

Bevandenio laikotarpio trukmės įtaka neišnešiotų naujagimių, gimusių 24–32 gestacijos savaitę, baigtims

THE IMPACT OF LATENCY DURATION ON THE OUTCOMES FOR PRETERM NEONATES AT 24–32 WEEKS OF GESTATION

VIOLETA GULBINIENĖ, INGRIDA PILYPIENĖ, IEVA NAVARACKAITĖ,
SVETLANA DAUENGAUER-KIRLIENĖ, GRETA BALČIŪNIENĖ, DIANA RAMAŠAUSKAITĖ
VUL Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centras

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti bevandenio laikotarpio trukmės reikšmę naujagimių, gimusių 24–32 gestacijos savaitę, baigtims. **Tyrimo metodai.** Atliktas retrospektyvusis kohortinis tyrimas. Nagrinėti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose 2014–2016 m. gyvų gimusių 24–32 gestacijos savaitę naujagimių duomenys, kai BL ≥ 24 val. (N=57). Tiriamieji suskirstyti į grupes pagal bevandenio laikotarpio trukmę: 24–72 val. (N=17) ir ≥ 72 val. (N=40) bei pagal gestacijos amžių – 24–28 savaičių (N=22) ir 29–32 savaičių (N=35). **Rezultatai.** Nustatyta ilgesnė bevandenio laikotarpio trukmė naujagimių, kuriems diagnozuota įgimta infekcija ($148,1 \pm 113,12$ val. ir $91,8 \pm 48,5$ val., $p=0,025$), mikrobiologiškai patvirtintas sepsis ($215,3 \pm 32,04$ val. ir $123,5 \pm 99,1$ val., $p=0,029$), intraskilvelinės kraujosruvos ($151,7 \pm 117,31$ val. ir $119 \pm 91,43$ val., $p=0,000$). Nustatytas atvirkštinis moters kraujo C-reaktyviojo baltymo koncentracijos ir bevandenio laikotarpio trukmės tarpusavio ryšys naujagimiams, kuriems diagnozuotos intraskilvelinės kraujosruvos ($p=0,0312$, $r=-0,5565$). Mažesnio gestacijos amžiaus naujagimiai dažniau sirgo įgimta infekcija, jiems dažniau taikyta sustiprinta antibakterinė terapija, dirbtinė plaučių ventiliacija, gydymas surfaktantu. 29–32 savaitę GA grupėje nustatytas BL trukmės ir įgimtos infekcijos, sepsio, sustiprinto antibakterinio gydymo, surfaktanto poreikio tarpusavio ryšys. **Išvados.** Naujagimių, kuriems diagnozuota įgimta infekcija, mikrobiologiškai patvirtintas sepsis, intraskilvelinės kraujosruvos, bevandenio laikotarpis buvo ilgesnis. Jeigu 29–32 nėštumo savaitę plyšta vaisiaus dangalų vandenys, turėtų būti apsvarstoma galimybė nėštumą užbaigti anksčiau.



Reikšminiai žodžiai: bevandenio laikotarpis, neišnešiotas naujagimis, intrauterinė infekcija.

Summary. Objective. To evaluate the impact of latency duration on the outcomes for preterm neonates at 24–32 weeks of gestation. **Methods.** A retrospective cohort study was conducted in Vilnius University Hospital Santaros Klinikos from 2014 to 2016. The study



Violeta Gulbinienė, gydytoja neonatologė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Akušerijos ir ginekologijos centre. El. paštas: violeta.gulbiniene@santa.lt.

Dr. Ingrida Pilypienė, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centro Naujagimių skyriaus vedėja. Vaikų ligų klinikos asistentė Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institute.



Ieva Navarackaitė, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centro medicinos gydytoja. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto gydytoja rezidentė. **Svetlana Dauengauer-Kirlienė**, gydytoja neonatologė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centre.

Greta Balčiūnienė, gydytoja akušerė-ginekologė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centre. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto doktorantė.

Prof. Diana Ramašauskaitė, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinikos profesorė. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centro vadovė.

group consisted of alive preterm infants at 24–32 weeks of gestation with latency period longer than 24 hours ($n=57$). Subjects were divided into two groups according to latency duration 24–72 hours ($N=17$) and ≥ 72 hours ($N=40$) and gestational age – 24–28 weeks ($N=22$) and 29–32 weeks ($N=35$). **Results.** The latency was longer in neonates with intraventricular haemorrhage (151.7 ± 117.31 hrs. vs. 119 ± 91.43 hrs. $p=0.000$), diagnosed neonatal infection (148.1 ± 113.12 hrs. vs. 91.8 ± 48.5 hrs. $p=0.025$), confirmed early onset sepsis (215.3 ± 32.04 hrs. vs. 123.46 ± 99.1 hrs., $p=0.029$) comparing with infants without these outcomes. The significant inverse correlation was found between mothers blood C-reactive protein concentration and latency duration among newborns with intraventricular haemorrhage ($p=0.0312$). The incidence of neonatal infection, intensified antibiotic treatment, mechanical ventilation, surfactant treatment was higher among neonates with lower gestational age. A significant association was found between prolonged latency duration and neonatal infection, sepsis, intensified antibiotic treatment, surfactant treatment among 29–32 weeks newborns.

Conclusions. The latency was longer in neonates with intraventricular haemorrhage, diagnosed neonatal infection and confirmed early onset sepsis. Pregnancies with PPRM at 29–32 weeks of gestation might be considered to benefit from early planned delivery.

Keywords: latency period, preterm neonate, intraamniotic infection.



ĮVADAS

Priešlaikinis neišnešiotų vaisiaus dangalų plyšimas (PNVDP) – tai vaisiaus dangalų plyšimas iki 36⁺⁶ nėštumo savaitės [1]. PNVDP lemia 30–40 proc. priešlaikinių gimdymų ir yra pagrindinis intrauterinės infekcijos (chorioamnionito) veiksnys, turintis įtakos tiek motinų, tiek naujagimių sergamumui bei mirtingumui [1, 2]. Laikotarpis nuo PNVDP iki gimdymo vadinamas bevandeniu laikotarpiu [3].

PNVDP patofiziologijoje pagrindinis vaidmuo tenka uždegimui ir infekcijai, kurie yra susiję ir su vaisiaus dangalų plyšimu, ir su vėlesnėmis moters ir naujagimio baigtimis [4]. Chorioamnionito diagnostika yra sudėtinga: simptominis chorioamnionitas pasireiškia 15–25 proc. nėštumų, komplikotų PNVDP, tačiau intrauterinė infekcija moteriai neretai būna lėtinė ir besimptomė [4, 5]. Tiek klinikinis, tiek histologiškai patvirtintas chorioamnionitas gali sukelti vaisiaus infekciją ir uždegimą, vaisiaus uždegiminį atsaką – vaisiaus uždegiminio atsako sindromą (VUAS) [5]. VUAS pasekmė – sunkūs vaisiaus ir naujagimio pažeidimai, pvz., sepsis, sepsinis šokas, baltosios smegenų medžiagos pažeidimai ir mirtis bei vėlesni liekamieji kūdikio sveikatos sutrikimai – cerebrinis paralyžius ir lėtinė plaučių liga [5].

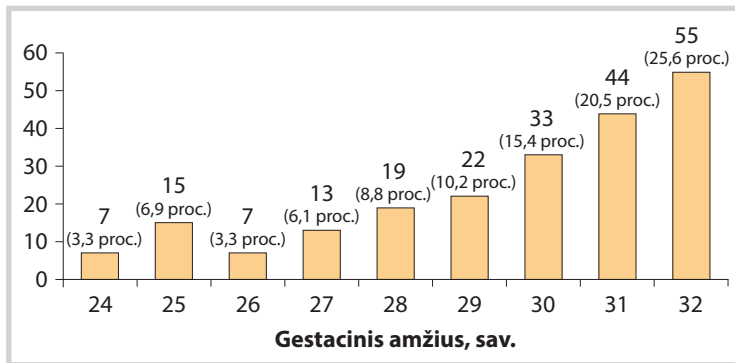
PNVDP, įvykęs iki 34 savaitės, dažniausiai gydomas konservatyviai, tęsiant nėštumą, taip siekiant sumažinti su neišnešiotumu susijusių komplikacijų riziką,

tačiau bevandenio laikotarpio trukmė ilgėja [1, 2]. Be to, kyla nėščiosios, vaisiaus ir (arba) naujagimio infekcijos, placentos atšokos, virkštelės iškritimo, vaisiaus žūties rizika [1]. Mokslinėje literatūroje diskutuojama, ar nauda, gauta tęsiant nėštumą, viršija sukeltą komplikacijų riziką [6]. Pastaraisiais metais vis daugiau atliekama tyrimų, kuriuose analizuojama bevandenio laikotarpio trukmės svarba perinatalinėms baigtims tiek motinai, tiek naujagimiui [3, 5, 7–9]. Ilgesnis nei 72 val. bevandenis laikotarpis **ilgesnis** yra nepriklausomas intraskilvelinių ir intraparenchimių kraujosruvų rizikos veiksnys naujagimiui [9]. Neišnešiotiems naujagimiams PNVDP, ilgas bevandenis laikotarpis, gestacijos amžius yra ankstyvojo naujagimių sepsio rizikos veiksniai [10]. Neišnešiotų naujagimių sepsio rizika didėja mažėjant gestacijos amžiui, esant klinikiniam chorioamnionitui, taip pat svarbi nėštumo priežiūra ilgėjant bevandenio laikotarpio trukmei [10].

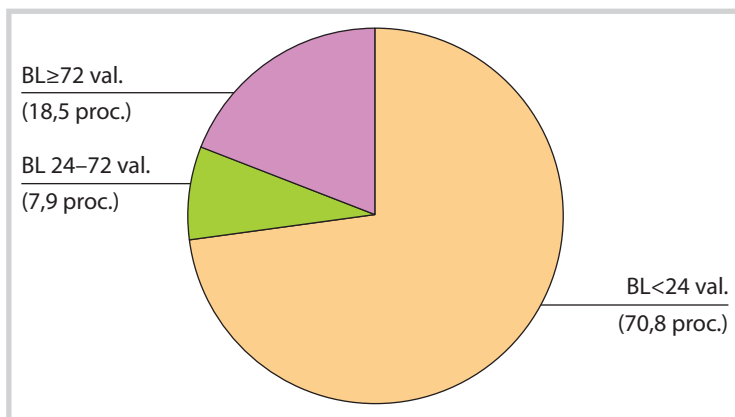
Lietuvos tyrėjų duomenimis, 32–34 nėštumo savaitę įvykus PNVDP, esant ilgesniam nei 44 val. bevandeniam laikotarpiui, chorioamnionito ir funizito rizika padidėja penkis kartus [7]. Tyrimų, kuriuose nagrinėjamas bevandenio laikotarpio trukmės ir neišnešiotų naujagimių, gimusių 24–32 gestacijos savaitę, baigčių ryšys, Lietuvoje nebuvo atlikta. Šio tyrimo tikslas – įvertinti bevandenio laikotarpio trukmės įtaką neišnešiotų naujagimių, gimusių 24–32 gestacijos savaitę, sveikatai.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

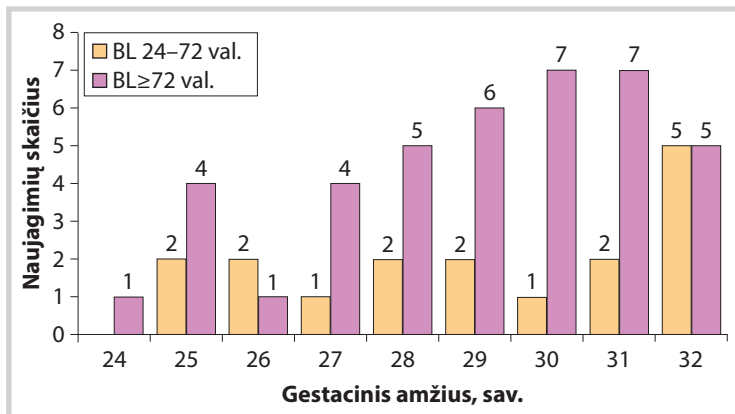
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centre atliktas retrospektyvusis kohortinis tyrimas. Išanalizuoti 24–32 savaičių gestacijos amžiaus naujagimių, gimusių 2014–2016 m. laikotarpiu, duomenys (N=215). Įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo: gyvi



1 pav. Naujagimių pasiskirstymas pagal gestacijos amžių (N=215)



2 pav. Naujagimių pasiskirstymas pagal bevandenio laikotarpio trukmę



3 pav. Naujagimių pasiskirstymas bevandenio laikotarpio grupėse pagal gestacijos amžių (N=57)

gimę 24–32 savaičių gestacijos amžiaus naujagimiai, bevandenio laikotarpio trukmė ilgesnė nei 24 val. Į tyrimą neįtraukti naujagimiai, kuriems diagnozuotos įgimtos anomalijos; taip pat kai dokumentuose stigo reikiamų duomenų. Kriterijus atitiko 57 naujagimiai.

Pagal bevandenio laikotarpio (BL) trukmę tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: I grupė – 24–72 val. (N=17); II grupė – ≥72 val. (N=40). Taip pat atlikta analizė atsižvelgiant į naujagimių gestacijos amžių – 24–28 savaičių (N=22) ir 29–32 savaičių (N=35).

Tyrimo metu įvertinta BL trukmė, placentos histologinis tyrimas (chorioamnionitas, deciduitas), moters C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija kraujo serume iki gimdymo; naujagimių duomenys: gestacijos amžius, įgimtos infekcijos ir sepsio diagnozės (TLK10 klasifikacijos kodai P39, P36), intraskilvelinės kraujosruvos (ISK), jų laipsnis, dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis (DPV); antibakterinės terapijos taktika, baigtys. Išskirtos dvi antibakterinės terapijos grupės: dviejų medikamentų standartinė terapija penicilinu ir gentamicinu arba amikacinu ir sustiprintos terapijos – trijų medikamentų (penicilinas, gentamicinas ir cefotaksimas). Nagrinėtas neišnešiotų naujagimių sergamumas sepsiu: bendras sepsio dažnis ir mikrobiologiškai patvirtinto sepsio dažnis. Mikrobiologiškai patvirtintas sepsis diagnozuotas esant teigiamam kraujo pasėliui. Bendras sepsio dažnis nustatytas įvertinus mikrobiologiškai patvirtintą ir nepatvirtintą sepsį. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „IMB statistics SPSS“ 23 versijos statistinių duomenų analizės paketą. Vertinti tolydžiųjų kintamųjų vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, medianos, Stjudento (t) kriterijus, neparametriniams – Mann-Whitney testas. Kategoriniai kintamieji palyginti chi kvadrato (χ^2) testu ar Fišerio kriterijumi. Taip pat vertinta koreliacija tarp dviejų kintamųjų, taikant Pirsono ir Spirmeno koreliaciją. Tyrimų jautrumui ir specifiškumui įvertinti naudotos ROC kreivės. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

VUL SK Akušerijos ir ginekologijos centre 2014–2016 m. laikotarpiu gimė 215

naujagimių nuo 24 iki 32 nėštumo savaitės (1 pav.). 70,8 proc. atvejų bevandenis laikotarpis truko iki 24 val., 7,9 proc. atvejų BL buvo 24–72 val., o 18,5 proc. atvejų BL – ilgesnis nei 72 val. (2 pav.). Į galutinę analizę įtraukti 57 naujagimių, kurių bevandenis laikotarpis truko ilgiau nei 24 val., duomenys. Vidutinė BL trukmė – 128,29±98,79 val. Trumpiausias BL buvo 25 val., ilgiausias – 509 val., mediana – 108 val. Bendra tiriamųjų charakteristika pateikiama 1 lentelėje.

Bevandenio laikotarpio trukmės įtaka neišnešoto naujagimio baigtims

Naujagimių duomenys analizuoti pagal BL trukmės grupes. I grupėje BL vidurkis – 43,76±13,25 val.; II grupėje BL vidutiniškai truko 164,23±97,49 val. Pagal gestacijos amžių ir lytį abi tiriamųjų grupės buvo panašios ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė: I grupėje naujagimių gestacijos amžius buvo 29,12 savaitės ±2,62, II grupėje – 28,98 savaitės ±2,26 (p=0,27) (3 pav.). I grupėje buvo 41 proc. berniukų ir 59 proc. mergaičių; II grupėje atitinkamai – 52 proc. ir 48 proc. (p=0,31).

Klinikiniai naujagimių duomenys pagal BL trukmę pateikiami 2 lentelėje. III–IV laipsnio kraujosruvos, visi mikrobiologiškai patvirtinto sepsio atvejai ir mirties atvejai nustatyti tik ilgesnio nei 72 val. BL grupėje. Trims mirusiems naujagimiams diagnozuota įgimta infekcija arba sepsis, vienas naujagimis mirė nuo kitos patologijos. Kadangi I grupėje minėtų baigčių nebuvo, negalėjome apskaičiuoti statistiškai patikimo skirtumo. Lygindami I ir II grupes, nenustatėme statistiškai patikimo naujagimių baigčių skirtumo (2 lentelė). Tikėtina, kad maža tiriamųjų imtis galėjo turėti įtakos gautiems rezultatams. Tikslinga būtų toliau tęsti tyrimą bei įvertinti didesnes imties rezultatus.

Atlikus Mann-Whitney testą, nustatyta, kad naujagimių, kuriems diagnozuotos intraskilvelinės kraujosruvos (p=0,000), įgimta infekcija (p=0,025), mikrobiologiškai patvirtintas sepsis (p=0,029), bevandenis laikotarpis buvo ilgesnis. Naujagimių, kuriems nustatytos ISK, vidutinė BL trukmė 151,7±117,31 val., lyginant su naujagimiais be ISK, BL – 119±91,43 val. (p=0,000). Naujagimių, kuriems diagnozuota įgimta infekcija, bevandenis

laikotarpis truko 148,1±113,12 val., o BL trukmė nesant infekcijos – 91,8±48,5 val. (p=0,025). Naujagimių, kuriems mikrobiologiškai patvirtintas sepsis, BL buvo ilgesnis 215,3±32,04 val. lyginant su naujagimiais be mikrobiologiškai patvirtinto sepsio – 123,46±99,1 val. (p=0,029).

Naujagimių, kuriems nustatytos ISK ir taikyta DPV, BL mediana didesnė lyginant su naujagimių, kuriems taikyta DPV, tačiau ISK nebuvo, BL medianos atitinkamai – 123,13 val. ir 76,97 val. (p=0,011). Naujagimių, kuriems nustatytos ISK ir skirtas sustiprintas antibakterinis gydymas, BL trukmė buvo ilgesnė nei naujagimių, kuriems ISK nebuvo nustatyta, tačiau tai-

1 lentelė. Bendra tiriamųjų charakteristika (N=57)	
	Dažnis, proc. (N)
Ankstyvoji naujagimių infekcija	64,9 (37)
Intraskilvelinės kraujosruvos	26,3 (15)
Sepsis, bendras	12,3 (7)
Mikrobiologiškai patvirtintas sepsis	5,3 (3)
DPV taikymas	51,0 (22)
Naujagimio mirtis	7,0 (4)
Chorioamnionitas/deciduitas	63,6 (35)
Motinos CRB >10 mg/l	61,4 (35)
Motinos CRB <10 mg/l	38,6 (22)

2 lentelė. Klinikiniai naujagimių duomenys pagal BL trukmę, N (proc.)			
	Bevandenio laikotarpio trukmė		p
	24–72 val. (N=17)	≥72 val. (N=40)	
Intraskilvelinės kraujosruvos	3 (17,6)	12 (30)	0,198
ISK laipsnis: I–II°	3 (17,6)	9 (22,5)	0,437
III–IV°	0	3 (7,5)	
Sepsis, bendras	1 (5,9)	6 (15,0)	0,32
Mikrobiologiškai patvirtintas sepsis	0	3 (7,5)	
Gydymas surfaktantu	8 (47,1)	17 (42,5)	0,778
DPV taikymas	6 (40)	16 (57)	0,283
Antibakterinis gydymas: Standartinis	13 (76,5)	29 (72,5)	0,52
Sustiprintas	4 (23,5)	11 (27,5)	
Įgimta infekcija	9 (52,9)	28 (70)	0,176
Naujagimio mirtis	0	4 (10)	
Chorioamnionitas / deciduitas	9 (56,3)	26 (66,7)	0,33

3 lentelė. Naujagimių duomenų analizė gestacijos amžiaus grupėse, N (proc.)

	GA grupės		p
	24–28 sav. (N=22)	29–32 sav. (N=35)	
Intraskilvelinės kraujosruvos	7 (31,8)	8 (22,9)	0,327
ISK laipsnis:			
I–II°	5 (22,7)	7 (20)	0,551
III–IV°	2 (9,1)	1 (2,9)	
Sepsis, bendras	4 (18,2)	3 (8,6)	0,251
Mikrobiologiškai pavirtintas sepsis	0	3 (8,6)	0,158
Gydymas surfaktantu	17 (77,3)	8 (22,9)	0,000
DPV taikymas	16 (88,9)	6 (24,0)	0,000
Antibakterinis gydymas			
Standartinis	13 (59,1)	29 (82,9)	0,047
Sustiprintas	9 (40,9)	6 (17,1)	
Įgimta infekcija	19 (86,4)	18 (51,4)	0,007
Chorioamnionitas/deciduitas	11 (55,0)	24 (68,6)	0,236
Bevandenio laikotarpio trukmė:			
24–72 val.	7 (31,8)	10 (28,6)	0,511
≥72 val.	15 (68,2)	25 (71,4)	

kytas sustiprintas antibakterinis gydymas, BL medianos – 189,35 val. ir 73,19 val. ($p=0,0059$). Naujagimių, kuriems diagnozuotas sepsis ir nustatytos ISK, BL buvo ilgesnis nei naujagimių, kuriems rastos ISK, tačiau sepsis nenustatytas, BL medianos – 206,5 val. ir 108,39 val. ($p=0,008$). Naujagimių, kuriems buvo taikyta DPV ir kuriems DPV netaikyta, bei naujagimių, kuriems skirtas standartinis ar sustiprintas antibakterinis gydymas, BL trukmės reikšmingai nesiskyrė.

Gestacijos amžius (GA) ir naujagimio baigtys

Naujagimių duomenų analizė atlikta suskirsčius tiriamuosius pagal GA į dvi grupes: I grupė – 24–28 savaičių; II grupė – 29–32 savaičių (3 lentelė). Mažesnio gestacijos amžiaus naujagimiai dažniau sirgo įgimta infekcija, jiems dažniau taikyta sustiprinta antibakterinė terapija, DPV, gydymas surfaktantu. ISK, sepsio, chorioamnionito dažnio skirtumas GA grupėse nenustatytas. BL trukmė buvo panaši abiejose grupėse.

29–32 savaičių GA grupėje nustatyta, kad naujagimių, kuriems nustatyta infekcija ($p=0,025$), diagnozuotas sepsis ($p=0,043$),

skirtas surfaktantas ($p=0,041$), BL buvo ilgesnis. BL medianos infekcijos atveju – 118,36 val., be infekcijos – 77,3 val., sepsio atveju – 197,93 val., be sepsio – 105,72 val., gydytiems surfaktantu – 194,39 val., be surfaktanto – 105,72 val. 24–28 GA savaičių grupėje BL ir naujagimio baigčių ryšys nenustatytas.

BL, chorioamnionitas ir naujagimio baigtys

63,6 proc. moterų histologiškai patvirtintas uždegimas placentoje, 36,4 proc. moterų uždegiminių pokyčių placentoje nenustatyta (1 lentelė). Iki gimdymo tiriant nėščiųjų CRB koncentraciją kraujyje, net 61,4 proc. moterų CRB koncentracija buvo mažesnė nei 10 mg/l ir tik 38,6 proc. – didesnė nei 10 mg/l. Didesnė nei 40 mg/l CRB koncentracija, kai pagal gydymo protokolus sužadinas gimdymas, nustatyta tik 8,8 proc. tiriamųjų.

Pagal ROC kreivę nustatytas nėščiosios CRB koncentracijos kraujyje ir histologinio chorioamnionito ryšys ($p=0,017$). Plotas po kreive – 0,695 rodo, kad šio rodiklio prognozės vertė yra silpna arba vidutiniška, jautrumas ir specifiskumas chorioamnionitui nustatyti yra nepakankami. Kai CRB kritinė reikšmė buvo 9,5 mg/l, tyrimo specifiskumas – 75 proc., o jautrumas – tik 42,9 proc. Rasta reikšminga atvirkštinė moters CRB koncentracijos ir BL trukmės koreliacija naujagimiams, kuriems nustatytos ISK ($p=0,0312$, $r=-0,5565$). Naujagimių, kuriems nustatytos ISK, BL buvo ilgesnis, BL mediana – 159,8 val., kai motinų CRB koncentracija mažesnė nei 10 mg/l, lyginant su tais atvejais, kai moters CRB koncentracija daugiau nei 10 mg/l, BL mediana – 108 val.

APTARIMAS

Mokslinėje literatūroje aktyviai diskutuojama dėl bevandenio laikotarpio trukmės įtakos neišnešiotų naujagimių sergamumui ir išgyvenamumui. Literatūros duomenimis, ilgesnis bevandenis laikotarpis turi neigiamos įtakos neišnešiotų naujagimių sergamumui ir mirtingumui [7–11].

Tyrimo duomenimis, bevandenis laikotarpis buvo ilgesnis naujagimių, kuriems diagnozuota įgimta infekcija ($p=0,025$), mikrobiologiškai patvirtintas sepsis ($p=0,029$), intraskilvelinės kraujosruvos ($p=0,000$).

Naujagimių, kuriems nustatytos ISK, BL truko ilgiau (151,7±117,31 val.) nei naujagimių be ISK (119±91,43 val. ($p=0,000$)). III–IV laipsnio ISK buvo nustatytos tik tiems naujagimiams, kurių BL buvo ilgesnis nei 72 val. Šį ryšį įvardija ir kiti autoriai: BL ilgesnis nei 72 val. yra nepriklausomas ISK ir intraparenchiminių kraujosruvų rizikos veiksnys [9].

Esant intrauterinei infekcijai, bevandenio laikotarpio svarba padidėja [7–11]. Ilgesnis nei 44 val. bevandenis laikotarpis didina chorioamnionito ir funizito riziką penkis kartus [7], o chorioamnionitas yra susijęs su didesniu naujagimių sepsio dažniu [10, 12]. Remiantis Huang ir kt. atlikta sisteminė tyrimų apžvalga, antenatalinė infekcija (klinikinė ir (arba) histologinė chorioamnionitas bei ureoplazmos infekcija) gali didinti ISK riziką [11]. I. Daunoravičienė ir kt. nustatė, kad BL buvo ilgesnis naujagimių, kuriems nustatyta įgimta infekcija [7]. Šie duomenys siejasi ir su analogiškais tyrimo rezultatais. Nustatyta, kad naujagimių, kuriems diagnozuota įgimta infekcija, bevandenis laikotarpis truko ilgiau nei naujagimių be infekcijos požymių ($p=0,025$). Naujagimių, kuriems mikrobiologiškai nustatytas sepsis, BL buvo ilgesnis lyginant su naujagimiais be mikrobiologiškai patvirtinto sepsio, BL atitinkamai – 215,3±32,04 val. ir 123,46±99,1 val. ($p=0,029$). Naujagimių, kuriems, diagnozuotas sepsis ir nustatytos ISK, BL tęsėsi ilgiau nei naujagimių, kuriems nustatytos ISK, tačiau sepsis nebuvo diagnozuotas (BL medianos – 206,5 val. ir 108,39 val., $p=0,008$).

Remiantis tyrimo rezultatais ir literatūros duomenimis galima daryti prielaidą, kad intrauterinės infekcijos diagnostika yra nepakankama, nes nėščiosios kraujo CRB koncentracija yra mažai jautri ir specifiška chorioamnionitui nustatyti [1, 13]. Klinikinė chorioamnionitas, kai moters CRB daugiau 40 mg/l, esant PNVDP, yra viena iš indikacijų nėštumui užbaigti [1]. Tyrimo metu CRB koncentracija didesnė nei 40 mg/l buvo tik 8,8 proc. tiriamųjų, nors histologiniai uždegiminiai pokyčiai placentoje nustatyti 64 proc. moterų. Tyrimo metu nustatytas atvirkštinis moters kraujo CRB ir BL trukmės tarpusavio ryšys naujagimiams, kuriems diagnozuotos intraskilvelinės kraujosruvos ($p=0,0312$). Tai rodytų, kad, esant mažesnei nei 10 mg/l

moters kraujo CRB koncentracijai, dažniau pasirinkta nėštumo tęsimas ir ilgo BL taktika ne visuomet buvo saugi naujagimiams.

Gestacijos amžius yra bene svarbiausias veiksnys, kuris lemia neišnešiotų naujagimių mirtingumą ir sergamumą [3, 8]. Šį ryšį patvirtino ir tyrimo rezultatai. Mažesnio gestacijos amžiaus naujagimiai statistiškai patikimai dažniau sirgo įgimta infekcija, jiems dažniau taikyta sustiprinta antibakterinė terapija, DPV, gydymas surfaktantu. Taip pat pastebėta, kad BL turėjo įtakos naujagimių baigtims būtent didesnio gestacijos amžiaus tiriamųjų grupėje. 29–32 savaičių GA grupėje BL buvo ilgesnis naujagimių, kuriems nustatyta infekcija ($p=0,0245$), diagnozuotas sepsis ($p=0,0429$), skirtas surfaktantas ($p=0,0414$) nei tų naujagimių, kuriems minėtų baigčių nebuvo. 24–28 sav. GA grupėje BL ir naujagimio baigčių tarpusavio ryšys nenustatytas. Cochrane apžvalgoje nurodoma, kad vis dar stinga duomenų apie nėščiąsias, kurioms, įvykus PNVDP, būtų tikslinga nėštumą užbaigti anksčiau [6]. Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, tai galėtų būti 29–32 GA savaičių nėštumai, tačiau reikalingi didesnės tiriamųjų imties tyrimai šiai hipotezei patvirtinti arba atmesti.

Kita vertus, būtina paminėti, kad dalis tyrimų rodo, kad pratęstas bevandenis laikotarpis po PNVDP nepablogina naujagimio prognozės: ilgas BL ir naujagimių išgyvenamumas, esant sunkioms komplikacijomis, bei ankstyvasis naujagimių sepsis nebuvo susiję [3, 4, 6]. 2017 m. Cochrane apžvalgoje, kuri papildė 2010 m. apžvalgą, teigiama, kad, įvykus PNVDP 24–37 nėštumo savaitę, nesant kontraindikacijų ir efektyviai stebėsenai, nėštumo tęsimas turi daugiau privalumų nei planuotas ankstyvas gimimas [6]. Tokiems rezultatams ir išvadoms įtakos galėjo turėti tai, kad į dalį tyrimų buvo įtraukti ir didesnės gestacijos neišnešioti naujagimiai nuo 33 iki 36⁺⁶ sav., arba naudoti tokie neįtraukimo kriterijai: aktyvus gimdymas, chorioamnionitas, vaisiaus būklės blogėjimas, daugiavaisiai nėštumai, hipertenziniai nėštumo sindromai ir kt. [2]. Tad vienareikšmiškai tokių tyrimų rezultatų vertinti negalima.

IŠVADOS

Naujagimių, kuriems diagnozuota įgimta infekcija, mikrobiologiškai patvirtintas

sepsis, nustatytos intraskilvelinės kraujosruvos, bevandenis laikotarpis buvo ilgesnis. 29–32 nėštumo savaitę plyšus vaisiaus dangalų vandenims turėtų būti apsvaustoma galimybė nėštumą užbaigti anksčiau. Esant priešlaikiniam neišnešioti vaisiaus dangalų plyšimui, bevandenio laikotarpio trukmė yra svarbus kriterijus svarstant tolesnę nėštumo priežiūros taktiką.

LITERATŪRA

1. Lietuvos ir Šveicarijos bendradarbiavimo programa. Priešlaikinis neišnešioti vaisiaus dangalų plyšimas: metodika. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt>. Žiūrėta 2019 liepos 20.
2. **Thomson AJ; on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation. *BJOG*. 2019; 126(9):e152–66.
3. **Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al.** Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2017; 182:47–52.e2.
4. **Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C.** Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(6):743.e1–e6.
5. **Pilypienė I.** Vaisiaus uždegiminio atsako sindromo įtaka neišnešioti naujagimio sveikatai ir psichomotorinei raidai: daktaro disert. Vilnius: Vilniaus universitetas; 2012.
6. **Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al.** 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*. 2017; (3):CD0047352.
7. **Daunoravičienė I, Lenkutienė R, Musteikytė A, Ramašauskaitė D.** Preterm premature rupture of membranes at 32–34 weeks of gestation: duration of membrane rupture period and maternal blood indicators relation with congenital infection. *Acta Med Litu*. 2014; 21(4):161–70.
8. **Yu H, Wang X, Gao H, You Y, Xing A.** Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends*. 2015; 9(1):35–41.
9. **Wu T, Shi J, Bao S, Qu Y, Mu DZ.** Effect of premature rupture of membranes on maternal infections and outcome of preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017; 19(8):861–5.
10. **Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE.** Management of neonates born at ≤34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018; 142(6). pii: e20182896.
11. **Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, Wang H, et al.** Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(31):e16665.
12. **Bierstone D, Wagenaar N, Gano DL, Guo T, Georgio G, Groenendaal F.** Association of histologic chorioamnionitis with perinatal brain injury and early childhood neurodevelopmental outcomes among preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2018; 172(6):534–41.
13. **Cataño Sabogal CP, Fonseca J, García-Perdomo HA.** Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 228:13–26.

Gauta: 2020 m. sausio mėn.

Priimta spausdinti 2020 m. vasario mėn.