę ir palyginti ją grupėse prieš ir po plaučių ultragarso protokolo įdiegimo. Įvertinti plaučių ultragarso įtaką hospitalizacijos trukmei.
- Apskaičiuoti ir palyginti pagrindinių neišnešiotų naujagimių komplikacijų dažnį, siekiant įvertinti plaučių ultragarso protokolo saugumą.

Tyrimo metodai.

Tyrimui gautas regioninio bioetikos komiteto leidimas atlikti retrospektyvinį tyrimą, kuriame lyginti ypač ir labai neišnešiotų naujagimių duomenys prieš ir po plaučių ultragarso diagnostinio protokolo įdiegimo tretinio lygio naujagimių intensyvios terapijos skyriuje. Į tyrimą įtraukta 117 naujagimių (67 iki (58%) ir 50 po protokolo įdiegimo (42%)), kurių gestacinis amžius 23–32 savaitės. Tarp pagrindinių grupių charakteristikų reikšmingų skirtumų nenustatyta. Pagrindiniai vertinti rodikliai buvo krūtinės

rentgenogramų dažnis ir antibakterinės terapijos trukmė, hospitalizacijos bei gydymo intensyvios terapijos skyriuje trukmė. Protokolo saugumui vertinti buvo lyginami dažniausių naujagimių komplikacijų dažniai prieš ir po PUG įdiegimo. Statistinė duomenų analizė atlikta R programine įranga (R 4.4.2 versija). Grupių palyginimui naudoti Wilcoxon, t-testas, chi-kvadrato ir Fišerio tikslieji testai ir regresinės analizės modeliai ($p < 0,05$ laikyta statistiškai reikšminga).

Rezultatai.

Atlikus nepriklausomų kintamųjų analizę statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų laikotarpių naujagimių nenustatyta. Rezultatai parodė, kad po plaučių ultragarso protokolo įdiegimo statistiškai reikšmingai sumažėjo naujagimių, kuriems buvo atlikti krūtinės rentgenologiniai tyrimai. Reikšmingai sumažėjo antibakterinės terapijos taikymas, bei pastebėta mažėjančios antibakterinės terapijos trukmės tendencija ypač neišnešiotų naujagimių grupėje. Nors hospitalizacijos trukmė ir naujagimių intensyvios terapijos trukmė tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, stebėta trukmės mažėjimo tendencija brandesnių naujagimių ir bendroje tiriamųjų imtyje. Protokolo taikymo laikotarpiu dažniausių neišnešiotų naujagimių komplikacijų dažnis nepadidėjo.

Išvados

Plaučių ultragarso yra saugus diagnostinis įrankis, padedantis sumažinti rentgenologinių tyrimų ir antibakterinės terapijos poreikį neišnešiotiems naujagimiams. Jo integracija į klinikinę praktiką gali prisidėti geresnių išiečių ir prie racialesnio sveikatos priežiūros išteklių naudojimo.

Raktažodžiai: plaučių ultragarso, neonatologija, priešlaikinis gimdymas, neišnešioti naujagimiai.

4 SUMMARY

Background.

Lung ultrasound is increasingly being used to assess the respiratory condition of preterm neonates as an alternative to chest radiography. Radiological examinations are associated with cumulative exposure to ionizing radiation, posing additional risks to this vulnerable population. While the clinical value of LUS is actively being studied worldwide, data from Lithuania remain limited.

Aim.

This study aims to evaluate the impact of implementing a structured lung ultrasound protocol on the assessment and management of preterm neonates after birth.

Objectives:

- To conduct a literature review on the most common causes of respiratory insufficiency in preterm neonates and the role of lung ultrasound in diagnosis.
- To systematize and perform statistical analysis of the clinical data of preterm neonates and their mothers before and after implementation of the lung ultrasound protocol.
- To calculate and compare the number of chest radiographs during hospitalization before and after lung ultrasound protocol implementation.
- To assess changes in the frequency and duration of antibiotic therapy before and after lung ultrasound protocol implementation.
- To evaluate the average duration of hospitalization and treatment in the neonatal intensive care unit before and after lung ultrasound protocol implementation.
- To compare the rates of major preterm neonatal complications before and after the protocol implementation to assess safety.

Methods.

This retrospective study was approved by the regional biomedical ethics committee. It included 117 preterm neonates (67 before [58%] and 50 after [42%] protocol implementation) born between 23 and 32 weeks of gestational age and treated in the intensive care unit. The main evaluated outcomes were number of chest X-rays, duration and frequency of antibiotic therapy, length of hospitalization and intensive care unit stay. To assess protocol safety, rates of common neonatal complications were compared between periods. Statistical analysis was performed using R software (version 4.4.2). Wilcoxon, t-tests, chi-square, Fisher's exact tests, and regression models were applied. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results.

No significant differences in baseline characteristics were observed between groups. After LUS protocol implementation, a statistically significant reduction was observed in the number of neonates undergoing at least one and multiple chest X-ray imaging. A significant decrease in the use of antibiotic therapy was found, and a trend toward shorter antibiotic duration was noted in extremely preterm neonates. Although the duration of hospitalization and NICU stay did not differ significantly between groups, a downward trend was seen in the overall and more mature neonate groups. Importantly, the rate of common complications did not increase during the LUS period.

Conclusions.

Lung ultrasound is a safe diagnostic tool that can help reduce the need for radiological imaging and antibiotic use in preterm neonates. Its integration into clinical practice may contribute to better outcomes and more rational and effective healthcare resource utilization.

Keywords: lung ultrasound, neonatology, preterm labor, preterm neonates.

5 ĮVADAS

Mažėjantis naujagimio plaučių oringumas dažniausiai vertinamas atlikus plaučių rentgenologinį tyrimą, tačiau būklės ir gydymo eigos vertinimui pakartotiniai tyrimai didina akumuliacinį jonizuojančios spinduliuotės kiekį. Didesnės jonizuojančios spinduliuotės gavimo priežastis gana paprasta – naujagimio kūno dydis. Dėl mažo neišnešiotų naujagimių kūno dydžio tyrimo metu daugiau audinių yra paveikiami jonizuojančios spinduliuotės, tad sunku apsaugoti jų organizmą nuo nereikalingos apšvitos. Bader ir kt. atliko radiologinių tyrimų penkiuose NITS centruose analizę. Iš 340 atliktų krūtinės rentgenografijų 85 proc. atvejų buvo įtrauktas ir naujagimio pilvas, o 7 proc. krūtinės rentgenografijų palietė ir reprodukcinę sistemą (1). Didelis radiojautrumas, didelis ląstelių mitotinis aktyvumas, mažas kūno plotas ir ilgesnis laikotarpis radiacijos sukeltiems padariniams pasireikšti padidina neišnešiotų naujagimių jautrumą jonizuojančiai spinduliuotei (2). Literatūroje trūksta duomenų apie neišnešiotų naujagimių ir jonizuojančios spinduliuotės ateityje sukeltų padarinių dažnį ir jų priežastinius ryšius. Vis dėlto, racionalus jonizuojančios spinduliuotės naudojimas mažinant jos kiekį hospitalizacijos metu yra būtinas. Ultragarso tyrimas šiuo atveju neturintis jonizuojančios spinduliuotės yra žymiai saugesnis ir greitesnis pasirinkimas naujagimio ištyrimui. Apie PUG pritaikymą Europos neonatologijos centruose, kuriame dalyvavo 560 centrų iš 24 Europos šalių, skelbia 2024 metų tyrimas (3):

- Trečdalis tyrime dalyvavusių neonatologijos centrų turi mažesnę nei dviejų metų patirtį, o 13 proc. turi < 5 metų patirtį taikant PUG.
- Krūtinės rentgenogramą kaip pirmo pasirinkimo tyrimą PUG tyrimas pakeitė trečdalyje centrų.
- Dažniausios PUG indikacijos: naujagimių kvėpavimo sutrikimas (KS) (68%), ūmus būklės pablogėjimas (53%) ir apsisprendimas dėl surfaktanto instiliavimo kvėpavimo sutrikimo sindromo (KSS) atveju (39%).

Toks pasiskirstymas rodo, kad PUG tyrimas neseniai pradėjo savo egzistavimą neonatologijos centruose. Nepaisant praktikos naujumo tyrimo nauda, tikslumas ir saugumas yra vertingi ir aktualūs,

nes PUG vis dažniau taikomas naujagimių kvėpavimo sutrikimų diferencinėje diagnostikoje ir vis daugiau centrų jam teikia pirmenybę.

Kad ir kokia sparti yra PUG pažanga Europoje, jo praktinis pritaikymas ir standartizuoti protokolai Lietuvos ligoninėse vis dar nėra paplitę ir taikomi. Tikimasi, kad konkrečių įrodymais grįstų PUG protokolų taikymas ligoninėse gali sumažinti: rentgenologinių tyrimų dažnį, gydytojų radiologų bei radiologijos technologų krūvį, diagnostikos trukmę, antibiotikų skyrimo dažnį, gydymo kaštus ir hospitalizacijos trukmę.

Šio darbo tikslas yra įvertinti PUG naudą neišnešiotų naujagimių būklės vertinimui po gimimo ir pagrįsti naudą gydymo taktikos pasirinkimui. Darbe naudojami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų akušerijos ir ginekologijos centre (AGC) gydytų neišnešiotų naujagimių bei jų motinų nuasmeninti ir susisteminti sveikatos duomenys iš medicininių įrašų.

Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimo numeris tyrimui atlikti Nr. 2024/11-1618-1074.

Darbo uždaviniai:

- Atlikti literatūros šaltinių apžvalgą dažniausių neišnešiotų naujagimių kvėpavimo nepakankamumo priežasčių ir jų plaučių ultragarsinio tyrimo diagnostikos tema.
- Pasitelkiant aprašomosios ir analitinės statistikos metodus susisteminti ir atlikti statistinę neišnešiotų naujagimių ir jų motinų sveikatos duomenų analizę prieš ir po PUG tyrimo protokolo įdiegimo.
- Apskaičiuoti ir palyginti plaučių rentgenologinių tyrimų apimtis neišnešiotų naujagimių hospitalizacijos metu prieš ir po PUG protokolo įdiegimo naujagimių skyriuje. Įvertinti PUG įtaką plaučių rentgenogramų skaičiui.
- Nustatyti ir palyginti antibakterinio gydymo skyrimo dažnį ir antibakterinio gydymo trukmę neišnešiotiems naujagimiams prieš ir po PUG tyrimo protokolo įdiegimo AGC naujagimių skyriuje. Įvertinti PUG įtaką antibakterinei terapijai.
- Apskaičiuoti vidutinę neišnešiotų naujagimių hospitalizacijos ir gydymo naujagimių intensyvios terapijos skyriuje trukmę ir palyginti ją grupėse prieš ir po PUG protokolo įdiegimo. Įvertinti PUG įtaką hospitalizacijos trukmei.
- Apskaičiuoti ir palyginti pagrindinių neišnešiotų naujagimių komplikacijų dažnį, siekiant įvertinti PUG protokolo saugumą.

6 LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūros apžvalgoje aptariami moksliniai šaltiniai, susiję su plaučių diagnostika naujagimių intensyvios terapijos skyriuje. Literatūra buvo atrinkta siekiant užtikrinti aktualumą – pirmenybė teikta straipsniams, publikuotiems pastarąjį dešimtmetį, taip pat svarbiausiems ankstesnio leidimo tyrimams, kurie turėjo įtakos plaučių ultragarsinės diagnostikos raidai. Pagrindiniai duomenų paieškos šaltiniai – duomenų bazės PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library ir Google Scholar. Ieškota tyrimų, naudojančių raktažodžius: preterm neonate, NICU, ultrasound, lung ultrasound, chest x-ray, neonatal respiratory distress.

6.1 Plaučių ultragarsinė diagnostika

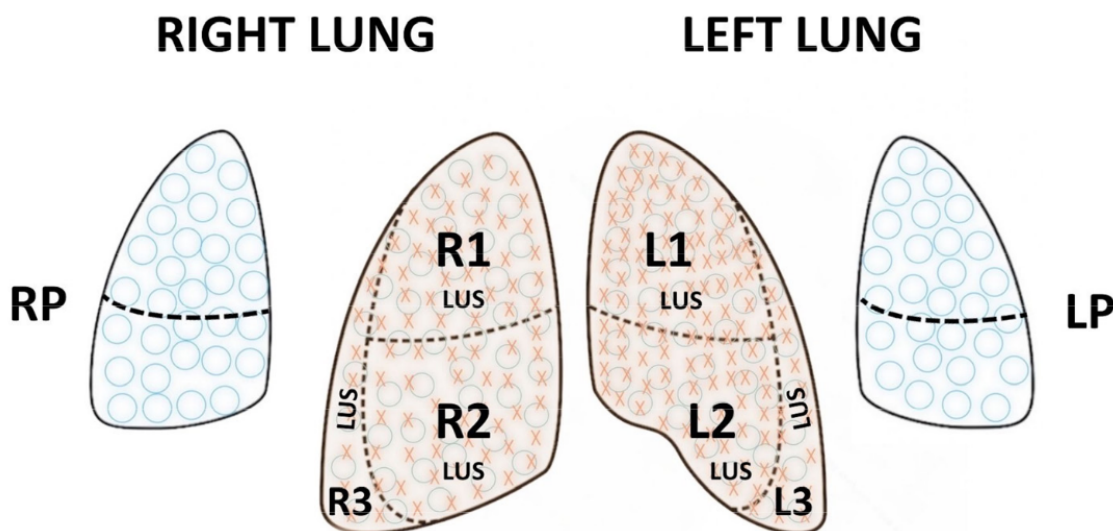
Diagnosticinio ultragarso aparato naudojamos aukšto dažnio bangos (>2 MHz) šimtus kartų viršija žmogaus aukštų dažnių klausos slenkstį (4). Ultragarsinės bangos yra sukuriamos daviklyje esančių keramikinių pjezoelektrinių elementų, kurie konvertuoja elektrinius impulsus į ultragarsines bangas ir atvirkščiai (4,5). Organizmo organai ir audiniai yra labai heterogeniški mechaninių bangų plitimo atžvilgiu. Ultragarsinės bangos sklisdamos kūne susiduria su skirtingos akustinės varžos, tankio ir sudėties struktūromis. Ar bangos atsispindės ar ne priklauso nuo sandūroje esančių dviejų skirtingų audinių akustinės varžos skirtumo. Kuo didesnis skirtumas tarp audinių akustinės varžos dydžių – tuo didesnė dalis bangų atsispindėjęs pasieks daviklį. Esant nedideliui skirtumui tarp akustinės varžos reikšmių didžioji dalis bangų yra sugeriamos ir keliauja į giliau esančius organus, o kita dalis sugrįžusi į daviklį yra registruojama. Sugrįžusios ultragarsinės bangos registruojamos ir paverčiamos atgal į elektrinį signalą. Vis dėlto esant labai dideliui akustinių varžų skirtumui atsispindi beveik visos ultragarsinės bangos ir gilesnių struktūrų vizualizacija neįmanoma (5). Dėl šios priežasties ilgą laiką buvo manyta, kad plaučių ultragarsinė diagnostika neturi jokios naudos, nes oras, dėl mažo tankio sunkiau perduoda garso bangas – jo akustinė varža yra labai maža. PUG tyrimas yra pagrįstas įvairių būdingų artefaktų, kurie atsiranda dėl oro ir kaulinio audinio (šonkauliai) trikdžių, aptikimu ir interpretavimu (6). Suaugusiųjų tyrimai ilgainiui parodė aiškius artefaktų skirtumus esant skirtingoms kvėpavimo patologijoms. Taigi, PUG iš esmės yra tarsi plaučių intersticiumo tankio matuoklis – mažėjant plaučių oringumui, didėja jo tankis, o tai mažina akustinės varžos skirtumą – artefaktų pilnas oringas plaučių vaizdas tampa ryškiu parenchiminį organą primenančiu vaizdu (6,7). Sumažėjus oringumui ir artefaktų kiekiui ultragarsiniame vaizde galima matyti patologijoms būdingus vaizdus plaučių parenchimoje bei pleuros ertmėje: plaučio konsolidacijos, atelektazės, skystis pleuros ertmėje, (6). Išvados apie plaučių patologiją pateikiamos apjungiant klinikinius bei ultragarso duomenis.

Plaučių ultragarsinis tyrimas pradedamas vertinti nuo vienintelio tikro atvaizdo, o ne artefakto – pleuros linijos. Tiriant B režimu pleura yra matoma kaip hiperechogeniška horizontali linija, lygiagreti davikliui. Matoma pleuros linija beveik visada indikuoja parietalinę pleuros lapelį (8). Normos atveju pleuros linija ultragarso vaizde juda išilgai daviklio ašiai kartu su kvėpavimu – tai vadinamas plaučio slydimas ar slankiojimas (ang. "lung sliding") (9). Plaučio slankiojimo reiškinys taip pat rodo, kad pleuros linijoje yra abu – parietalinis ir visceralinis – pleuros lapeliai (8). Pirmasis artefaktas, kuris būna matomas sveikų PUG tyrime yra A linijos. Šios pasikartojančios horizontalios hiperechogeniškos linijos išsidėsčiusios vienodais intervalais viena nuo kito ultragarse matomos giliau pleuros linijos. Tarp jų atstumas yra lygus atstumui nuo krūtinės sienos iki pleuros. A linijos – reiškia orą (eng. *air*), jos susidaro, kai ultragarsinės bangos prasiskverbusios pro pleurą pasiekia oringą plaučių audinį (10). Tuo metu įvyksta veidrodinio efekto sąlygotas reverberacijos fenomenas ir ultragarsinių bangų skverbimasis gilyn sustoja (11). Kitaip tariant, A linijos atsiranda dėl ultragarso bangų rezonavimo pleuros ir oro paviršiuose. Pleura tarsi atlieka veidrodžio funkciją (7).

A linijos nėra vienintelis artefaktas – B linijos taip pat duoda informacijos apie plaučių būklę. Šįkart tai vertikalios linijos, „stulpai“, kurios tęsiasi nuo pleuros linijos žemyn ultragarso ekrane. B linijos susidaro, kai ultragarsas pakliūna tarp dviejų skirtingų terpių plaučiuose (pvz. jungiamojo skaidulinio audinio ir bet kokio skysčio) (6). Mažėjant plaučio oringumui, daugėjant skysčio intersticiume, tarpkiltelinėse pertvarose ir alveolėse – hiperechogeniškų B linijų daugėja. Trys ar daugiau B linijų matomų skenuojamame išilginiame vaizde – vertinama kaip patologija (7).

Ultragarso tyrimas yra atliekamas prie paciento lovos (angl. *point-of-care ultrasound*), paciento nejudinant ir nekeičiant jo pozicijos. Tai ypač aktualu gydant neišnešiotą naujagimį, kuriam bet koks judinimas gali padidinti net intraskilvelinių smegenų kraujosruvų riziką (12). Plaučių ultragarsinio tyrimo metu abu plaučiai tiriami atskirai. Plaučio plotas suskirstomas į tris dalis (priekinė, šoninė, užpakalinė) pagal parasternalinę bei priekinę ir užpakalinę pažasties linijas. Tai yra sąlyginis, ne anatomicinis ir ne segmentinis plaučio ploto suskirstymas. Toks padalinimas atspindi viso plaučio patofiziologinę būseną. Dažniausiai dėl priverstinės naujagimių, ypač neišnešiotų, - gulimos padėties plaučio plotas yra suskirstomas į priekinę viršutinę (R1/L1), priekinę apatinę (R2/ L2) ir šoninę vaizdus (R3/L3) (1 pav.) (10). Šis skirstymas taip pat naudojamas naujagimių PUG balui skaičiuoti (ang. *Lung*

ultrasound score, LUS) kuris naudojamas plaučių būklės vertinimui ir apsisprendimui dėl surfaktanto skyrimo (13).



1 pav. Plaučių ploto suskirstymas PUG metu. Panaudota iš: Singh Y, Dauengauer-Kirliene S, Yousef N. *Setting the Standards: Neonatal Lung Ultrasound in Clinical Practice. Diagnostics.* 2024 Jul 2;14(13):1413. [licensed under CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>]

6.2 Naujagimiams būdingi kvėpavimo sutrikimai

6.2.1 Praeinanti naujagimio tachipnėja

Praeinanti naujagimio tachipnėja (ang. Transient tachypnea of the newborn, TTN) yra praeinanti (tranzitorinė) naujagimio kvėpavimo sistemos būklė dažniausiai pasitaikanti išnešiotiems naujagimiams (>37 sav. GA) ir vėlyviems neišnešiotiems naujagimiams (34- 36 sav. GA) (14). Tai yra gerybinė būklė atsirandanti dėl užsitęsusio skysčio pašalinimo iš plaučių audinio ir plaučių adaptacijos prie kvėpavimo mechanizmo. Užsitęsęs skysčių pašalinimo iš plaučių mechanizmas sutrikdo dujų apykaitą alveolėse, sukelia kvėpavimo sutrikimą ir tachipnėją. Dažniausiai TTN pasireškia naujagimiams gimusiems ne natūraliu būdu – cezario pjūvio operacijos metu, kai nėra gimdymo veiklos. Rizikos faktoriai šiai būklei atsirasti yra cezario pjūvio operacija be gimdymo veiklos, motinos gestacinis diabetas ir bronchinė astma (15). Manoma, kad pagrindinis vaisiaus plaučių vandens rezorbcijos mechanizmas užtikrinamas prasidėjus gimdymo veiklai, kai motinos organizme išsiskyrę hormonai epinefrinas ir gliukokortikoidai aktyvina vaisiaus plaučių epitelio Na^+ kanalus (15). Vykstant pasyviai jonų migracijai iš alveolių susidaro osmotinis gradientas, kuris skatina plaučių vandens pašalinimą į limfinę ir kraujotakos sistemą. Nesant gimdymo veiklos šis mechanizmas neprasideda tinkamai, tad naujagimiai gimę cezario pjūvio operacijos metu turi didesnę tikimybę, kad jų plaučių

adaptacijos laikotarpis užsitęs. TTN – savaime, per daugiausia 72 valandas praeinanti būklė, tačiau laiku nesuteikus pagalbos gali komplikuotis sunkesnėmis kvėpavimo sutrikimo formomis. Todėl TTN reikalauja neinvazyvaus kvėpavimo funkcijos palaikymo naudojant nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose, CPAP (ang. *Continuous positive airway pressure*) arba didelės tekės (ang. *high-flow*) įrenginius (16). TTN klinikinė išraiška nesiskiria nuo kitų kvėpavimo sutrikimu pasireiškiančių patologinių būklių, joms būdinga tachipnėja, pagalbinių kvėpavimo raumenų darbas, tarpšonkaulinių tarpų retrakcija, nosies sparnelių judėjimas, dejavimas, cianozė (17). Todėl itin svarbu laiku atskirti KS apraiškas norint tinkamai pasirinkti kvėpuojamosios pagalbos taktiką. TTN diagnostika rentgenologiškai yra mažiau jautri lyginant su PUG, nes plaučių rentgenas turi mažesnę jautrumą ir specifiskumą nustatyti plaučių edemą, kuri yra pagrindinė patologinė TTN išraiška (18). Lietuvoje AGC Naujagimių poskyryje standartizuotai PUG skirtingų KS būklių diferencinei diagnostikai, tame tarpe ir TTN, pradėtas naudoti 2023 metais. Pagal protokolą PUG tyrimas >28 sav. GA naujagimiams turi būti atliktas per keturias pirmąsias valandas po gimimo.

6.2.2 Kvėpavimo sutrikimo sindromas

Kvėpavimo sutrikimo sindromas (KSS), anksčiau vadintas hialininių membranų liga yra išskirtinai neišnešiotų naujagimių kvėpavimo sutrikimo priežastis. KSS tikimybė didėja mažėjant neišnešiotų naujagimio gestaciniam amžiui ir svoriui (19). KSS dažniausiai pasireiškia neišnešiotiems naujagimiams gimusiems iki 28 sav. GA, rečiau pasitaiko po 33 sav. GA (20). Nepaisant taikomos profilaktikos kortikosteroidais antenataliniu laikotarpiu “brandinant” plaučius KSS išlieka dažniausia neišnešiotų naujagimių gydymo NITS priežastimi (21). Plaučių branda nėštumo laikotarpiu nepasiekama iškart. Vaisiaus plaučiai nėštumo laikotarpiu, kaip ir visi organai patiria kelias vystimosi stadijas, šiuo atveju penkias: embrioninę, pseudoglandulinę, kanalikulinę, sakulinę ir alveolinę – stadijas (22). Kanikulinės stadijos metu II tipo epitelinės alveolių ląstelės ima gaminti surfaktantą, kurio kiekis prenataliniu laikotarpiu tik didėja. Surfaktantas – tai baltymų, riebalų ir kitų medžiagų visuma, kuri mažina plaučių kvėpuojamojo paviršiaus įtempimą, išlaiko plaučių audinio stabilumą ir apsaugo nuo alveolių subliušimo (23,24). KSS neišnešiotiems naujagimiams predisponuoja kiekybinis ir kokybinis surfaktanto trūkumas (19). Ankstyvas egzogeninio surfaktanto skyrimas, kaip etiologinis gydymo būdas neišnešiotiems naujagimiams sumažina deguonies bei mechaninės ventilacijos poreikį ir trukmę, taip pat su tuo susijusių komplikacijų riziką (25). Surfaktanto instiliavimui 2022 metų Europos KSS priežiūros gairėse ultragarsinio tyrimo išvada yra pripažinta lygiaverte kitoms surfaktanto skyrimo indikacijoms (25). Pusiaus kiekybiniu PUG metodu siekiama įvertinti plaučio oringumą – balais nuo 0 iki 3 įvertinamas kiekvienas plaučio plotas. Balų suma >8-10

leidžia daryti išvadą apie KSS sunkumą ir pakaitinės surfaktanto terapijos skyrimą (13,26).

Atsižvelgiant į tyrimo specifiškumą ir jautrumą 2017 metais atliktoje sisteminėje apžvalgoje teigiama, kad PUG jautrumas ir specifiškumas, atitinkamai 97% ir 91% – diagnozuojant KSS yra aukštesni nei rentgeno išvada ar klinikinė diagnozė (27). O kitoje 2020 metais Ma ir kolegų atliktoje meta analizėje ir sisteminėje apžvalgoje jautrumas ir specifiškumas siekia net 99% ir 95% (28). Lietuvoje pagal 2023 metais išleistą PUG protokolą, šis metodas taikomas standartizuotai visiems ≤ 28 sav.GA neišnešiotiems naujagimiams pirmos valandos po gimimo bėgyje.

Būtina pabrėžti, kad plaučių brendimas nesibaigia perinatalinių laikotarpiu. Štai Jungtinėje Karalystėje atliktas tyrimas teigia turintis netiesioginių įrodymų, kad plaučių alveolarizacijos stadija, tęsiasi iki vėlyvos paauglystės. Tuomet, daugėjant alveolių – didėja plaučių kvėpuojamasis paviršius (29). Ankstyva KSS diagnostika ir savalaikis gydymas yra svarbūs siekiant nesutrikdyti ir nepakenkti tebesitęsiančiai plaučių alveolarizacijai ir padeda sumažinti bronchopulmoninės displazijos išsivystimo riziką (30).

6.2.3 Pneumonija

Plaučių uždegimas, naujagimių atveju dažniausiai neapsiriboja tik lokalia infekcija. Nebrandi įgimta imuninė sistema, užtikrinanti tiek sisteminę, tiek vietinę apsaugą kvėpavimo takuose ir plaučiuose, yra svarbus neišnešiotų naujagimių pneumonijos rizikos veiksnys (31). Naujagimių amžiuje pneumonija dažniau pasireiškia kaip bendras organizmo būklės pablogėjimas, paveikiantis kelias organų sistemas (31). Naujagimių pneumonija skirstoma į tris pagrindines grupes: įgimta pneumonija, ankstyvoji pneumonija ir vėlyvoji pneumonija (32). Toks skirstymas atspindi ne tik infekcijos pasireiškimo laiko po gimimo intervalą, bet ir etiopatogenetinių faktorių. Įgimtos naujagimių pneumonijos atveju infekcija perduodama vertikaliu keliu iš motinos nėštumo laikotarpiu ir klinikiniai simptomai gali būti stebimi jau iškart po gimimo. Ankstyvoji pneumonija dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 48 valandas po gimimo, o vėlyvoji pneumonija – dažniausiai yra nozokominės kilmės infekcija (31). Įgimtos pneumonijos atveju patogenai vaisių pasiekia hematogeniniu transplacentiniu keliu arba per vaisiaus dangalų. Rizikos faktoriai šiuo atveju yra – motinos infekcija nėštumo metu, su ar be klinikinių požymių, ir vaisiaus dangalų uždegimas (32). Ankstyvosios pneumonijos rizikos faktoriai yra priešlaikinis membranų plyšimas, karščiuojanti gimdyvė, šlapimo takų infekcija ir chorioamnionitas (31,33).

Esant pneumonijai pasireiškia kvėpavimo sutrikimas, o sunkėjant būklei – kvėpavimo nepakankamumas, todėl tai yra greitos diagnozės ir savalaikio gydymo reikalaujanti būklė. KS ultragarso diagnostikoje turi būdingus artefaktų bruožus. Kadangi pneumonija pasižymi aleveolo-

intersticiniu sindromu – PUG diagnostikoje stebimi būdingi židininiai pokyčiai parenchimoje, patologinis pleuros vaizdas ir dažnai – uždegiminio eksudato pleuros ertmėje vaizdas (34,35). Židininiai pokyčiai matomi PUG pneumonijos atveju yra didelės konsolidacijos, oro bronchogramos. 2020 metų meta analizė rodo, kad PUG diagnozuoti vaikų pneumoniją yra jautresnis (95%>91%), tačiau šiek tiek mažiau specifiškas tyrimas (90%<100%) lyginant su krūtinės rentgenografija (36). Lyginant šiuos tyrimus vis dėlto yra atsižvelgiama ir į tyrimo saugumą, atlikimo būdą ir greitį, tad meta analizė rekomenduoja PUG kaip pirmos eilės tyrimą vaikams su įtariama pneumonija (36). Todėl PUG panaudojimas savalaikiam patologijos atpažinimui ir diferencinei diagnostikai tarp kitų KS priežasčių lemia savalaikį antibakterinio gydymo skyrimą (37).

6.2.4 Pneumotoraksas

Pneumotoraksas – patologija, kai pleuros ertmėje, tarp visceralinio ir parietalinio pleuros lapelių, atsiranda oro. Gimus naujagimiui pirmo įkvėpimo metu įvyksta didžiulis slėgių pokytis plaučiuose ir krūtinės ląstoje (38). Toliau vykstant spontaniniam naujagimio kvėpavimui šie slėgiai normalizuojasi, tačiau ilgą laiką plaučiuose esant dideliui slėgiui gali įvykti plaučių audinio (alveolių) įplyšimas, sienelės vientisumo pažeidimas ir oras patenka į pleuros ertmę – tai vadinamasis spontaninis (pirminis) pneumotoraksas (39). Antrinis pneumotoraksas įvyksta esant tam tikriems papildomiems rizikos ar patologiniams veiksniams, pavyzdžiui – KSS (dėl surfaktanto trūkumo ir to pasekoje sumažėjusio plaučių audinio tamprumo), kvėpuojamoji terapija, pneumonija, mekonijaus aspiracijos sindromas, plaučių hipoplazija (40). Pleuroje atsiradęs oras, panaikina slėgių skirtumą reikalingą fiziologiniam kvėpavimo mechanizmui. Nuo oro kiekio pleuros ertmėje priklauso plaučio subliūškimo laipsnis. Pneumotoraksas priklausomai nuo plaučio subliūškimo laipsnio gali būti – vienpusis arba dvipusis ir pilnas arba dalinis. Oro kiekis patekęs į pleuros ertmę taip pat daro įtaką ir naujagimio simptomų raiškai. Esant mažam kiekiui oro, simptomų gali ir nebūti, o esant dideliui kiekiui ar esant įtampos pneumotoraksui gali pasireikšti tiek kvėpavimo, tiek hemodinamikos sutrikimas (38). Dėl šių priežasčių esant pneumotoraksui būtina greita diagnostika ir laiku pasirinkta gydymo taktika. Suaugusių pacientų skubios pagalbos kontekste PUG nauda pneumotoraksui diagnozuoti jau yra įrodyta – tai yra tikslesnis ir greitesnis metodas nei konvenciniai radiologijos tyrimai (41). O tyrimas su NITS gydomų naujagimių populiacija parodė, kad trejų PUG artefaktų: išnykusios B linijos, išnykęs plaučių slankiojimas ir plaučio ribos ženklas (ang. *lung point sign*) jautrumas atitinkamai yra 100%, 100% ir 94%, o visų jų specifiskumas – 100% (42). Greita diagnostika prie paciento ultragarsinio tyrimo pagalba leidžia laiku įvertinti pneumotorakso dydį ir sunkumą bei apsispręsti dėl gydymo

taktikos. Invazinė pleuros ertmės drenavimo arba aspiracijos procedūros saugiai atliekamos PUG kontrolėje (43).

6.2.5 Plaučių edema

Neišnešiotų naujagimių plaučių edemos rizikos faktorius yra atviras arterinis latakas (AAL), kurio užsidarymo mechanizmas yra nebrandus, o dažnis neišnešiotų naujagimių populiacijoje didėja mažėjant GA. AAL daugiausia lemia nebrandūs lygieji raumenys ir dar nesusiformavę deguonies jutimo mechanizmai, taip pat latakas skiriasi nuo išnešiotų kūdikių kraujagyslių tiek savo struktūra, tiek genetinė raiška (44). AAL dėl sumažėjusio plaučių kraujagyslių pasipriešinimo, sukuria nuosrūvį iš kairės į dešinę taip apkraudamas plaučių kraujotaką papildomu tūriu (44). Padidėjusi plaučių kraujotaka dėl plaučių nebrandumo ir mažo GA gali sąlygoti plaučių edemą (45). Plaučių edema sutrikdo dujų apykaitą tarp kvėpuojamojo alveolių paviršiaus ir kapiliarų – atsiranda kvėpavimo sutrikimas. Patologinis skysčių kaupimasis plaučių audiniuose daugelio aukščiau minėtų KS būklių atveju gali būti ir pirminė KS priežastis, ir ligos komplikacija. Praeinančios naujagimių tachipnėjos pagrindinis patofiziologinis elementas yra sutrikęs skysčio pasišalinimas iš plaučių (15). KSS atveju dėl surfaktanto trūkumo plaučiuose formuojasi atelektazės (23). Pakartotinės atelektazės pažeidžia kvėpuojamojo paviršiaus endotelį ir citokinų sukelta uždegiminė reakcija sąlygoja skysčio ekstravazaciją į plaučių audinius (19). Pneumonijos sukelta plaučių edema patofiziologiškai panaši į su KSS susijusią edemą – pirminis, dažniausiai uždegiminis procesas pakeičia kapiliarų pralaidumą taip sukeldamas skysčio persiskirstymą į ekstravaskulinius audinius (46). Plaučių audinyje susikaupęs skystis PUG metu pasireiškia susiliejančiomis B linijomis, sudarančiomis vadinamąjį B profilį (8). Remiantis 2019 metų meta analize, vertinant plaučių edemą, PUG jautrumas (B linijų vaizdas) reikšmingai viršijo krūtinės rentgenogramos jautrumą, tačiau skirtumo specifiškumo atžvilgiu tarp šių metodų nenustatyta. (47).

6.2.6 Kraujavimas iš plaučių

Kraujavimas iš plaučių yra sunki ir potencialiai gyvybei pavojinga naujagimių būklė, pasireiškianti kraujingo skysčio išsiskyrimu iš viršutinių kvėpavimo takų arba intubacinio vamzdelio (48). Dažniausiai kraujavimas pasireiškia tarp antros ir ketvirtos naujagimio gyvenimo dienos, būdingas staigus būklės pablogėjimas ir kvėpavimo sutrikimo simptomai (48). Dažniausi rizikos veiksniai yra vaisiaus augimo sulėtėjimas, neišnešiotumas, mažas gimimo svoris, KSS, surfaktanto terapija, AAL, koagulopatijos, sepsis (49,50). Cole ir kt. teigė, kad plaučių kraujavimą sukelia asfiksijos nulemta kairiojo skilvelio disfunkcija ir hemoraginio skysčio susidarymas, tuo tarpu West ir kiti nustatė, jog

kraujingas skystis į alveoles patenka dėl streso sukeltos endotelio barjero pažeidimo (48). Vis dėl to labiausiai tikėtina, kad kraujavimas pasireiškia kaip masyvios plaučių edemos komplikacija, kai plaučių kapiliarų endotelis yra pažeidžiamas ir kraujingas eksudatas patenka į kvėpavimo takus (51). Diagnozė patvirtinama pagal klinikinius simptomus (kraujingas skystis iš kvėpavimo takų), tačiau diagnostika vaizdiniais tyrimais gali turėti naudos. Krūtinės ląstos rentgenograma gali atskleisti difuzinius arba židinius infiltratus, konsolidacijas ar matinio stiklo tipo užtemimus, dažniausiai pakitimai matomi abipus (52). Pakitimai matomi rentgenogramose dažniausiai yra nespecifiški, todėl diagnozei patvirtinti reikalingos papildomos klinikinės ir laboratorinės išvados. PUG vis plačiau taikomas naujagimių kvėpavimo sutrikimų diagnostikoje tampa vienu iš pagrindinių tyrimo metodų. PUG požymiai, rodantys galimą plaučių kraujavimą yra: A linijų išnykimas, „atplaišų“ (ang. „*shred*“ *sign*) artefaktas, konsolidacijos su oro bronchogramomis, skystis pleuros ertmėje, atelektazės. Ren ir kitų tyrimas nustatė, kad „atplaišų“ artefaktas PUG tyrime turi 91,2% jautrumą, ir 100% specifiškumą diagnozuojant kraujavimą iš plaučių (49).

6.3 Plaučių ultragarso ir krūtinės rentgenogramos palyginimas

Plaučių ligų diagnostikos „auksiniu standartu“ tituluojamas kompiuterinės tomografijos tyrimas naujagimiams dažniausiai yra sunkiai pritaikomas ir dėl labai aukšto jonizuojančios spinduliuotės kiekio – vengiamas tyrimas. Tad neonatologijoje nuo seno naudojamas lengviau pritaikomas krūtinės rentgenografinis tyrimas. Lentelėje (1 lentelė) pateikti plaučių ultragarso (PUG) ir krūtinės rentgenogramos jautrumo bei specifiškumo rodikliai diagnozuojant įvairias plaučių patologijas. Matome, kad PUG nenusileidžia, o dažnu atveju ir lenkia krūtinės rentgeno jautrumą ir specifiškumą. Vis dėlto pastebimas ryškus biomedicininų tyrimų trūkumas, kurie sąžiningai lygintų PUG ir rentgeno metodų diagnostinį tikslumą toms pačioms pacientų imtims bei grupėms. Dėl šios priežasties nėra aiškiai apibrėžto atsakymo, kuris metodas tam tikrais atvejais yra patikimesnis, ypač diagnozuojant specifines patologijas, tokias kaip TTN ar plaučių edema. Šie trūkumai pabrėžia būtinybę atlikti aukštos kokybės, lyginamuosius tyrimus, kuriuose būtų naudojamos vienodos imtys ir analizuojamas tiek PUG, tiek rentgeno jautrumas ir specifiškumas kiekvienai patologijai.

1 lentelė PUG ir krūtinės rentgenologinio tyrimo jautrumo ir specifiškumo palyginimas

Patologija	Plaučių ultragarsinis tyrimas				Krūtinės rentgenograma			
	PUG požymiai ir artefaktai	Jautrumas	Specifiškumas	Šaltinis	Rentgenologiniai požymiai	Jautrumas	Specifiškumas	Šaltinis
Pracinant naujagimių tachipnėja	Double lung point ženklų reikšmė TTN diagnostikai	94%	100%	Srinivasan ir kt. (18)	-	-	-	
	Alveolo-intersticinis sindromas	94%	88%					
Kvėpavimo sutrikimo sindromas	Konsolidacijos su oro ar skysčio bronchogramomis	100%	100%	Srinivasan ir kt. (18)	-	-	-	-
	Sunkus alveolo-intersticinis sindromas / nėra A linijų	88%	94%					
	Nėra nepaveikto plaučių ploto	100%	94%					
Pneumonija	Konsolidacijos, oro bronchogramos, skystis pleuros ertmėje	95%	90%	Yan ir kt. (36)	Pneumonijai būdingi vaizdai	91%	100%	Yan ir kt. (36)
Pneumotoraksas	„Lung point“ ženklas; Nėra B linijų; Nėra plaučio slankiojimo; Nėra plaučio pulsavimo	100%	100%	Cattarosi ir kt.(53)	Pneumotoraksui būdingas vaizdas	96%	100%	Cattarosi ir kt.(53)
Plaučių edema	Plaučio slankiojimas su dominuojančiomis B linijomis	97%	95%	-	-	-	-	-
Kraujavimas iš plaučių	„Shred“ požymis	91,2%	100%	Ren ir kt. (49)				

7 TYRIMO METODIKA

Retrospektyvinis tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų akušerijos ir ginekologijos centro (VUL SK AGC) naujagimių intensyviosios terapijos poskyryje. Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimo numeris tyrimui atlikti Nr. 2024/11-1618-

1074. Tiriamoji imtis buvo sudaryta iš neišnešiotų naujagimių, kurie gimė dviejų atskirų vienerių metų laikotarpių metu VUL SK AGC: prieš PUG protokolo įvedimą (iki 2022 m.) ir po PUG įvedimo NITS (nuo 2022 m.). Tiriamoji imtis sudaryta įtraukus gyvus neišnešiotus naujagimius, kurių gestacinis amžius ≥ 23 sav., bet mažiau nei 36 sav.+6 d. GA. Šio baigiamojo darbo tyrime buvo pasirinkta analizuoti ≥ 23 savaičių, bet mažiau nei 32 savaičių GA naujagimius. Dėl papildomo ištyrimo pagal gestacinį amžių tiriamoji imtis buvo padalinta į dvi grupes: naujagimiai, kurių gestacinis amžius yra mažiau nei 28 savaitės – ypač neišnešioti naujagimiai (YNN) ir tie, kurių GA yra 28 savaitės ir daugiau – labai neišnešioti naujagimiai (LNN).

Tyrimui buvo naudojami naujagimių ir jų motinų nuasmeninti susisteminti sveikatos duomenys iš medicininių įrašų ligos istorijose. Buvo surinkta informacija apie naujagimio gimimo svorį, gestacinį amžių, lytį, vaisiaus vystymosi sutrikimus, plaučių brandinimą, atliktus vaizdinius tyrimus, perinatalinės infekcijos diagnozę (TLK-10 kodas: P39.9), interleukino-6 tyrimo rezultatus, hospitalizacijos trukmę bei antibakterinės terapijos skyrimą. Iš naujagimių motinų medicininių įrašų buvo įtraukti duomenys apie: amžių, nėštumų skaičių, gretutines patologijas, priešlaikinio gimdymo priežastį, vaisiaus dangalų histopatologinio tyrimo atsakymą ir gimdymo būdą.

Surinkti nuasmeninti medicininiai duomenys buvo apdoroti naudojant Microsoft Excel programą, o statistinė duomenų analizė atlikta naudojant Rcmdr programą (programos versija: R version 4.4.3) Analizuojant duomenis buvo skaičiuojamos aprašomosios skaitinės charakteristikos: atvejų dažnis, mediana, vidurkis, standartinis nuokrypis, tarp-kvartilinis intervalas.

Norint patikrinti, ar kiekybinių kintamųjų reikšmės populiacijoje pasiskirsčiusios pagal normalųjį (Gauso) skirstinį, buvo taikytas Shapiro-Wilk testas. Kiekybinių požymių, kurių reikšmės buvo pasiskirsčiusios pagal normaliojo skirstinio sąlygas, reikšmių vidurkiai dviejose grupėse lyginti naudojant parametrinį dviejų nepriklausomų imčių T testą. Kiekybinių požymių, neatitinkančių normalaus skirstinio, reikšmės rezultatuose pateiktos mediana ir tarp-kvartiliniu intervalu, o skirtumas tarp grupių buvo vertinamas neparametriniu Wilkoxsono rangų sumos testu nepriklausomoms imtims. Lyginant kokybinių požymių dažnį buvo taikomas Chi-kvadrato kriterijus, o dažniams esant <5 – Fišerio tikslusis testas. Norint išsiaiškinti plaučių ultragarso ir kitų veiksnių įtaką rentgenologinių tyrimų skaičiui, antibakterinės terapijos pasirinkimui ir hospitalizacijos trukmei buvo atliktos: neigiama binominė ir Firth logistinė regresinės analizės.

Šiame tyrime pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$. Skirtumai ir priklausomybės tarp grupių (prieš PUG protokolo taikymą ir po) buvo laikyti statistiškai reikšmingais, kai apskaičiuotas reikšmingumo lygmuo p buvo mažiau nei 0,05.

8 REZULTATAI

8.1 Grupių charakteristika

Iš viso į tyrimą įtraukti 117 neišnešiotų naujagimių atvejai: 67 atvejų prieš protokolą (58%) ir 50 atvejų PUG protokolo taikymo eroje (42%) VUL SK NITS. Naujagimių charakteristikų analizė parodė, kad lyties pasiskirstymas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,77$). Nors po protokolo vidutinis naujagimių svoris buvo šiek tiek didesnis (1385 g ir 1260 g), o gestacinis amžius ilgesnis (30 sav. ir 29 sav.), šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (atitinkamai $p = 0,9$ ir $p = 0,075$). Prieš ir po PUG protokolo įvedimo YNN (<28 sav.) ir LNN (28-32 sav.) santykis taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,3228$). Bevandenio laikotarpio trukmė taip pat nesiskyrė tarp grupių ($p = 0,3$).

Perinatalinė hipoksija buvo dažnesnė po PUG protokolo (22% vs. 15%), tačiau šis skirtumas nebuvo reikšmingas ($p = 0,24$). Vaisiaus vystymosi sutrikimai po protokolo buvo stebėti dažniau (14% ir 6%), bet statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,2012$). Sunkus KSS, reikalaujantis daugiau nei vienos surfaktanto dozės, buvo stebėtas panašiu dažniu abiejose grupėse (64% ir 62%, $p = 0,81$). Taigi, grupės pagal naujagimių požymius statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal lytį, gestacinį amžių, gimimo svorį, bevandenio laikotarpio trukmę, perinatalinės hipoksijos, vaisiaus vystymosi sutrikimų, plaučių brandinimo ir KSS sunkumo dažnį ($p > 0,05$).

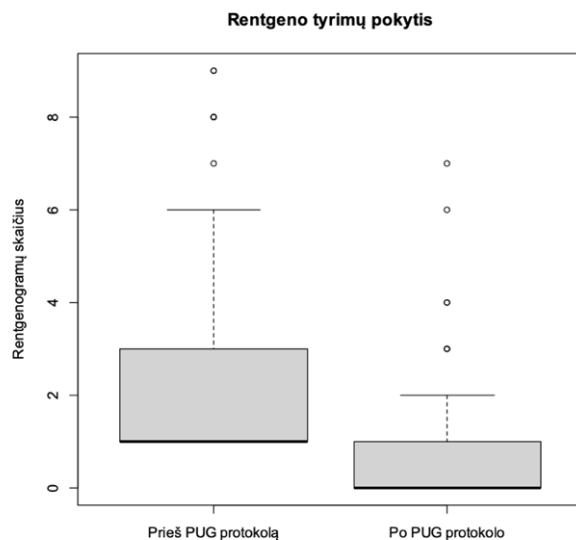
Tyrimo imties gimdyvių amžiaus vidurkis buvo 31.9 metai, o nėštumų skaičiaus mediana – 2. Šie du rodikliai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamųjų laikotarpių ($p = 0,88$ ir $p = 0,94$, atitinkamai).

Priešlaikinio gimdymo priežastys taip pat buvo panašios – priešlaikinis vaisiaus membranų plyšimas (PPROM) ir spontaninio gimdymo dažnis buvo artimas abiejose grupėse ($p = 0,9$). PPRM ir spontaninis gimdymas buvo šiek tiek daugiau nei pusės visų priešlaikinių gimdymų priežastis. Tačiau gretutinės motinos patologijos po PUG protokolo buvo nustatytos reikšmingai dažniau (60% ir 22%, $p < 0,001$). 38.5% visų į tyrimą įtrauktų neišnešiotų naujagimių gimė natūralaus gimdymo metu, o gimdymo būdas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė – cezario pjūvio operacijų dažnis po protokolo buvo šiek tiek mažesnis (58% ir 64% ($p = 0,5$)).

Lentelėje (1 priedas) nurodyti tiriamųjų grupių naujagimių ir motinų požymių palyginimas: reikšmių vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai, medianos ir tarpkvartiliniai intervalai, dažniai ir procentai. Rezultatai rodo, kad tarp grupių reikšmingų skirtumų nebuvo, išskyrus tai, kad PUG protokolo laikotarpiu gimdyvės dažniau turėjo gretutinių patologijų.

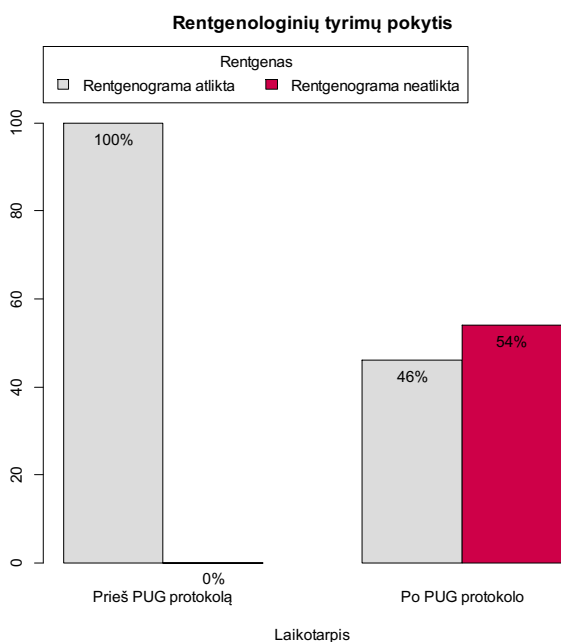
8.2 Rentgenologinių tyrimų pokytis tarp laikotarpių ir plaučių ultragarso įtaka tyrimų kiekiui

Įdiegus PUG bendras atliekamų rentgenologinių tyrimų skaičius sumažėjo. Prieš pradedant taikyti PUG rentgenologinių tyrimų mediana buvo 1 (IQR 2), o po PUG įvedimo 0 (IQR=1). Grupės buvo palygintos naudojant Wilkoksano rangų sumos testą, kuris parodė, kad skirtumas tarp grupių yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). (2 pav.)



2 pav. Rentgenologinių tyrimų pokytis

Prieš PUG protokolo įvedimą visiems pacientams (100%) buvo skirti rentgeno tyrimai, tuo tarpu po protokolo įvedimo rentgeno tyrimus gavo tik 46% naujagimių. Fisher's exact testu gautas skirtumas yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Nė vienos krūtinės rentgenogramos negavusių naujagimių skaičius prieš PUG erą buvo 0, tai reiškia, kad visi neišnešioti naujagimiai gavo bent vieną krūtinės rentgenogramą. (3 pav.)



3 pav. Rentgenologinių tyrimų dažnio pokytis

Taip pat laikotarpiu prieš PUG daugiau nei vienas rentgeno tyrimas (>1) buvo skirtas 43,3% pacientų, tačiau pradėjus protokolo įgyvendinimą naujagimių gavusių >1 rentgenogramą hospitalizacijos metu sumažėjo 17%. (3 lentelė) Šie pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi pagal Chi-kvadrato kriterijų ($p<0,001$).

3 lentelė CXR dažnio pasiskirstymas grupėse pagal laikotarpį

Rentgenogramų skyrimo dažnis	prieš PUG protokolą 67 (57%)	po-PUG protokolo 50 (43%)	p-reikšmė
CXR neskirta, n(%)	0 (0%)	27 (54%)	<0,001 ¹
CXR skirta, n(%)	67 (100%)	23 (46%)	
Skirta 1 CXR	38 (57%)	10 (20%)	<0,001 ²
Skirta >1 CXR	29 (43%)	13 (26%)	
PUG – plaučių ultragarsas, CXR – krūtinės rentgenografija, ¹ Fisher’s exact test, ² Pearson's Chi-squared test			

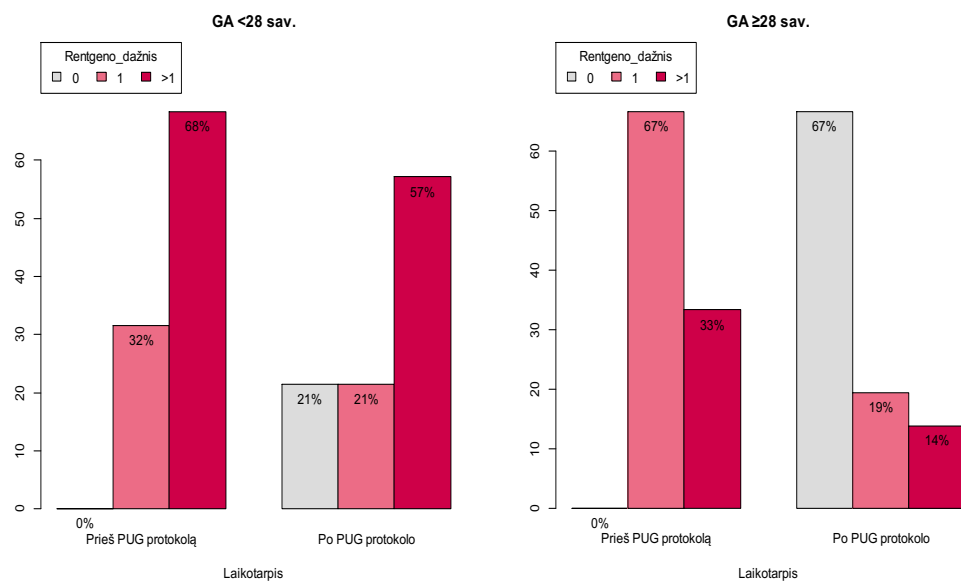
Taip pat buvo atlikta analizė grupėse pagal gestacinį amžių (YNN ir LNN grupėse) (lentelė 4)

- Po PUG protokolo YNN grupėje rentgeno tyrimų skyrimas sumažėjo iki 78,6% (100% prieš PUG), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p=0,067$).
- LNN grupėje krūtinės rentgenogramų skyrimas sumažėjo 66 procentais ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p<0,001$)

4 lentelė. Naujagimių dalis, kuriems buvo skirta rentgenograma GA grupėse

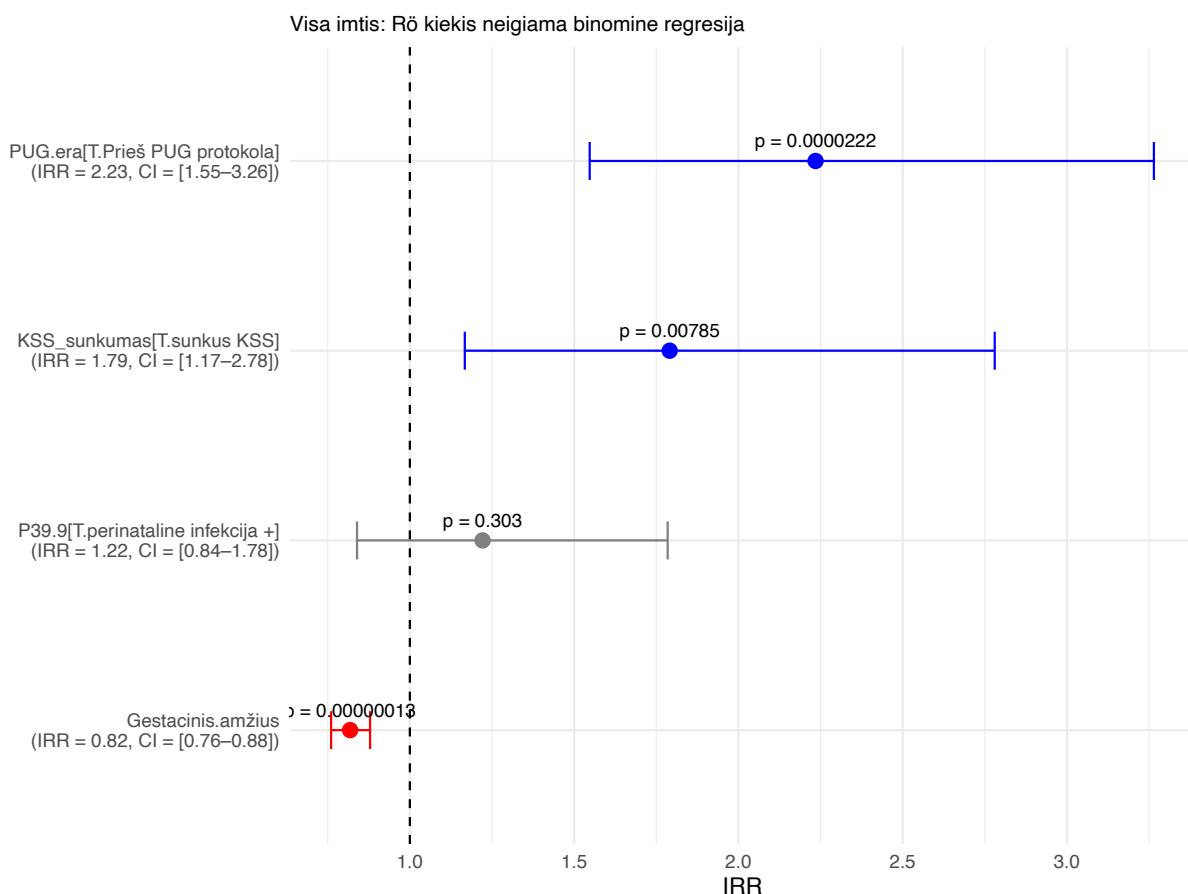
GA grupė	YNN 33 (28%)	p-reikšmė	LNN 84 (72%)	p-reikšmė
Prieš PUG	19 (100%)	0,067 ¹	48(100%)	<0,001 ¹
Po PUG	11 (78.6%)		12 (33%)	
PUG – plaučių ultragarsas, GA – gestacinis amžius, ¹ Fisher’s exact test, YNN – ypač neišnešioti naujagimiai, LNN – labai neišnešioti naujagimiai				

Atlikus grupių pagal GA tyrimą, pastebėta, kad laikotarpiais prieš PUG ir po PUG protokolo įdiegimo pakartotinių rentgenogramų atlikimo tendencija skiriasi nuo visos imties rezultatų. Rentgeno tyrimo dažnio dinamika tarp YNN tiriamaisiais laikotarpiais statistiškai reikšmingai nepasikeitė ($p=0,1592$). Visgi stebimas reikšmingas teigiamas pokytis LNN grupėje po PUG eroje.



4 pav. Rentgeno tyrimų dažnis tiriamaisiais laikotarpiais grupėse pagal gestacinę amžių

Daugiau nei vieną rentgenogramą gavusių naujagimių skaičius šioje grupėje sumažėjo 19%, o gavusių vieną rentgenogramą naujagimių kiekis sumažėjo net 3,5 karto. ($p < 0,001$) (4 pav.)



5 pav. Neigiamos binominės regresijos rezultatai. Priklausomas kintamasis: rentgenogramų kiekis

Dėl didelės duomenų perdispersijos (ang. *Overdispersion*) pasirinkta atlikti neigiamą binominę (NB) regresiją, kurios priklausomas kintamasis – krūtinės rentgenogramų kiekis naujagimiui. Modelis vertina PUG protokolo taikymo įtaką, koreguojant pagal GA, KSS sunkumą bei perinatalinę infekciją. Regresijos modelis parodė, kad PUG protokolo įvedimas reikšmingai sumažino rentgeno tyrimų kiekį visoje naujagimių imtyje ($IRR \approx 2,23$, $p < 0,001$). Prieš PUG taikymą naujagimiai vidutiniškai gavo apie dukart daugiau rentgeno tyrimų, nei PUG taikymo laikotarpiu. Kiekviena papildoma GA savaitė mažino vidutinį rentgeno tyrimų skaičių naujagimiui 18 proc. ($p < 0,001$), o sunkus KSS buvo susijęs su 1,79 karto didesniu rentgeno tyrimų kiekiu naujagimiui ($p = 0.0079$). (5 pav.)

LNN grupėje, PUG protokolo įvedimas buvo dar stipresnis nepriklausomas kintamasis reikšmingai mažinantis atliekamų rentgenologinių tyrimų kiekį apie 3 kartus ($IRR \approx 3,01$, $p < 0.001$). (5 lentelė)

5 lentelė Neigiamų binominių regresijų rezultatai. Priklausomas kintamasis krūtinės rentgenogramų dažnis

CXR skaičiaus priklausomybė nuo perinatalinių veiksnių gestacinio amžiaus (GA) grupėse (NB regresija)							
YNN				LNN			
Kintamasis	IRR	CI	P reikšmė	Kintamasis	IRR	CI	P reikšmė
PUG.era [T.Prieš PUG protokolą]	2.11	[1.22–3.71]	0.0063	PUG.era [T.Prieš PUG protokolą]	3.01	[1.74–5.45]	<0.001
GA	0.64	[0.52–0.78]	<0.001	GA	0.95	[0.78–1.15]	0.591
KSS sunkumas [T.sunkus KSS]	2.22	[0.75–8.15]	0.186	KSS sunkumas [T.sunkus KSS]	1.75	[1.1–2.8]	0.0184
P39.9 [T.perinatalinė infekcija +]	0.78	[0.44–1.4]	0.404	P39.9 [T.perinatalinė infekcija +]	1.45	[0.89–2.38]	0.141
CXR - krūtinės rentgeno tyrimas, GA - gestacinis amžius savaitėmis, NB regresija - neigiama binominė regresija, IRR - įvykių dažnio santykis, CI - pasikliautinis intervalas, KSS - kvėpavimo sutrikimo sindromas, YNN – ypač neišnešioti naujagimiai, LNN – labai neišnešioti naujagimiai							

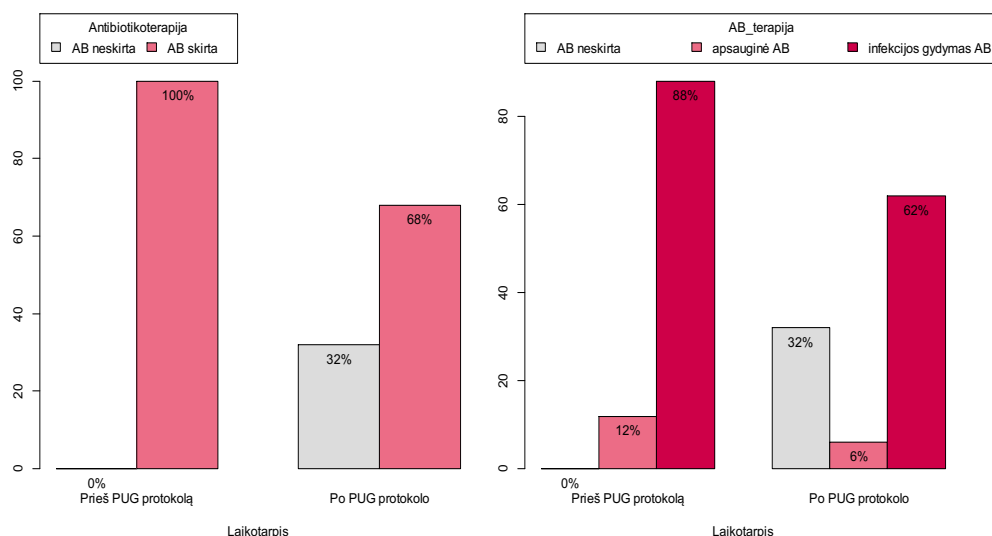
Po PUG protokolo įvedimo pastebėtas reikšmingas skiriamų rentgeno tyrimų skaičiaus ir pakartotinių krūtinės rentgenogramų sumažėjimas neišnešiotiems naujagimiams. Teikiant pirmenybę PUG tyrimui, kaip pirminiam plaučių būklės vertinimo įrankiui sumažėjo naujagimių ekspozicija jonizuojančiai spinduliuotei, o ypač reikšmingas skirtumas pastebėtas ≥ 28 savaičių GA naujagimių grupėje.

8.3 Antibiotikų skyrimo ir gydymo antibakterine terapija trukmės palyginimas tarp laikotarpių. Plaučių ultragarso įtaka antibakterinei terapijai

Antibakterinės terapijos dažnio palyginimas tarp laikotarpių

PUG eroje antibakterinę terapiją gavusių neišnešiotų naujagimių kiekis sumažėjo 32 proc. lyginant su naujagimiais prieš PUG laikotarpį, kur visiems pacientams (100%) buvo skirta vienos ar kitos trukmės antibakterinė terapija ($p < 0,001$). Apsauginės antibakterinės terapijos (kai AB skiriami < 3 dienas) skyrimo dažnis PUG taikymo laikotarpiu sumažėjo 6 procentais ($p < 0,001$). (6 pav.)

Grupių pagal GA analizė parodė, kad YNN grupėje PUG laikotarpiu ir prieš jį antibiotikų skyrimo

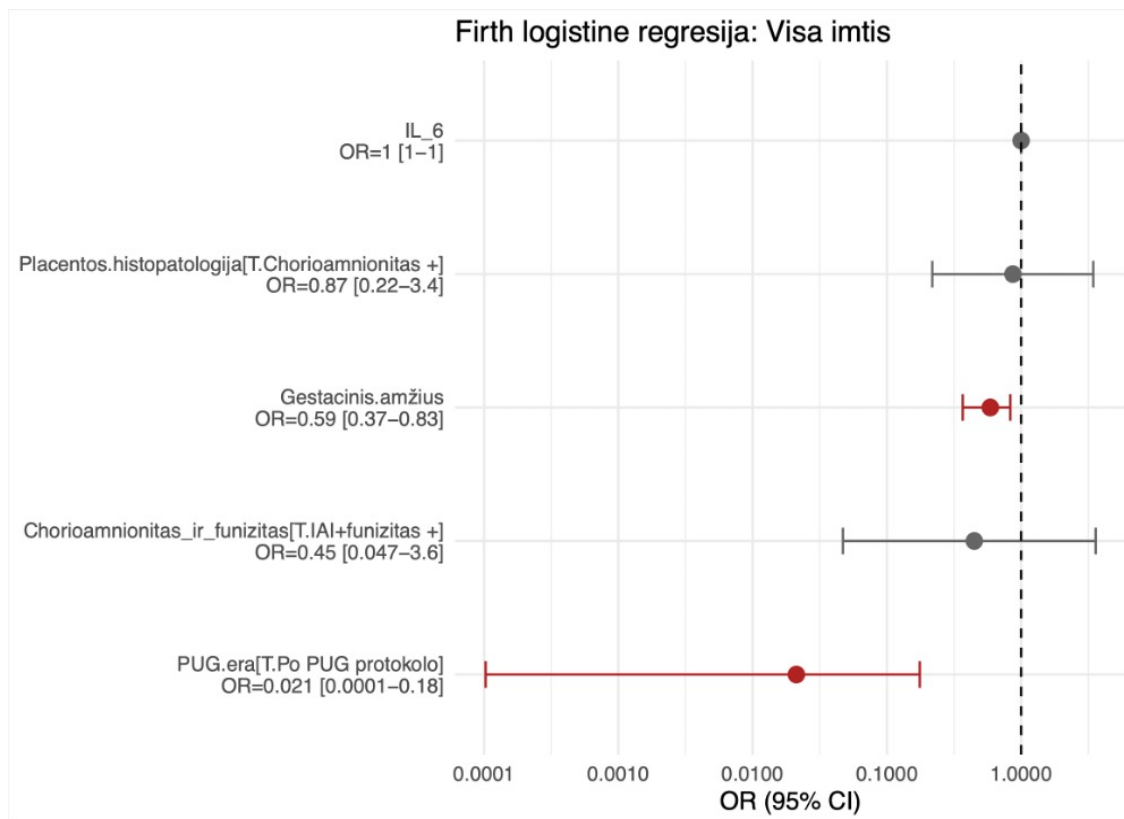


6 pav. Antibakterinės terapijos taikymo pokyčiai prieš ir po PUG įdiegimą

nepasikeitė, tačiau statistiškai reikšmingas pokytis stebėtas vyresnio nei 28 savaitės GA naujagimių grupėje. Šioje grupėje antibiotikų skyrimas sumažėjo net 46%. (6 lentelė)

6 lentelė. Naujagimių dalis gavusi antibakterinę terapiją grupėse pagal GA ir laikotarpį

GA grupė	YNN 33 (28%)	p-reikšmė	LNN 84 (72%)	p-reikšmė
Prieš PUG	19 (100%)	0,3841 ¹	48 (100%)	<0,001 ²
Po PUG	14 (100%)		20 (56%)	
GA – gestacinis amžius savaitėmis, PUG – plaučių ultragarsas, ¹ Pearson's Chi-squared test ² Fisher's exact test, YNN – ypač neišnešioti naujagimiai, LNN – labai neišnešioti naujagimiai				



7 pav. Logistinės regresijos rezultatai. Priklausomas kintamasis – antibakterinė terapija.

Atlikta Firth's dvinarė logistinė regresija su baudimo sąlygos įtraukimu (ang. *penalization term*). Taikant paprastą dvinarę logistinę regresiją įvyko tobulos atskirties (ang. *perfect separation*) fenomenas, nes grupėje kurioje netaikytas PUG visi pacientai gavo antibakterinę terapiją. Dėl šios priežasties pasirinkta Firth's logistinė regresija stabdo koeficientų „pabėgimą“ į begalybę ir normalizuoja koeficientus pateikdama realistiškus šansų santykius su normalizuotais pasikliautiniais intervalais.

Logistinė regresija išskyrė du labiausiai įtakos antibakterinės terapijos pasirinkimui turėjusius faktorius:

- PUG tyrimo taikymas sumažino tikimybę gauti antibakterinę terapiją beveik 98% (OR=0,021; CI [0,0001–0,18]; $p < 0,001$).
- Kiekviena papildoma gestacinio amžiaus savaitė mažino tikimybę antibakterinės terapijos pasirinkimui 41 proc. (OR=0,59; 95% CI [0,37-0,83]). Kitų nepriklausomų kintamųjų įtaka nebuvo statistiškai reikšminga (7 pav.)

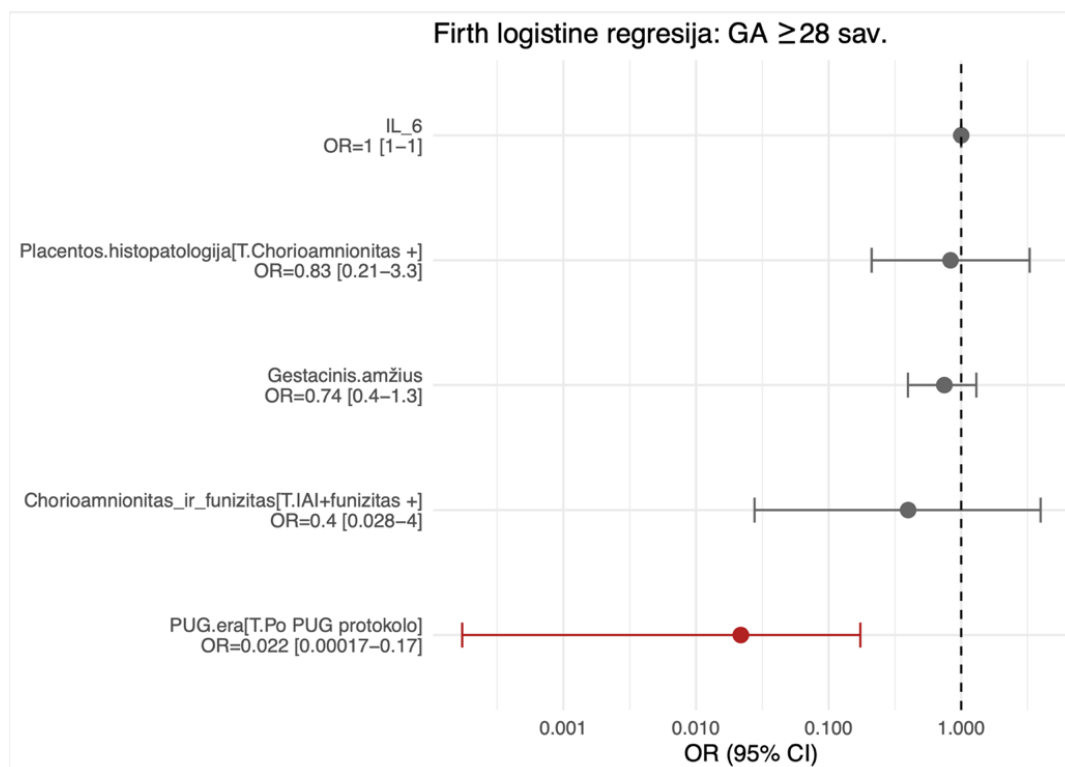
Firth logistinės regresijos taip pat atliktos ir GA grupėse. YNN grupėje nustatyta, kad, laikant kitus prognozuojančius kintamuosius pastoviais, PUG protokolo įdiegimas neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos antibakterinės terapijos pasirinkimui (OR = 0,007; 95% CI [0.007-289]; $p > 0,05$). Ypač platus

pasikliautinis intervalas ir labai aukšta p reikšmė rodo, kad rezultatai yra nepatikimi ir tikėtina, jog dėl mažos imties regresijos modelis nepajėgia tiksliai įvertinti tikrosios PUG įtakos šiam pogrupiui. Gestacinis amžius taip pat statistiškai reikšmingos įtakos antibakterinės terapijos pasirinkimui neturėjo. (7 lentelė)

7 lentelė Firth logistinės regresijos rezultatai YNN grupėje (GA <28 sav.)

Kintamieji	OR	CI	p reikšmė
PUG era [Po PUG protokolo]	0.007	[0.007-289]	0.974
GA	1.066	[0.067-8.13]	0.936
Interleukinas-6	1	[1-1]	0.552
Placentos histopatologija [Chorioamnionitas +]	1.757	[0.007-943]	0.793
Chorioamnionitas ir funizitas	0.668	[0.002-112.4]	0.833
OR - šansų santykis, CI - pasikliautiniai intervalai, PUG - plaučių ultragarsas, GA – gestacinis amžius savaitėmis			

LNN grupėje laikant kitus kintamuosius pastoviais, antibakterinės terapijos skyrimo tikimybė po PUG protokolo įdiegimo sumažėjo net apie 98 % (OR = 0,022; 95 % CI: [0,00017–0,17]; p < 0,001),

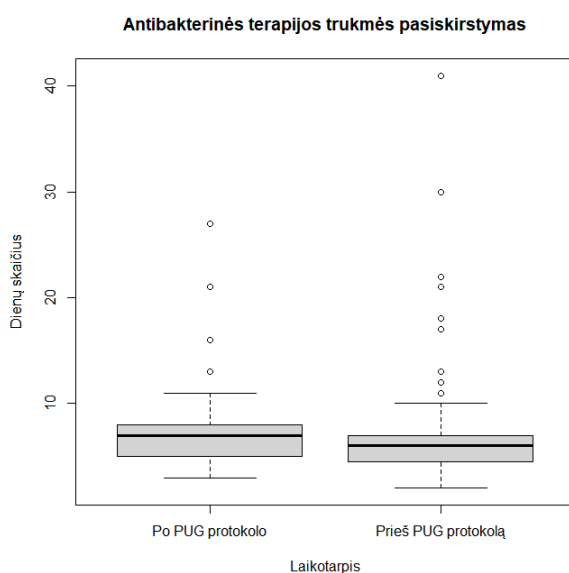


8 pav. Firth logistinės regresijos rezultatai LNN grupėje. Priklausomas kintamasis - antibakterinė terapija

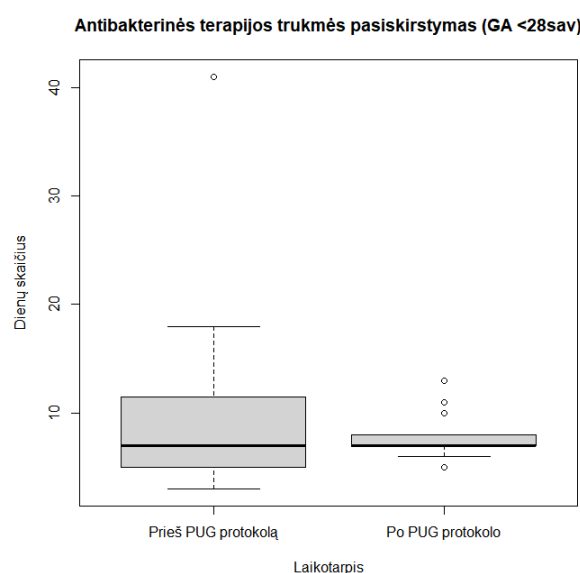
rezultatas rodo statistiškai reikšmingą įtaką antibiotikų vartojimui. GA, interleukino-6 koncentracija kraujyje ir kiti veiksniai nebuvo statistiškai reikšmingi (8 pav.).

Antibakterinio gydymo trukmės palyginimas tarp laikotarpių

Įdiegus PUG bendras antibiotikų skyrimas sumažėjo, o skiriamos antibakterinės terapijos trukmė nepakito. Grupės buvo palygintos naudojant Wilkoksno rangų sumos testą, kuris parodė, kad skirtumas tarp grupių nėra statistiškai reikšmingas ($p = 0,361$). Prieš pradedant taikyti PUG antibakterinės terapijos trukmės mediana buvo 6 dienos (IQR 2,5), o po PUG įvedimo 7 (IQR 3,5) (9 pav.).



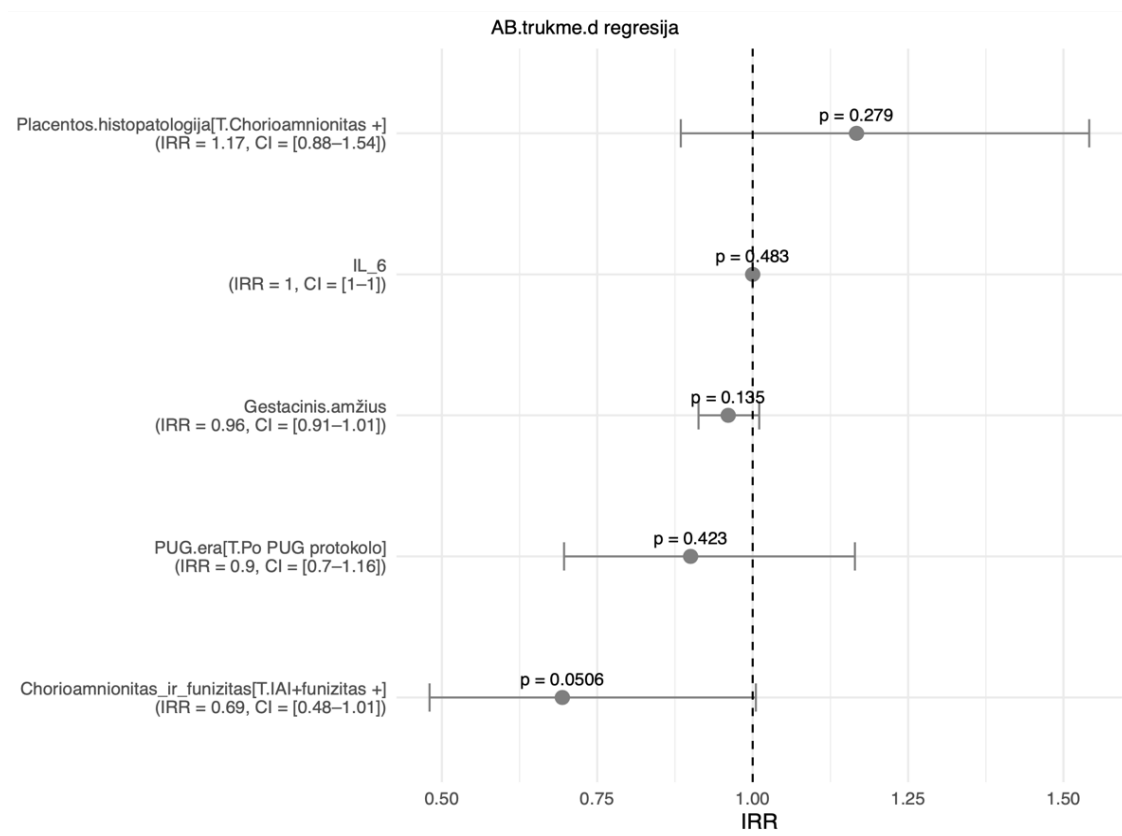
9 pav. Boxplot. Antibakterinės terapijos trukmė visoje tiriamųjų imtyje



10 pav. Boxplot. antibakterinės terapijos trukmė YNN grupėje

Ypač neišnešiotų naujagimių grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo antibakterinės terapijos trukmės medianos atžvilgiu nebuvo nustatyta ($p=0,686$), prieš PUG taikymą 7 dienos (IQR 1) ir taip pat 7 dienos (IQR 6,5) PUG taikymo laikotarpiu. LNN, t.y. brandesnių naujagimių grupėje, PUG taikymo laikotarpiu antibakterinės terapijos trukmės mediana taip pat nepasikeitė: prieš PUG ir PUG laikotarpiu 6 dienos (IQR 2 ir 3 atitinkamai) ($p>0,05$) (10 pav.).

Įvertinti PUG įtaką antibakterinės terapijos trukmei buvo atliktos neigiamos binominės regresijos (visai imčiai ir GA grupėse) įtraukiant naujagimius, kurie hospitalizacijos metu po gimimo gavo antibakterinę terapiją. Regresija koreguota pagal naujagimio GA, interleukino-6 kiekį ir vaisiaus dangalų patologinio tyrimo atsakymą (11 pav.).



11 pav. Neigiamos binominės regresijos rezultatai. Priklausomas kintamasis - antibakterinės terapijos trukmė.

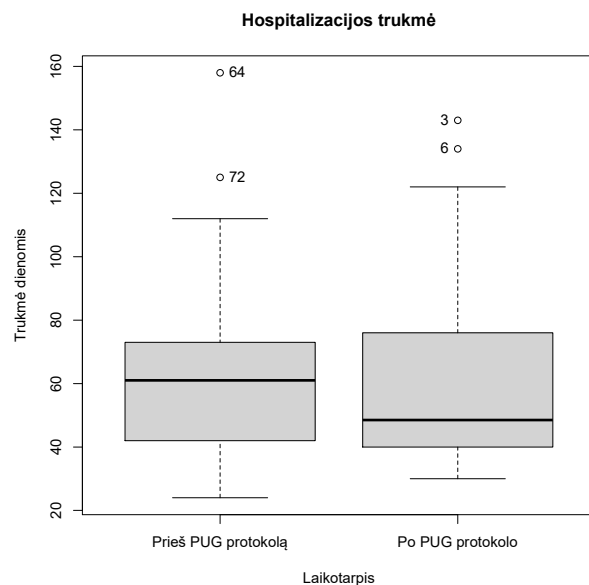
Regresijos rezultatai rodo, kad nė vienas nepriklausomas kintamasis, tarp jų ir PUG neturėjo įtakos antibakterinės terapijos trukmei.

Regresijos rezultatai YNN grupėje parodė, kad taikant PUG antibakterinės terapijos trukmė buvo apie 33 proc. (IRR= 0,67, 95% CI [0,45-0,9]; p=0,0457) trumpesnė lyginant su krūtinės rentgenogramų laikotarpio grupe. LNN grupėje nė vienas į regresiją įtrauktų nepriklausomų kintamųjų neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos antibakterinės terapijos trukmei (12 pav.).

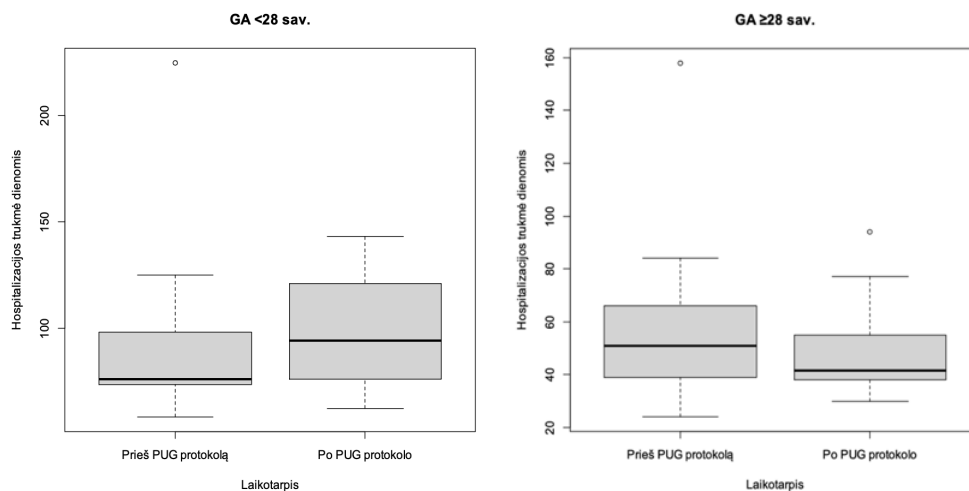
Įdiegus PUG protokolą, antibakterinės terapijos paskyrimo dažnis sumažėjo, o antibakterinės gydymo trukmė – tarp naujagimių, kurie gavo antibakterinę terapiją statistiškai reikšmingai tarp laikotarpių nepasikeitė. Logistinės regresijos analizė parodė, kad PUG taikymas reikšmingai sumažino tikimybę skirti antibiotikus šiai pacientų grupei, net ir įvertinus kitus svarbius antibakterinės terapijos pasirinkimui klinikinius veiksnius. Nors YNN grupėje reikšmingų pokyčių nenustatyta, bendros tendencijos rodo, kad PUG protokolai galimai prisidėjo prie racialesnio antibakterinių vaistų skyrimo, o tiksliam poveikio reikšmingumui nustatyti reikėtų didesnės tiriamųjų imties.

8.4 Hospitalizacijos ir gydymo NITS trukmės palyginimas tarp grupių. Plaučių ultragarso įtaka hospitalizacijos trukmei.

Prieš PUG protokolo įgyvendinimą neišnešiotų naujagimių hospitalizacijos trukmės mediana buvo 62 (IQR 30,5) dienos, o PUG laikotarpiu – 48,5 (IQR 36) dienos. Palyginus hospitalizacijos trukmę tarp laikotarpių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta ($p = 0,4338$). (13 pav.)



13 pav. Hospitalizacijos trukmės po gimimo palyginimas tarp laikotarpių



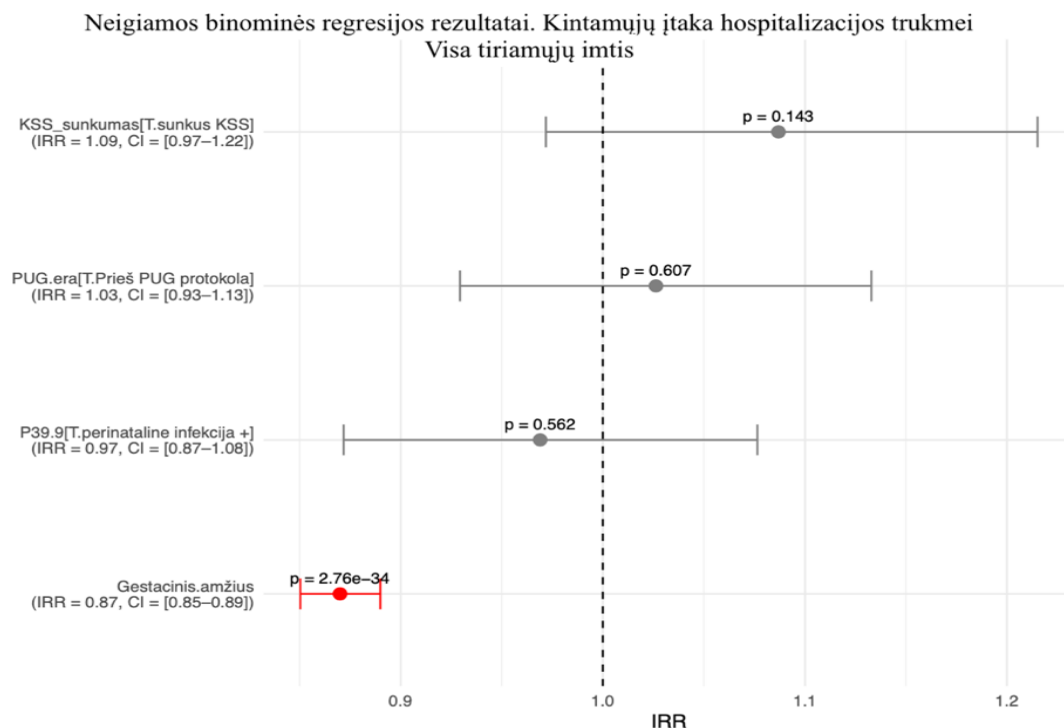
14 pav. Hospitalizacijos trukmės palyginimas tarp GA grupių tiriamaisiais laikotarpiais

Grupėse pagal GA (14 pav.):

- YNN grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p=0,1493$), tačiau:
 - Prieš PUG laikotarpiu mediana 76 dienos (IQR 24,5)
 - PUG laikotarpiu mediana – 94 dienos (IQR 42,5)
- LNN grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nenustatyta:
 - Prieš PUG laikotarpiu mediana 51 dienos (IQR 27)
 - PUG laikotarpiu mediana – 41,5 dienos (IQR 16)

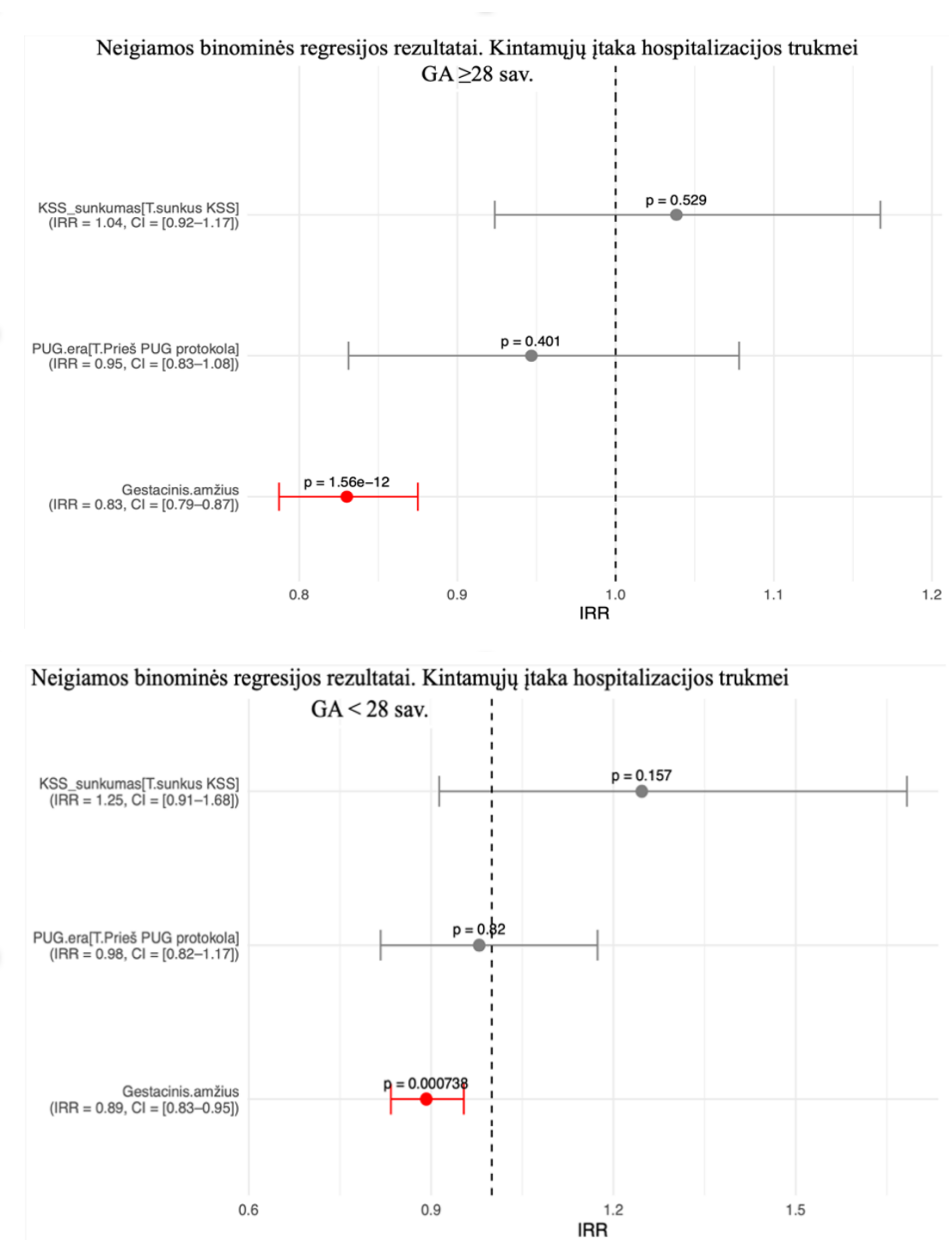
Gydymo trukmės NITS prieš PUG ir PUG laikotarpiais medianos buvo vienodos 9 (IQR 10 ir 9 - atitinkamai) ir statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta ($p>0,05$). Gydymo trukmė naujagimių intensyvios terapijos skyriuje tarp laikotarpių grupėse pagal GA taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p>0,05$)

Atlikta neigiamoji binominė regresija, kurios priklausomas kintamasis – hospitalizacijos trukmė dienomis. Modelis vertino PUG įtaką, koreguojant pagal GA, KSS sunkumą bei perinatalinės infekcijos diagnozę (15 pav.).



15 pav. Neigiamos binominės regresijos rezultatai

Regresijos rezultatai parodė, kad PUG tyrimo taikymas neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos hospitalizacijos trukmei. Nors modelis parodė nežymiai ilgesnę trukmę prieš įgyvendinant PUG protokolą (IRR = 1,03; 95 % CI: [0,93–1,13]), rezultatas nebuvo reikšmingas ($p = 0,607$). Tuo tarpu GA turėjo reikšmingą neigiamą įtaką hospitalizacijos trukmei – kiekviena papildoma gestacijos savaitė sumažino hospitalizacijos trukmę 13 % (IRR = 0,87; 95 % CI: [0,85–0,89]; $p < 0,001$).



16 pav. Regresijų rezultatai grupėse pagal GA

Regresijų rezultatai grupėse pagal GA parodė panašius rezultatus – tik GA turėjo statistiškai reikšmingą įtaką hospitalizacijos trukmei. Kiekviena papildoma GA savaitė trumpino hospitalizacijos trukmę:

- 11% YNN grupėje (IRR = 0,89; 95 % CI: [0,83–0,95]; $p < 0,001$).
- 17% LNN grupėje (IRR = 0,83; 95 % CI: [0,79–0,87]; $p < 0,001$) (15 pav.)

8.5 Pagrindinių neišnešiotų naujagimių komplikacijų dažnio palyginimas tarp laikotarpių

PUG protokolo saugumui įvertinti buvo palygintos dažniausių neišnešiotų naujagimių komplikacijų dažnis tarp laikotarpių:

- Intraskilvelinių kraujosrūvų
- Sepsio
- Neišnešiotų naujagimių retinopatijos
- Bronchopulmoninės displazijos

Lentelėje pateiktas komplikacijų dažnių palyginimas tarp laikotarpių (8 lentelė). Pagal Chi-kvadrato kriterijų komplikacijų dažnis prieš PUG ir po PUG įdiegimo statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

8 lentelė. Komplikacijų dažnio palyginimas tarp laikotarpių

Komplikacija	Prieš PUG	Po PUG	p reikšmė
Bronchopulmoninė displazija, n (%)	7 (10,4%)	7 (14%)	0.559 ¹
Neišnešiotų naujagimių retinopatija, n (%)	23 (34%)	17 (34%)	0.971 ¹
Intraskilvelinė kraujosruva, n (%)	19 (28%)	17 (34%)	0.513 ¹
Sepsis, n (%)	7 (10,4%)	7 (14%)	0.559 ¹
¹ Pearson's Chi-squared test			

PUG poveikis rentgenologinių tyrimų kiekiui

Vienas iš šio tyrimo uždavinių buvo įvertinti, kaip pasikeitė rentgeno tyrimų kiekis neišnešiotų naujagimių hospitalizacijos metu dviem skirtingais laikotarpiais: prieš PUG protokolo įdiegimą ir jo taikymo metu. Gauti rezultatai parodė, statistiškai reikšmingą naujagimių, kuriems atliktas rentgeno tyrimas, dalies sumažėjimą. Pradėjus taikyti PUG nė vienos rentgenogramos negavo daugiau nei pusė naujagimių ir taip išvengė žalingo jonizuojančios spinduliuotės poveikio. PUG laikotarpiu stebėtas pakartotinių rentgenologinių tyrimų dažnio sumažėjimas 19 proc., lyginant su laikotarpiu prieš PUG įdiegimą. Laikotarpiu prieš PUG pakartotinė rentgenograma buvo atliekama 43 procentams naujagimių. Gauti rezultatai atitinka 2024 m. Nemes ir kolegų atlikto retrospektyvinio tyrimo Rumunijoje tendencijas. Šiame tyrime, taip pat atliktame naujagimių intensyvios terapijos skyriuje, buvo vertinamos rentgenologinių tyrimų apimtys naujagimių intensyvios terapijos skyriuje trimis laikotarpiais: PUG mokymosi, protokolo implementavimo ir praėjus vieneriems metams po PUG protokolo įdiegimo. Per šiuos tris metus nė vienos rentgenogramos negavusių naujagimių skaičius išaugo 23,6 proc., o daugiau nei metus naudojant PUG, rentgeno tyrimą gavusių naujagimių dalis praktikoje buvo 41,9 % (54). Nors šių tyrimų tiesioginis palyginimas ribotas (Rumunijoje buvo analizuoti visi GA gimę naujagimiai, kuriems taikyta mechaninė ventiliacija) – abiejų tyrimų rezultatai rodo panašią tendenciją – PUG taikymas klinikinėje praktikoje reikšmingai sumažina atliekamų rentgenologinių tyrimų skaičių.

PUG protokolo įtaka rentgenologinių tyrimų dažniui GA grupėse buvo skirtinga. YNN grupėje krūtinės rentgenogramą gavusių naujagimių kiekis sumažėjo 21proc. Nors statistinis pokyčio reikšmingumas nepasiektas ($p=0,067$), tačiau klinikiu požiūriu tai yra labai svarbus laimėjimas mažinant jonizuojančios spinduliuotės poveikį ypač neišnešiotiems naujagimiams. Tikėtina, kad statistinio rezultato reikšmingumui įtakos turi mažesnė tiriamųjų imtis. Vis dėlto binominės regresijos rezultatai rodo, kad PUG taikymas buvo rentgeno tyrimų skaičių reikšmingai mažinantis nepriklausomas veiksnys. Papildomai analizavus kitus galimus veiksnius, paaiškėjo, kad itin reikšmingą įtaką rentgeno tyrimų kiekiui turėjo gestacinis amžius. Mažas GA yra tiesiogiai susijęs su sunkia neišnešiotu naujagimio būkle ir su ja susijusiu didesniu intervencijų ir komplikacijų kiekiu. Būtent dėl GA ir jo sąlygoto organizmo nebrandumo YNN grupės analizėje atsispindi svarbi didesnės naujagimio brandos įtaka mažesniai rentgenologinių tyrimų kiekiui. Brandesnių naujagimių grupėje stebimas ryškus krūtinės rentgenogramą gavusių naujagimių dalies sumažėjimas iki 66 procentų. Remiantis neigiamos

binominės regresijos rezultatais šioje grupėje krūtinės rentgeno kiekiui labiausiai įtaką ir turėjo PUG bei sunkus KSS, o GA rentgeno tyrimų skaičiui nebuvo reikšmingas. Statistiškai patikimas ryšys tarp PUG ir mažėjančių rentgenologinių tyrimų apimčių, leidžia daryti prielaidą, kad tokių pačių ar net reikšmingesnių teigiamų pokyčių galime tikėtis ≥ 32 savaičių GA bei išnešiotų naujagimių grupėse.

PUG poveikis antibiotikų trukmei bei skyrimui

Antrasis analizuotas rodiklis – antibakterinė terapija ir jos trukmės palyginimas skirtingais laikotarpiais. Antibakterinės terapijos dažnis tiriamaisiais laikotarpiais – sumažėjo. Bendroje tiriamųjų imtyje antibakterinio gydymo skyrimas neišnešiotiems naujagimiams sumažėjo 32 procentais. Empirinė antibiotikoterapija, kai antibiotikas skiriamas neturint pakankamai rizikos, klinikinių, laboratorinių ir instrumentinių veiksnių patvirtinančių įgimtą infekciją, bet taip pat trūkstant ją paneigiančių įrodymų. Šios antibakterinės terapijos dažnis taip pat sumažėjo, tačiau mažiau – tik 6 procentais, kas klinikiniu požiūriu vis dėlto rodo kryptį racialesnio antibiotikų vartojimo link. GA grupėse stebima tokia pat tendencija. Pačių mažiausių pacientų – YNN grupėje antibakterinio gydymo dažnis statistiškai reikšmingai nepasikeitė. Šios grupės pacientai yra sunkios būklės, turi nebrandžią imuninę sistemą, o intensyvios terapijos skyriuje juos dažnai lydi daug invazinių procedūrų: periferinių ir centrinių venų kateterizacija, trachėjos intubacija ir mechaninės ventiliacijos poreikis – visa tai stipriai didina infekcijos riziką (55). Dėl šių priežasčių YNN grupei dažnai skiriama empirinė antibiotikoterapija. Tuo tarpu LNN grupės rezultatai vėl džiugina – antibakterinės terapijos išvengusių pacientų padaugėjo 46 procentais.

Logistinės regresijos analizės atliktos norinti įvertinti PUG ir kitų nepriklausomų kintamųjų įtaką antibakterinės terapijos pasirinkimui. Atliktose Firth's logistinės regresijose rezultatai prieštaringi. Bendroje tiriamųjų imtyje ir LNN grupėje logistinės regresijos modelis parodė, kad šansai gauti antibakterinę terapiją PUG laikotarpiu sumažėjo apie 98%. Gauti rezultatai rodo itin stiprų poveikį, kuris gali kelti abejonių dėl jo realistiškumo. Tokį ryškų efektą galėjo lemti ribotas tiriamųjų imties duomenų heterogeniškumas – prieš PUG protokolo įdiegimą antibakterinės terapijos neskyrimas buvo itin retas reiškinys. Nors pasikliautinasis intervalas yra platus, jis neapima reikšmės 1. Tai rodo, kad poveikis egzistuoja ir yra statistiškai reikšmingas – antibakterinės terapijos skyrimas po PUG protokolo įvedimo sumažėjo. Vis dėlto tikrasis efekto dydis išlieka neaiškus, todėl rezultatų interpretavimas turėtų būti atsargus. Aiškinantis antibakterinės terapijos pasirinkimui įtaką turėjusius veiksnius, į regresijos modelį buvo įtraukti ir laboratoriniai bei histopatologiniai uždegimo rodikliai – interleukino-6 koncentracija bei vaisiaus dangalų uždegimo ir funizito diagnozės. Šie kintamieji yra svarbūs

naujagimių infekcijos rizikos vertinimui. IL-6 yra vienas ankstyviausių uždegimo žymenų, kurio padidėjusi koncentracija virkštelės kraujyje siejama su uždegiminio atsako sindromu ir didesne naujagimių sepsio rizika bei blogesne klinicine prognoze, o chorioamnionitas ir ypač funizitas – tai placentos uždegiminiai pokyčiai, rodantys intrauterinį uždegimą (56,57). Nors dažniausiai histopatologinis vaisiaus dangalų atsakymas nėra žinomas iš karto po gimimo, tačiau įtarimą gali kelti gimdymo metu gimdyvei pasireiškę klinikiniai infekcijos požymiai, pavyzdžiui febrilus karščiavimas, blogo kvapo nutekėję vaisiaus vandenys, pūlingos išskyros iš gimdymo takų. Šie kintamieji buvo įtraukti siekiant įvertinti, ar jie iš tiesų turėjo įtakos sprendimui skirti antibiotikus nepriklausomai nuo kitų veiksnių. Tačiau, nė vienas iš jų neturėjo reikšmingos įtakos antibakterinės terapijos pasirinkimui. Todėl, nors šie rodikliai teoriškai galėtų lemti antibiotikų paskyrimą, praktikoje sprendimus dažnai labiau lemia klinikinės būklės ir rizikos veiksnių vertinimas. Siekiant tvirtesnių ir patikimesnių išvadų, būtų tikslinga didinti tiriamųjų imtį, užtikrinti didesnę duomenų variaciją, papildomus kintamuosius bei apsvarstyti alternatyvių statistinės analizės metodų taikymą. Nors literatūroje nėra daug tyrimų tiesiogiai vertinančių PUG diagnostikos įtaką antibiotikų skyrimui naujagimių intensyvios terapijos skyriuje, tačiau keli duomenų bazėse rasti tyrimai rodo, kad PUG gali būti pranašesnis metodas lyginant su krūtinės rentgeno tyrimu diagnozuojant pneumoniją (58,59). Guitart ir kt. atliko tyrimą su vaikų intensyvios terapijos skyriaus pacientais, kuriems buvo įtariama bakterinė pneumonija. Tyrime kontrolinė (rentgeno grupė) buvo lyginta su eksperimentine grupe: pacientai buvo tiriami pagal naują PUG ir procalcitonino koncentracijos kraujyje diagnostinį algoritmą. Rezultatai parodė, kad šis algoritmas be neigiamų pasekmių pacientų saugumui leido saugiai sumažinti rentgeno tyrimų poreikį ir antibiotikų skyrimą pacientams, kuriems bakterinė infekcija buvo mažai tikėtina (60).

Antibakterinio gydymo trukmė pradėjus naudoti PUG statistiškai reikšmingai nepasikeitė bendroje imtyje bei naujagimių grupėse pagal GA. Šie rezultatai gali būti paaiškinami tuo, kad PUG tik papildė klinikinius, anamnezės ir laboratorinių tyrimų duomenis ir taip prisideda prie apsisprendimo dėl antibakterinės terapijos, o ne trumpesnio antibakterinio gydymo.

Remiantis neigiamąja binomine regresija, atlikta visai imčiai bei grupėms pagal GA, PUG protokolo įvedimas turėjo skirtingą poveikį antibiotikų vartojimo trukmei. Visos imties analizėje stebėta mažėjimo tendencija. LNN grupėje PUG taip pat neturėjo reikšmingos įtakos. Vis dėlto, YNN grupėje fiksuotas reikšmingas 33 proc. antibiotikų vartojimo trukmės sumažėjimas po PUG protokolo įdiegimo. Tai rodo, kad struktūrizuotas algoritmas galėjo padėti racionalizuoti antibiotikų vartojimą pažeidžiamiausioje neišnešiotų naujagimių grupėje, tačiau dėl mažesnio tiriamųjų skaičiaus šioje grupėje rezultatas turėtų būti vertinamas atsargiai, o ir p reikšmė yra artima statistinio reikšmingumo ribai.

PUG poveikis hospitalizacijos trukmei

Hospitalizacijos trukmė, bei gydymo trukmė intensyvios terapijos skyriuje tarp laikotarpių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, nors stebima mažėjimo tendencija po PUG protokolo įdiegimo bendroje tiriamųjų imtyje bei brandesnių (≥ 28 sav. GA) naujagimių grupėje. Tikslesniems rezultatams išgryninti būtų tikslinga pakartoti šio rodiklio palyginimą su didesne tiriamųjų imtimi ir didesnio GA naujagimiais.

Išsiaiškinti hospitalizacijos trukmei įtaką darančius veiksnius buvo sudarytas neigiamos binominės regresijos modelis bendrai imčiai bei GA grupėms. Visuose regresiniuose modeliuose plaučių ultragarso IRR yra artimas vienetui – PUG taikymas neturėjo stipraus efekto hospitalizacijos trukmei. Visgi regresija buvo atlikta koreguojant pagal GA, KSS sunkumą. Regresijos rezultatuose matome, kad didesnis GA buvo reikšmingas hospitalizacijos trukmę mažinantis veiksnys abejose GA grupėse. Mažo gestacinio amžiaus neišnešioti naujagimiai ligoninėse praleidžia daugiau laiko dėl organizmo nebrandumo. Neišnešiotų naujagimių priežiūra yra ypatinga – jiems reikalinga šiluma ir drėgmė, enterinė ir parenterinė mityba bei dažnai reikalinga – kvėpuojamoji terapija. Dėl šių organizmo brandai būdingų ypatumų, mažo GA naujagimiams reikia intensyvesnės ir ilgesnės medicininės priežiūros. Iki šiol literatūroje nepavyko rasti analogiškų ar bent panašių tyrimų, kuriuose būtų vertintas PUG protokolo įdiegimo poveikis hospitalizacijos trukmei neišnešiotų naujagimių populiacijoje. Todėl šis tyrimas, kiek mums žinoma, yra vienas pirmųjų, analizuojančių šį klausimą.

PUG poveikis komplikacijų dažniui

Vertinant PUG protokolo implementavimo saugumą, buvo analizuotas dažniausių neišnešiotų naujagimių komplikacijų dažnis prieš ir po protokolo įvedimo. Gauti rezultatai rodo, kad PUG taikymas neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio bronchopulmoninė displazijos, neišnešiotų naujagimių retinopatijos, intraskilvelinių kraujosruvų ar sepsio dažniui. Tai leidžia daryti prielaidą, kad naujasis protokolas yra saugus ir nesusijęs su padidėjusia šių svarbių nepageidaujamų reiškinių rizika. Be to, 2022 metų tyrimo duomenimis, PUG protokolo taikymas, lyginant su krūtinės rentgenograma grįstu diagnostikos modeliu, buvo susijęs su trumpesne mechaninės ventiliacijos trukme bei dažniu ir to pasekoje - mažėjančiu BPD dažniu (61). Nors šis tyrimas neparodė komplikacijų sumažėjimo, svarbu pabrėžti, kad PUG protokolas nebuvo susijęs su jokiais neigiamomis pasekmėmis. Tai yra reikšminga svarstant šio metodo integraciją į kitų neonatologijos centrų praktiką.

Tyrimo stiprybės ir ribojimai

Šio tyrimo stiprybė yra jo aktualumas, nes plaučių ultragarsinė diagnostika naujagimių gydyme yra pakankamai nauja ir dar nepakankamai ištirta sritis. Tyrime analizuoti antibiotikų vartojimo, hospitalizacijos trukmės bei rentgeno tyrimų dažnio pokytis įdiegus PUG protokolą VUL Santaros klinikų akušerijos ir ginekologijos centro naujagimių skyriuje. Įvertinta plaučių ultragarsinio tyrimo įtaka šiems rodikliams pasitelkiant neigiamąją binominę ir Firth logistinę regresijas, kurios padeda spręsti duomenų pasiskirstymo ir mažos imties problemas. Duomenys analizuoti tiek visoje tiriamųjų imtyje, tiek grupėse pagal gestacinį amžių ($GA < 28$ sav. ir $GA \geq 28$ sav.), o tai leido įžvelgti galimus skirtumus tarp šių grupių. Taip pat tyrime buvo įvertintas pagrindinių naujagimystei būdingų komplikacijų dažnis, norint pagrįsti plaučių ultragarso protokolo saugumą.

Tyrimas vis dėlto turi tam tikrų ribojimų. Visų pirma, retrospektyvinis tyrimo dizainas riboja galimybę tiksliai įvertinti ir kontroliuoti priežastinius ryšius, be to, kai kurių pacientų duomenys galėjo būti neišsamūs ar nepakankamai standartizuoti. Nebuvo įvertinti ir kiti veiksniai, turėję įtakos tiriamiesiems rodikliams – pavyzdžiui, skirtinga gydytojų patirtis atliekant plaučių ultragarsą, kiti kokybiniai pokyčiai intensyvios terapijos skyriuje tiriamaisiais laikotarpiais, papildomi laboratorinių tyrimų rezultatai. Nors bendroji imtis buvo pakankama, kai kurių grupių (ypač neišnešiotų naujagimių) skaičius buvo mažesnis, todėl kai kurių modelių patikimumas atitinkamai galėjo būti mažesnis. Nepaisant šių ribojimų, rezultatai leidžia manyti, kad plaučių ultragarsinis tyrimas turi teigiamos įtakos neišnešiotų naujagimių diagnostikai ir gydymo taktikos pasirinkimui – padeda sumažinti krūtinės rentgenogramų skaičių, skatina racionalesnį antibiotikų vartojimą, bei gali būti susijęs su trumpesne hospitalizacijos trukme po gimimo. Tai svarbu ne tik pacientų saugumui, bet ir šeimų socialinei gerovei bei efektyviam sveikatos priežiūros sistemos resursų naudojimui.

10 IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Išvados:

- PUG įdiegimas sumažino rentgeno tyrimų dažnį neišnešiotiems naujagimiams, ypač ≥ 28 sav. gestacinio amžiaus grupėje.
- Antibiotikų vartojimo dažnis sumažėjo, ryškiausiai – brandesnių neišnešiotų naujagimių grupėje.
- Regresinės analizės patvirtino plaučių ultragarso kaip nepriklausomo veiksnio įtaką, mažinant rentgeno tyrimų ir antibakterinės terapijos skyrimą.
- Plaučių ultragarso taikymo laikotarpiu hospitalizacijos trukmė reikšmingai nesiskyrė nuo laikotarpio, kai diagnostikai buvo naudojama krūtinės rentgenograma, nors protokolo laikotarpiu buvo pastebėta trumpesnės hospitalizacijos tendencija. Didėjantis gestacinis amžius buvo reikšmingai susijęs su trumpesne hospitalizacijos trukme.

Praktinės rekomendacijos:

- Toliau taikyti plaučių ultragarsą neišnešiotiems naujagimiams kaip saugų ir efektyvų diagnostinį įrankį.
- Peržiūrėti plaučių rentgeno tyrimo indikacijas, norint išvengti perteklinio spinduliuotės poveikio neišnešiotiems naujagimiams.
- Įtraukti plaučių ultragarsinio tyrimo rezultatus į apsisprendimo dėl antibiotikų skyrimo algoritmus.
- Peržiūrėti ir galbūt atnaujinti empirinės antibiotikoterapijos, kai nėra infekcijos įrodymo, skyrimo protokolą papildant jį plaučių ultragarsinio tyrimo duomenimis.
- Planuoti išsamesnius tyrimus, kurie vertintų ilgalaikės išeitis ir plaučių ultragarso naudą naujagimių gydyme platesniu mastu.

11 LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Bader D, Datz H, Bartal G, Juster AA, Marks K, Smolkin T, et al. Unintentional exposure of neonates to conventional radiography in the Neonatal Intensive Care Units. *J Perinatol*. 2007 Sep;27(9):579–85.
2. Kartikeswar G a. P, Parikh TB, Pandya D, Pandit A. Ionizing Radiation Exposure in NICU. *Indian J Pediatr*. 2020 Feb;87(2):158–60.
3. Alonso-Ojembarrena A, Ehrhardt H, Cetinkaya M, Lavizzari A, Szczapa T, Sartorius V, et al. Use of neonatal lung ultrasound in European neonatal units: a survey by the European Society of Paediatric Research. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2024 Nov;109(6):660–4.
4. Carovac A, Smajlovic F, Junuzovic D. Application of ultrasound in medicine. *Acta Inform Medica AIM J Soc Med Inform Bosnia Herzeg Cas Drustva Za Med Inform BiH*. 2011 Sep;19(3):168–71.
5. Powles AEj, Martin DJ, Wells ITp, Goodwin CR. Physics of ultrasound. *Anaesth Intensive Care Med*. 2018 Apr;19(4):202–5.
6. Beshara M, Bittner EA, Goffi A, Berra L, Chang MG. Nuts and bolts of lung ultrasound: utility, scanning techniques, protocols, and findings in common pathologies. *Crit Care Lond Engl*. 2024 Oct 7;28(1):328.
7. Fernández Jonusas S, Cribioli CM, De Gregorio AS, Giudice C, Mariani G, Acosta CM. Basic notions of lung ultrasound in neonatology. *Arch Argent Pediatr*. 2022 Dec;120(6):e246–54.
8. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014 Jan 9;4(1):1.
9. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014 Jul 4;12(1):25.
10. Singh Y, Dauengauer-Kirliene S, Yousef N. Setting the Standards: Neonatal Lung Ultrasound in Clinical Practice. *Diagnostics*. 2024 Jul 2;14(13):1413.
11. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Seibel A, Atkinson NS, et al. Lung artefacts and their use. *Med Ultrason*. 2016 Dec 5;18(4):488–99.
12. Egesa WI, Odoch S, Odong RJ, Nakalema G, Asimwe D, Ekuk E, et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. Nimbalkar SM, editor. *Int J Pediatr*. 2021 Mar 16;2021:1–14.
13. Kelner J, Moote D, Shah R, Anuar A, Golioto A. Lung Ultrasound Score for Prediction of Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Failure. *J Perinatol*. 2024 Sep;44(9):1258–63.
14. Bruschetti M, Hassan KO, Romantsik O, Banzi R, Calevo MG, Moresco L. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Feb 24;2(2):CD013563.

15. Jha K, Nassar GN, Makker K. Transient Tachypnea of the Newborn. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537354/>
16. Sartorius V, Loi B, Vivalda L, Regiroli G, De La Rubia-Ortega S, Pezza L, et al. Effect of different CPAP levels on ultrasound-assessed lung aeration and gas exchange in neonates. *Respir Res*. 2024 Oct 17;25(1):375.
17. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn Respiratory Distress. *Am Fam Physician*. 2015 Dec 1;92(11):994–1002.
18. Srinivasan S, Aggarwal N, Makhaik S, Jhobta A, Kapila S, Bhoil R. Role of lung ultrasound in diagnosing and differentiating transient tachypnea of the newborn and respiratory distress syndrome in preterm neonates. *J Ultrason*. 2022 Mar;22(88):e1–5.
19. Yadav S, Lee B. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jan 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>
20. Holme N, Chetcuti P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatr Child Health*. 2012 Dec;22(12):507–12.
21. Jeenakeri R, Drayton M. Management of respiratory distress syndrome. *Paediatr Child Health*. 2009 Apr;19(4):158–64.
22. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*, 12e. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011.
23. Khawar H, Marwaha K. Surfactant. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546600/>
24. Halim A, Shirazi H, Riaz S, Gul SS, Ali W. Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. 2019 Mar;29(3):226–330.
25. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3–23.
26. Gupta D, Priyadarshi M, Chaurasia S, Singh P, Basu S. Lung ultrasound for prediction of surfactant requirement in Indian preterm neonates: a diagnostic accuracy study. *Eur J Pediatr*. 2024 Jun 3;183(8):3599–606.
27. Hiles M, Culpan AM, Watts C, Munyombwe T, Wolstenhulme S. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound Leeds Engl*. 2017 May;25(2):80–91.
28. Ma H, Yan W, Liu J. Diagnostic value of lung ultrasound for neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis and systematic review. *Med Ultrason*. 2020 Sep 5;22(3):325.

29. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):186–91.
30. Dini G, Ceccarelli S, Celi F. Strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr*. 2024;12:1439265.
31. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug;22(4):206–13.
32. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr Respir Rev*. 2007 Sep;8(3):195–203.
33. Syeda A, Reddy L, Ksl Sowmya, Manta S, Ahmed N. A study of risk factors and clinical characteristics of neonatal pneumonia in a tertiary care centre. *Int J Contemp Pediatr*. 2023 Jan 24;10(2):227–33.
34. Maheshwari A, Suryawanshi P, Paul A, Tekleab AM, Lui K, Verma A, et al. Lung Ultrasound in Neonates: An Emerging Tool for Monitoring Critically Ill Infants. *Newborn*. 2023 Apr 6;2(1):80–90.
35. Huang WE, Matifoll JA, Lord D, Haggie S. A review of imaging in the diagnosis and management of complicated paediatric pneumonia. *Paediatr Respir Rev*. 2024 Dec;S1526054224000964.
36. Yan JH, Yu N, Wang YH, Gao YB, Pan L. Lung ultrasound vs chest radiography in the diagnosis of children pneumonia: Systematic evidence. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 11;99(50):e23671.
37. Gupta K, Maheshwari A, Suryawanshi P, Durga D, Devi U. Lung Ultrasound as a Novel Tool to Assess the Severity and Management of Neonatal Pneumonia. *Newborn*. 2024 Jan 5;2(4):291–6.
38. Kim SK, Kim WH. Tension pneumothorax in a newborn after Cesarean-section delivery -A case report-. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59(6):420.
39. Jovandaric MZ, Milenkovic SJ, Dotlic J, Babovic IR, Jestrovic Z, Milosevic B, et al. Neonatal Pneumothorax Outcome in Preterm and Term Newborns. *Med Kaunas Lith*. 2022 Jul 20;58(7):965.
40. Aly H, Massaro A, Acun C, Ozen M. Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Mar;27(4):402–6.
41. Zhang M, Liu ZH, Yang JX, Gan JX, Xu SW, You XD, et al. Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Crit Care*. 2006 Aug 1;10(4):R112.
42. Deng BY, Li N, Wu WS, He XG, Li JF, Huang TL, et al. Use of Neonatal Lung Ultrasound for the Early Detection of Pneumothorax. *Am J Perinatol*. 2020 Jul;37(9):907–13.
43. Liu J, Kurepa D, Feletti F, Alonso-Ojembarrena A, Lovrenski J, Copetti R, et al. International Expert Consensus and Recommendations for Neonatal Pneumothorax Ultrasound Diagnosis and Ultrasound-guided Thoracentesis Procedure. *J Vis Exp*. 2020 Mar 12;(157):60836.
44. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2010 May 1;125(5):1020–30.

45. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020 Nov 1;146(5):e20201209.
46. Clark SB, Soos MP. Noncardiogenic Pulmonary Edema. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542230/>
47. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190703.
48. Bendapudi P, Narasimhan R, Papworth S. Causes and management of pulmonary haemorrhage in the neonate. *Paediatr Child Health*. 2012 Dec;22(12):528–31.
49. Ren XL, Fu W, Liu J, Liu Y, Xia RM. Lung ultrasonography to diagnose pulmonary hemorrhage of the newborn. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017 Nov;30(21):2601–6.
50. Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 3;2(2):CD005254.
51. Patrinos ME, Martin RJ. Pulmonary Hemorrhage, Transient Tachypnea, and Neonatal Pneumonia. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2024 Feb 28]. p. 865–72. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-29489-6_203
52. Cortese G, Nicali R, Placido R, Gariazzo G, Anrò P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med (Torino)*. 2008 Feb;113(1):16–28.
53. Cattarossi L, Copetti R, Brusa G, Pintaldi S. Lung Ultrasound Diagnostic Accuracy in Neonatal Pneumothorax. *Can Respir J*. 2016;2016:6515069.
54. Nemes AF, Toma AI, Dima V, Serboiu SC, Necula AI, Stoiciu R, et al. Use of Lung Ultrasound in Reducing Radiation Exposure in Neonates with Respiratory Distress: A Quality Management Project. *Medicina (Mex)*. 2024 Feb 10;60(2):308.
55. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
56. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun;137(6):1007–22.
57. Liu C, Fang C, He Q, Xie L. The value of interleukin-6 (IL-6) within 6 hours after birth in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Transl Pediatr*. 2020 Oct;9(5):629–35.
58. Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, Gilman RH, Steinhoff MC, Ellington LE, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):714–22.

59. Biagi C, Pierantoni L, Baldazzi M, Greco L, Dormi A, Dondi A, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. *BMC Pulm Med*. 2018 Dec;18(1):191.
60. Rodríguez-Fanjul J, Guitart C, Bobillo-Perez S, Balaguer M, Jordan I. Procalcitonin and lung ultrasound algorithm to diagnose severe pneumonia in critical paediatric patients (PROLUSP study). A randomised clinical trial. *Respir Res*. 2020 Dec;21(1):255.
61. Liu J, Zhang X, Wang Y, Li J, Yan W, Qin SJ, et al. The Outcome- or Cost-Effectiveness Analysis of LUS-Based Care or CXR-Based Care of Neonatal Lung Diseases: The Clinical Practice Evidence from a Level III NICU in China. *Diagnostics*. 2022 Nov 14;12(11):2790.

12 PRIEDAI

1 Priedas Pagrindinių naujagimių ir jų motinų rizikos veiksnių palyginimas tarp laikotarpių

Požymis	prieš PUG protokolą 67 (57%)	po-PUG protokolo 50 (43%)	p-reikšmė
Naujagimio rizikos veiksniai	Naujagimio lytis		0.7699 ¹
	moteriška n (%)	29 (43%) 23 (46%)	
	Naujagimio svoris, g, mediana (IQR)	1260 (632.50) 1385 (687.50)	0.9144 ²
	Naujagimio GA, sav.; mediana (IQR)	29 (3) 30 (4)	0.07481 ²
	Naujagimių neišnešiotumo grupė		0.1174 ³
	ypač neišnešioti naujagimiai (GA <28 sav.)	19 (28%) 14 (28%)	
	Bevandenio laikotarpis, val, mediana (IQR)	0.0 (9.25) 0 (49.5)	0.2996 ²
	Perinatalinė hipoksija		0.3239 ¹
	stebėta n (%)	10 (15%) 11 (22%)	
	Perinatalinė infekcija		0.08 ¹
	nediagnozuota, n (%)	22 (33%) 24 (49%)	
	Vaisiaus vystymosi sutrikimai		0.2012 ³
	yra n (%)	4 (6%) 7 (14%)	
	Plaučių brandinimas		0.08317 ¹
	atliktas n (%)	57 (85%) 36 (72%)	
Motinos rizikos veiksniai	KSS sunkumas		0.8089 ¹
	Sunkus KSS (>1 surfaktanto dozė), n (%)	43 (64%) 31 (62%)	
	Motinos amžius (m), vidurkis (±SN)	31.85 (±4.58) 31.98 (±4.88)	0.8836 ⁴
	Nėštumų skaičius, mediana (IQR)	2 (1) 2 (1)	0.9426 ²
	Neišnešiotumo priežastis		0.9334 ¹
	PPROM ir spontaninis gimdymas	37 (55%) 28 (56%)	
	Gretutinė motinos patologija		<0.001 ¹
	yra n (%)	15 (22%) 30 (60%)	

Požymis	prieš PUG protokolą 67 (57%)	po-PUG protokolo 50 (43%)	p-reikšmė
Gimdymo būdas			0.4967 ¹
CPO n (%)	43 (64%)	29 (58%)	
PUG - plaučių ultragarsas; GA - gestacinis amžius; KSS - kvėpavimo sutrikimo sindromas SN - standartinis nuokrypis; IQR - tarpkvartilinis intervalas; ¹ Pearson's Chi-squared test; ² Wilcoxon rank sum test; ³ Fisher's Exact Test; ⁴ Two Sample t-test			

2 Priedas. Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2024 11 11 Nr. 2024/11-1618-1074

Tyrimo pavadinimas:

Plaučių ultragarso tyrimo nauda sunkiai sergantiems naujagimiams

Protokolo Nr.: 1
 Versija: 2
 Data: 2024 11 05

Informuoto asmens sutikimo forma: atleidžiama nuo prievolės gauti informuoto asmens sutikimą

Pagrindinis tyrėjas: **Ingrida Pilypienė**

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
 Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2027 11**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2024 m. lapkričio 11 d. sprendimu (protokolas Nr. 2024/11)

Pirmininkas



doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešojo įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mif.vu.lt