



Vincent van Gogh, *Macierzyństwo*

*Ta praca nigdy nie powstałaby bez wsparcia bliskich mi osób.
Bardzo dziękuję **Pani Doktor Iwonie Domżałskiej-Popadiuk**
za pokazanie, jaki powinien być dobry neonatolog – za cierpliwość, czas, zrozumienie
i szacunek dla pacjentów i współpracowników.
Pani Promotor, dr hab. Dagmarze Klasie-Mazurkiewicz za cenne rady, ogromną
życzliwość i wsparcie w pisaniu tej pracy.
Tato, Tobie dziękuję za entuzjazm, z jakim czytałeś pierwszą... i jedenastą wersję tej
rozprawy. I za to, że wierzyłeś, że kiedyś ją napiszę – nawet, kiedy ja w to nie wierzyłam.
Mamo, dziękuję za drobne uwagi, które jednak znacząco poprawiły jakość tej pracy.
I oczywiście za pyszną herbatkę o każdej porze.
Maćku, dziękuję za każdy wieczór, kiedy umęczony po kilku zabiegach miałeś jeszcze chęć
na Takenoko z dziećmi, kiedy ja akurat miałam wenę.
Anton, dziękuję za niezwykle cenne wskazówki i ogromną ilość czasu, którą mi poświęciłeś
tłumacząc zawile tajniki statystyki.
Polciu i Antosiu, dedykuję Wam tę pracę, żebyście wiedzieli, że czasem trzeba znaleźć czas
tylko dla siebie i zrobić to, co jest dla Was ważne.*



Gdański Uniwersytet Medyczny

lek. Joanna Jassem-Bobowicz

**Czynniki ryzyka wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej
u noworodków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. Dagmara Klasa-Mazurkiewicz

Klinika Neonatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego

Gdańsk, 2018

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	6
Wstęp	8
1. Epidemiologia wcześniactwa	8
2. Podział porodów przedwczesnych	9
3. Profilaktyka porodów przedwczesnych i powikłań u noworodków urodzonych przedwcześnie	12
4. Wczesne postępowanie po urodzeniu	13
a. Stężenie tlenu w trakcie resuscytacji.....	15
b. Intubacja vs wentylacja przez maskę	16
c. Wczesne zastosowanie CPAP.....	16
5. Dysplazja oskrzelowo-płucna	17
6. Powikłania wcześniactwa	21
a. Krwawienia dokomorowe.....	21
b. Leukomalacja okołokomorowa	22
c. Retinopatia wcześniaków	23
d. Przerwały przewód tętniczy	23
e. Martwicze zapalenie jelit.....	24
f. Posocznica o późnym początku.....	25
f. Niedokrwistość wcześniaków.....	25
Uzasadnienie podjęcia badań	27
Cele	28
Materiał i metody	29
1. Kryteria włączenia i wyłączenia	29
2. Analiza statystyczna	32
Wyniki.....	33
1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej	33
2. Częstość występowania i stopień nasilenia dysplazji oskrzelowo-płucnej.....	33
3. Inne zaburzenia ze strony układu oddechowego	35
4. Powikłania wcześniactwa	38
5. Leczenie farmakologiczne i przebieg hospitalizacji	39
6. Ocena po porodzie i działania resuscytacyjne.....	41
7. Analiza wieloczynnikowa.....	46
8. Model przewidywania wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej	48
Dyskusja.....	52
1. Przebieg ciąży i porodu.....	53
2. Inne zaburzenia ze strony układu oddechowego	56
3. Inne powikłania wcześniactwa	59
4. Leczenie farmakologiczne i przebieg hospitalizacji	60
5. Ocena po porodzie i działania resuscytacyjne.....	61

6. Analiza wieloczynnikowa	64
7. Model przewidywania wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej	65
Podsumowanie wyników i wnioski	68
Streszczenie	69
Abstract	72
Piśmiennictwo.....	75

Wykaz stosowanych skrótów

AAP – Amerykańska Akademia Pediatrii (ang. *American Academy of Pediatrics*)

AUC – pole pod krzywą (ang. *area under curve*)

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *bronchopulmonary dysplasia*)

CPAP – ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *continous positive airway pressure*)

FiO₂ – stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (ang. *fraction of inspired oxygen*)

FRC – czynnościowa pojemność zalegająca (ang. *functional residual capacity*)

GBS – *Streptococcus* z grupy B (ang. *group B Streptococcus*)

HFNC – kaniule donosowe o wysokim przepływie (ang. *high flow nasal cannulas*)

ILCOR - Międzynarodowy Komitet w Celu Ujednolicenia Zasad Resuscytacji (ang. *International Liason Commitee on Resuscitation*)

IVH – krwawienie dokomorowe (ang. *late onset sepsis*)

NEC – martwicze zapalenie jelit (ang. *necrotizing enterocolitis*)

V_t – objętość oddechowa (ang. *tidal volume*)

PDA – drożny przewód tętniczy (ang. *patent ductus arteriosus*)

PEEP – dodatnie ciśnienie końcowydechowe (ang. *positive end-expiratory pressure*)

PN – żywienie pozajelitowe (ang. *parenteral nutrition*)

PVL – leukomalacja okołokomorowa (ang. *periventricular leukomalacia*)

PPV – wentylacja dodatnim ciśnieniem (ang. *positive pressure ventilation*)

PPROM – przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej (ang. *preterm premature rupture of membranes*)

RDS – zespół zaburzeń oddychania (ang. *respiratory distress syndrome*)

ROP – retinopatia wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

ZZO – zespół zaburzeń oddychania

Wstęp

1. Epidemiologia wcześniactwa

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) każdego roku na świecie około 15 milionów dzieci rodzi się przedwcześnie. Przedwczesny poród definiuje się jako poród przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży. Najczęstszym kryterium podziału jest, zaproponowany przez WHO, tydzień ciąży w chwili porodu. Wśród noworodków urodzonych przedwcześnie wyróżnia się trzy podgrupy:

- noworodki urodzone ekstremalnie przedwcześnie, poniżej 28. tygodnia ciąży,
- noworodki urodzone bardzo przedwcześnie, między 28. a 32. tygodniem ciąży,
- umiarkowane i późne wcześniaki, noworodki urodzone między 33. a 37. tygodniem ciąży

W publikacjach pochodzących ze Stanów Zjednoczonych często stosuje się również kryterium wagowe, ponieważ u niektórych noworodków urodzonych przedwcześnie nie ma możliwości ustalenia wieku ciążowego. Obecnie do oceny wieku ciążowego zwykle stosuje się regułę Naegelego (termin porodu wylicza się na podstawie daty ostatniej miesiączki) lub na podstawie badania ultrasonograficznego wykonanego w pierwszym trymestrze ciąży. Dane te nie zawsze są dostępne w momencie porodu. Mniej dokładną metodą oceny wieku ciążowego jest badanie noworodka po urodzeniu i ocena w skali Dubowitza lub Ballarda (1,2). Uważa się jednak, że te kliniczne metody oceny mogą być obarczone dużym błędem. W krajach rozwijających się, gdzie wysoki udział dzieci z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, wiek ciążowy obliczany na podstawie badania fizykalnego jest często niedoszacowany (3).

2. Podział porodów przedwczesnych

Pod względem przyczyny porody przedwczesne obejmują trzy kategorie:

- porody przedwczesne ze wskazań medycznych (jatrogenne),
- przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego,
- spontaniczny (idiopatyczny) przedwczesny poród (4).

Porody przedwczesne ze wskazań medycznych stanowią około 25% ogółu porodów przedwczesnych. Zwykle są one następstwem stanów zagrożenia zdrowia i życia matki, takich jak ciężkie nadciśnienie tętnicze czy oddzielanie łożyska lub stanów zagrożenia płodu na przykład zaburzenia wzrastania wewnątrzmacicznego. Przedwczesnym porodem kończy się także przedwczesne odpływanie płynu owodniowego w ciąży niedonoszonej (PPROM). W przypadku PPRM z czynnością skurczową odwlekanie porodu przedwczesnego pozwala jedynie pozyskać kilka godzin na podanie ciężarnej leków chroniących płód. PPRM jest przyczyną kolejnych 25% porodów przedwczesnych. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego odpływania płynu owodniowego jest zakażenie dróg rodnych matki. Idiopatyczny poród przedwczesny stanowi około 50-70% porodów przedwczesnych. Jakkolwiek z reguły nie udaje się ustalić jednoznacznej przyczyny, uważa się, że główne czynniki ryzyka to obciążony wywiad położniczy, styl życia czy złe warunki socjoekonomiczne. Te trzy najważniejsze kategorie porodów przedwczesnych różnią się wiekiem ciążowym oraz stopniem ryzyka zgonu noworodka, niezależnie od wieku ciążowego (5,6). W większości porodów przedwczesnych etiologia jest wieloczynnikowa. Mimo szerokiej wiedzy na temat przyczyn porodów przedwczesnych, ich dokładny mechanizm nie jest w pełni poznany. Zatem nadal nie udaje się

im skutecznie zapobiegać. Według szacunków WHO w ciągu ostatnich 20 lat odsetek porodów przedwczesnych stale rośnie. Przeżywalność wcześniaków, zwłaszcza urodzonych skrajnie przedwcześnie, zależy głównie od regionu świata, w którym się urodziły. W krajach rozwijających się 90% tych dzieci umiera w ciągu pierwszych dni życia, natomiast w krajach wysokorozwiniętych umiera w tej grupie mniej niż 10%.

Powikłania wcześniactwa są również główną przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5. roku życia; w 2015 roku spowodowały one w tej grupie w skali świata około 1 milion zgonów. Co ważniejsze, szacuje się, że około 75% tych zgonów można by zapobiec stosując odpowiednie i efektywne kosztowo interwencje. Na świecie odsetek porodów przedwczesnych waha się w granicach od 5% do 18%. W Polsce w 2015 roku łącznie urodziło się 370 383 noworodków, z czego 26 624 przedwcześnie, co stanowi 7,2% wszystkich żywych urodzeń (7).

Porody przedwczesne wiążą się z istotną chorobowością, umieralnością, zużyciem dostępnych zasobów zdrowotnych oraz wysokimi kosztami (8). W Stanach Zjednoczonych średni koszt opieki szpitalnej nad dzieckiem urodzonym o czasie był znacząco mniejszy niż koszt opieki nad wcześniakiem urodzonym przed ukończeniem 31. tygodnia ciąży (odpowiednio 725 i 5393 dolarów amerykańskich) (9). Koszt ten znacząco wzrasta z mniejszym wiekiem ciążowym. Dla dzieci urodzonych w Kalifornii w 25. tygodniu wieku ciążowego wynosił on średnio ponad 200 tysięcy dolarów amerykańskich w porównaniu do 1000 dolarów dla noworodków donoszonych, o masie ciała >3000 g (10). Dzieci urodzone przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży częściej wymagają również hospitalizacji i opieki poradni specjalistycznych w pierwszych latach życia (11).

W ostatnich 30-40 latach notuje się znaczący wzrost przeżywalności noworodków z małą (<2500 g), bardzo małą (<1500 g) i ekstremalnie małą (<1000 g) masą ciała (12,13). Ta ostatnia grupa to dzieci szczególnie narażone na liczne powikłania wcześniactwa, takie jak retinopatia wcześniaków, krwawienie dokomorowe, martwicze zapalenie jelit czy dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD). Pomimo wysiłków włożonych w zapobieganie najczęstszym powikłaniom oraz coraz lepsze i mniej inwazyjne metody leczenia dzieci urodzonych przedwcześnie, liczba dzieci chorych na BPD nie maleje (14). Podobny trend obserwuje się w Polsce, zastosowanie mniej inwazyjnych metod wsparcia oddechowego wpływa głównie na poprawę przeżywalności skrajnych wcześniaków (15). Główną przyczyną tej sytuacji jest zwiększająca się przeżywalność coraz mniejszych pacjentów. Tzw. skrajne wcześniaki to grupa dzieci, które zaraz po urodzeniu często wymagają resuscytacji oddechowo-kръżeniowej lub wsparcia okresu adaptacyjnego. W Polsce u donoszonych noworodków stosuje się międzynarodowe standardy resuscytacji zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia, Amerykańską Akademię Pediatrii i Międzynarodowy Komitet Mający na Celu Ujednolicenie Zasad Resuscytacji (16–19). W wytycznych tych dobrze udokumentowano algorytmy postępowania u noworodków donoszonych w różnych sytuacjach klinicznych. Z kolei u dzieci urodzonych przedwcześnie, zwłaszcza skrajnych wcześniaków, nadal nie ma jednoznacznych algorytmów postępowania. W rezultacie wielu lekarzy nadal postępuje na podstawie lokalnych zaleceń lub własnych doświadczeń.

3. Profilaktyka porodów przedwczesnych i powikłań u noworodków urodzonych przedwcześnie

W opublikowanym przez WHO raporcie *Born Too Soon* wykazano, że w niektórych krajach, zwłaszcza o niskim i średnim statusie ekonomicznym porody przedwczesne stanowią ponad 15% wszystkich urodzeń (20). W przedstawionym raporcie ustanowiono dwa cele do osiągnięcia do 2025 roku. Są to zmniejszenie liczby porodów przedwczesnych oraz zmniejszenie liczby zgonów wśród noworodków urodzonych przedwcześnie. Podejmuje się próby określenia działań poprawiających jakość opieki perinatalnej w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego i jego powikłań (21). Za skuteczne uznano pięć interwencji, które należy podjąć w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego:

1. prenatalne podawanie steroidów, co zmniejsza ryzyko wystąpienia nasilonego zespołu zaburzeń oddychania i krwawień dokomorowych;
2. przesiewowe badanie w kierunku nosicielstwa i profilaktykę zakażeń GBS u matek, w celu zmniejszenia częstości występowania inwazyjnej postaci choroby bakteryjnej u noworodka;
3. antybiotykoterapię w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego,
4. podawanie ciężarnej siarczanu magnezu ze względu na jego neuroprotektoryjne działanie;
5. w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego przekazanie ciężarnej do ośrodka trzeciego stopnia referencyjności (transport płodu *in utero*) (21).

Podkreśla się, że wczesne podjęcie tych działań, zwiększa ich skuteczność.

4. *Wczesne postępowanie po urodzeniu*

Wczesne działania resuscytacyjne u noworodków urodzonych przedwcześnie w większości przypadków dotyczą wsparcia okresu adaptacyjnego. W przeciwieństwie do dorosłych, konieczność stosowania działań resuscytacyjnych w tej grupie wynika najczęściej z przyczyn oddechowych. Wczesne działania resuscytacyjne obejmują między innymi wsparcie układu oddechowego i zapewnienie jego prawidłowego dalszego funkcjonowania. Jeśli noworodek po urodzeniu nie oddycha lub jego oddech jest niewydolny, rozpoczyna się wentylację dodatnim ciśnieniem (PPV). Działania te mają ułatwić usunięcie płynu owodniowego z dróg oddechowych poprzez jego przesunięcie do naczyń limfatycznych i krwionośnych układu oddechowego. Pozwala to na ustanowienie czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), utrzymanie prawidłowej objętości oddechowej (V_t), ułatwienie wymiany gazowej i pobudzenie oddychania. Istotne jest także zmniejszenie ryzyka uszkodzenia płuc poprzez zapobieganie baro- i wolutraumie oraz powtarzającemu się zapadaniu pęcherzyków płucnych w czasie wydechu. Najnowsze zalecenia oparte są na badaniach dużych grup noworodków, jednak ze względów etycznych są to wyłącznie badania obserwacyjne. Istnieją szczegółowe standardy opieki nad noworodkiem urodzonym o czasie, natomiast dotychczas nie udało się ustalić optymalnego schematu wsparcia oddechowego dla noworodków urodzonych przedwcześnie. Dotyczy to zarówno optymalnego momentu intubacji w przypadku niepowodzenia stosowania wsparcia nieinwazyjnego, proponowanego ciśnienia wdechowego, jak i stężenia tlenu w mieszaniu oddechowej. Zalecenia z 2015 roku dotyczące wentylacji dodatnim ciśnieniem obejmują (16):

- ustawienie przepływu gazów na 10 L/min;

-
- początkowe ustawienia maksymalnego ciśnienia wdechowego (PIP) w granicach między 20 a 25 cm H₂O;
 - ciśnienie końcowowydechowe pozwalające na uzyskanie przynajmniej 5 cm H₂O;
 - w przypadku konieczności wentylacji dodatnim ciśnieniem zastosowanie sprzętu, który umożliwia uzyskanie dodatniego ciśnienia końcowowydechowego (PEEP);
 - stosowanie ciśnienia końcowowydechowego (PEEP) ułatwiającego utrzymanie rozprężonych płuc noworodka pomiędzy wdechami wykonanymi dodatnim ciśnieniem.

Zwykle w sali porodowej dostępne są różne metody wentylacji. Dwie najbardziej popularne to układ T (np. NeoPuff) lub worek samorozprężalny. Najważniejsza różnica między nimi polega na tym, że ciągłe dodatnie ciśnienie końcowowydechowe w drogach oddechowych można uzyskać jedynie używając układu T. Ponadto w układzie T ciśnienie wdechowe jest określone z góry i nie zależy od umiejętności osoby prowadzącej wentylację. Umiejętność ta została zresztą zakwestionowana w badaniach na fantomach, które wykazały, że rzeczywiste ciśnienia uzyskiwane za pomocą worka samorozprężalnego różniły się od zaplanowanych (22).

Po urodzeniu, oprócz wsparcia układu oddechowego, u noworodków przedwcześnie urodzonych podejmuje się inne działania poprawiające rokowanie, takie jak odpowiedni czas zaklemowania pępowiny czy zabezpieczenie noworodka przed utratą ciepła. U donoszonych noworodków zwykle wystarczy wytarcie dziecka, położenie go na brzuchu matki i okrycie. Natomiast w przypadku noworodka urodzonego przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży temperatura w sali porodowej powinna wynosić 26 stopni C. Do czasu zakończenia czynności

resuscytacyjnych, dziecko powinno być umieszczone po szyję w worku foliowym (bez uprzedniego wycierania) i jednocześnie pod promiennikiem ciepła lub na materacyku grzewczym. Należy również dążyć do ograniczenia utraty ciepła przez okrycie głowy dziecka.

a. Stężenie tlenu w trakcie resuscytacji

Zgodnie z obecnymi zaleceniami Europejskiej Rady Resuscytacji u noworodków donoszonych resuscytację należy rozpoczynać powietrzem. Ponieważ u wielu wcześniaków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży zastosowanie powietrza nie pozwala jednak uzyskać docelowych wartości przedprzewodowej saturacji tlenem (mierzonej przezskórnie na prawej kończynie górnej), w czasie resuscytacji wcześniaka wentylację można rozpocząć stosując w sposób rozważny i najlepiej pod kontrolą pulsoksymetrii mieszaną tlen z powietrzem (21-30% tlenu). Powinno się równocześnie unikać zarówno hiperoksemii, jak i hipoksemii. Jeśli mieszanina tlenu z powietrzem nie jest dostępna, resuscytację należy rozpocząć używając samego powietrza (5). Podkreśla się natomiast, że silniejszy wpływ na czas osiągnięcia docelowej saturacji u dzieci urodzonych przedwcześnie bardziej wpływa zastosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, a nie tlenoterapii (23). Z mniejszą umieralnością wśród noworodków przedwcześnie urodzonych związane jest również stosowanie po urodzeniu niższych (0,21-0,3) w porównaniu do wysokich wartości FiO_2 (0,6-1) (24).

b. Intubacja vs wentylacja przez maskę

U przedwcześnie urodzonych noworodków oddychających spontanicznie zamiast intubacji zaleca się wczesne stosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) (25–27). Intubacja jest inwazyjną procedurą, która wymaga odpowiednich umiejętności. Zaleca się, by w przypadku konieczności wykonania intubacji u noworodka, procedura ta trwała nie dłużej niż 30 sekund. W przypadku niepowodzenia, należy rozpocząć wentylację przez maskę przed rozpoczęciem kolejnej próby intubacji. Zaleca się, by rozważyć intubację w przypadku konieczności odsysania smółki bądź wydzieliny z dróg oddechowych, jeśli wentylacja przez maskę jest nieskuteczna, gdy prowadzone jest zewnętrzny masaż serca oraz w szczególnych sytuacjach (17). Nadal nie ma jednoznacznych zaleceń określających, które noworodki należy zaintubować bezpośrednio po urodzeniu.

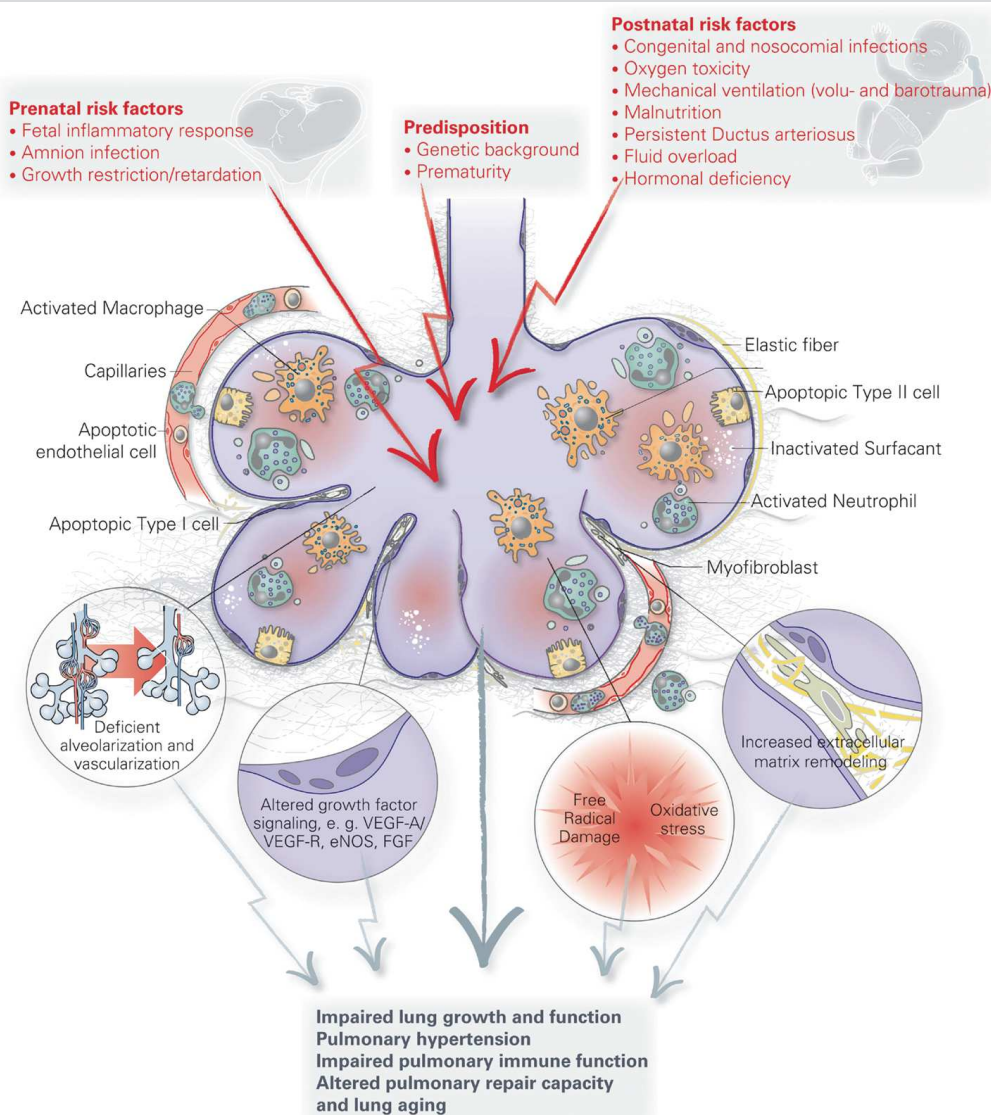
c. Wczesne zastosowanie CPAPu

U przedwcześnie urodzonych noworodków stosowanie od pierwszych minut życia CPAPu z selektywnym, terapeutycznym podawaniem surfaktantu, może być alternatywą dla rutynowej intubacji z profilaktycznym lub wczesnym podaniem surfaktantu (28). U noworodków z zespołem zaburzeń oddychania należy rozważyć stosowanie CPAPu i wczesnego podania surfaktantu w celu zmniejszenia ryzyka konieczności stosowania wentylacji mechanicznej (29). W metaanalizie przeprowadzonej przez Schmoeltzer'a i wsp. (30) wykazano, że stosowanie po urodzeniu CPAPu zamiast inwazyjnego wsparcia oddechowego zmniejszało ryzyko wystąpienia zgonu lub BPD. Obecnie uważa się, że szczególne znaczenie rokownicze ma

pierwsza godzina po urodzeniu wcześniaka. Dla podkreślenia wagi działań podjętych w pierwszej godzinie życia przyjęto nawet termin „golden hour”(31).

5. *Dysplazja oskrzelowo-płucna*

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *bronchopulmonary dysplasia*, BPD) dotyczy prawie wyłącznie dzieci urodzonych przedwcześnie. Pierwszy naukowy opis tej jednostki opublikowano pod koniec lat 60. przez Northway’a i wsp. (32). W tym czasie rozpoznanie opierało się przede wszystkim na typowym radiologicznym obrazie choroby, który obejmował zgęszczenia spowodowane zwłóknieniem i obszary niedodmy na przemian z rozdęciem pęcherzyków i rozedmą (32,33). W ciągu kolejnych pięciu dekad prezentacja kliniczna tej choroby uległa znaczącym zmianom. W związku z tym, klinicyści często korzystają z terminu „stara” i „nowa” BPD, by wskazać różnice w etiologii, a przede wszystkim obrazie klinicznym poprzednio i obecnie występującej postaci BPD. Opisana przez Jobe’a i wsp. (34) „nowa” BPD rozwija się u wcześniaków bez istotnych objawów ze strony układu oddechowego bezpośrednio po urodzeniu. Podstawą choroby są zaburzenia prawidłowego rozwoju pęcherzyków i naczyń płucnych. Wiele nakładających się czynników, zarówno prenatalnych jak i postnatalnych, powoduje uraz miąższu płuc i stan zapalny, a w rezultacie zwłóknienie i nieprawidłowy proces dojrzewania. Rolę czynników prenatalnych i postnatalnych przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Schemat przedstawiający powstawanie BPD (35)

Mimo że BPD jest chorobą wcześniaków, jej konsekwencje często mają skutki odległe w czasie (36–38). Powikłania związane z BPD obejmują przede wszystkim upośledzenie czynności układu oddechowego w późniejszym wieku, takie jak obturacja dróg oddechowych i inne towarzyszące objawy (39,40). Znane są również późniejsze powikłania neurologiczne, opisywane głównie u dzieci w wieku szkolnym, takie jak wolniejszy czas przetwarzania informacji (41) czy mniejsze zdolności nauki języków i umiejętności czytania (42). Z tego

powodu już na etapie wczesnoszkolnym dzieci te wymagają stymulacji, wsparcia w nauce i interdyscyplinarnej opieki (43,44).

Obecnie rozpoznanie BPD ustala się wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego. U dzieci urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży niezbędnym kryterium do rozpoznania BPD jest „tlenozależność” w 28. dniu życia. Definiuje się ją jako konieczność stosowania tlenoterapii przez przynajmniej 12 godzin w ciągu doby. W celu oceny nasilenia BPD dla noworodków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży, ponownie ocenia się je w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego. Jeśli wówczas nie wymaga ono tlenoterapii, rozpoznaje się łagodną postać choroby. Jeżeli dziecko wymaga podawania tlenu o stężeniu mniejszym niż 30% w mieszaninie oddechowej, rozpoznaje się umiarkowaną postać, jeżeli natomiast istnieje konieczność podawania tlenu o stężeniu $\geq 30\%$ lub stosowania jakiejkolwiek formy wsparcia oddechowego, postać choroby określa się jako ciężką. Kryteria rozpoznawania BPD przedstawiono w Tabeli 1.

Dotychczas określono liczne czynniki ryzyka rozwoju BPD. Wśród nich najczęściej wymienia się niski wiek ciążowy (14,45–51), małą urodzeniową masę ciała (50,51), konieczność intubacji (25,52), liczbę epizodów intubacji (53) oraz czas stosowania wentylacji mechanicznej (50,51,53–58). Dzisiejsza postać BPD ma inny obraz kliniczny i radiologiczny niż choroba pierwotnie opisywana przez Northway’a. Wynika to ze zdecydowanie częstszego stosowania nieinwazyjnego wsparcia oddechowego u noworodków urodzonych przedwcześnie, steroidoterapii prenatalnej oraz leczenia surfaktantem w przypadku wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania. Nowa, w porównanie do starej postaci BPD, charakteryzuje się przede wszystkim upośledzonym wzrastaniem płuc i łagodniejszym przebiegiem (34,59,60).

Przypuszcza się, że oprócz tych wymienionych istnieją czynniki, których nie udało się dotychczas zidentyfikować, wśród których istotne znaczenie mogą odgrywać wczesne działania resuscytacyjne.

Tabela 1. Definicja BPD NICHD (Narodowego Instytutu Chorób Dzieci – *National Institute for Children Disease*) w zależności od wieku ciążowego, na podstawie Helwich E. (red.) Neonatologia w Praktyce (33)

<i>Wiek ciążowy</i>	< 32 tygodni	> 32 tygodnie
<i>Punkt czasowy badania</i>	36 tygodni PMA lub dzień wypisania do domu*	> 28 dni, ale < 56 dni po urodzeniu lub dzień wypisania do domu*
	Leczenie tlenem o stężeniu > 21% w mieszaninie oddechowej przez co najmniej 28 dni oraz	
<i>Łagodna postać BPD</i>	Oddychanie powietrzem w 36. tygodniu PMA lub w dniu wypisania*	Oddychanie powietrzem w 56. dobie życia lub w dniu wypisania*
<i>Umiarkowana postać BPD</i>	Konieczność stosowania tlenu < 30% w 36. tygodniu PMA lub w dniu wypisania*	Konieczność stosowania tlenu < 30% w 56. dobie życia lub w dniu wypisania*
<i>Ciężka postać BPD</i>	Konieczność stosowania tlenu > 30% i/lub wsparcia oddechu dodatnim ciśnieniem (PPV/NCPAP) w 36. tygodniu PMA lub w dniu wypisania*	Konieczność stosowania > 30% tlenu i/lub wsparcia oddechu dodatnim ciśnieniem (PPV/ NCPAP) w 56. dobie życia lub w dniu wypisania*

NCPAP – nosowe ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *nasal continous possitive airway pressure*); PPV – dodatnie ciśnienie wentylacji (ang. *positive pressure ventilation*); PMA – wiek liczony od ostatniej miesiączki (ang. *postmenstrual age*)

* którykolwiek nastąpi wcześniej

6. Powikłania wcześniactwa

Dysplazja oskrzelowo-płucna jest tylko jedną z wielu chorób dotyczących dzieci urodzone przedwcześnie. Objawy BPD często są odległe i towarzyszą objawom innych chorób związanych z wcześniactwem. Szczególnie ciężkimi powikłaniami są krwawienia dokomorowe (IVH, ang. *intraventricular haemorrhage*), związane głównie z niskim wiekiem ciążowym oraz złym stanem dziecka bezpośrednio po urodzeniu (61). Innym powikłaniem ze strony układu nerwowego, które ma istotne znaczenie dla odległego rokowania jest leukomalacja okołokomorowa (PVL, ang. *periventricular leukomalacia*). Choroba ta częściej występuje u noworodków z ciężką powikłaną małowodziem, u dzieci z kwasicą po urodzeniu oraz z niską punktacją w skali Apgar (62). Najczęstszymi powikłaniami wcześniactwa w innych narządach są retinopatia wcześniaków (ROP, ang. *retinopathy of prematurity*) drożny przewód tętniczy (PDA, ang. *patent ductus arteriosus*), często wymagający leczenia farmakologicznego, a czasem również chirurgicznego, martwicze zapalenie jelit (NEC, ang. *necrotizing enterocolitis*), posocznica o późnym początku (LOS, ang. *late onset sepsis*) i niedokrwistość.

Krwawienia dokomorowe

Krwawienia dokomorowe są powikłaniem, które nadal stanowi istotny problem w opiece nad noworodkami urodzonymi przedwcześnie. Obecnie, pomimo coraz szerszego stosowania rezonansu magnetycznego i innych metod diagnostycznych już w trakcie resuscytacji (63,64), złotym standardem postępowania w rozpoznawaniu krwawień dokomorowych pozostaje badanie ultrasonograficzne mózgowia (65). Badanie to służy także do określenia ciężkości widocznych zmian według powszechnie stosowanej klasyfikacji opracowanej przez Papille'a i wsp. (66). W klasyfikacji tej pierwszy i drugi stopień krwawienia mają dobre rokowanie,

choć również w tej grupie częściej mogą wystąpić łagodne zaburzenia neurosensoryczne (67). Stopnie trzeci i czwarty często wiążą się z odległymi powikłaniami. Najważniejsze z nich to zgon, wodogłowie pokrwotoczne, mózgowe porażenie dziecięce, zaburzenia poznawcze, ślepotą i zaburzenia słuchu (67,68). Wodogłowie pokrwotoczne w niektórych przypadkach wymaga chirurgicznego zaopatrzenia z powodu narastającego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Nadal jednak nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących najlepszego momentu wdrożenia takiego leczenia (65).

Leukomalacja okołokomorowa

Leukomalacja okołokomorowa jest uszkodzeniem istoty białej mózgu. Jest ona powikłaniem, które zwykle upośledza rozwój neuromotoryczny u dzieci urodzonych przedwcześnie i często współwystępuje z krwawieniami dokomorowymi. Na rokowanie ma wpływ nie tylko rozległość zmian, ale również stopień nasilenia towarzyszącego krwawienia dokomorowego (69). Wśród najważniejszych czynników ryzyka PVL dominują urodzeniowa masa ciała <1000 gramów, płeć męska oraz długi okres stosowania wentylacji mechanicznej (70). Najistotniejszym powikłaniem PVL jest mózgowe porażenie dziecięce (71).

Retinopatia wcześniaków

W patogenezie ROP istotną rolę odgrywa zahamowanie prawidłowego rozwoju naczyń siatkówki i następujący mechanizm kompensacyjny. Powoduje on nieprawidłowy rozplem tych naczyń. Im bardziej komórki siatkówki są niedojrzałe w momencie porodu i brak jest czynników ochronnych oddziałujących w trakcie wewnątrzmacicznego rozwoju, tym łatwiej dochodzi do niekorzystnego działania czynników zewnętrznych i patologicznej odpowiedzi

komórek nabłonka naczyń (72). Choroba ma dwie główne fazy. Pierwsza to rozpoczynająca się wkrótce po przedwczesnym porodzie, faza zahamowania wzrostu naczyń. Po niej rozpoczyna się faza niekontrolowanego wzrostu naczyń, która w najcięższej postaci może prowadzić nawet do odklejenia siatkówki. Często fazy te są poprzedzone prenatalnym okresem związanym z toczącym się procesem zapalnym (73). Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby są zakażenia i towarzysząca im odpowiedź zapalna, wysokie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej, zwłaszcza w pierwszej fazie choroby, niski wiek ciążowy i urodzeniowa masa ciała, karmienie mieszką zamiast pokarmem matki oraz epizody hiperglikemii (74,75). Większość przypadków retinopatii wcześniaków ustępuje samoistnie bez leczenia. Ciężka postać choroby pomimo leczenia, może jednak prowadzić do długotrwałego ograniczenia widzenia oraz ślepoty. Uważa się, że retinopatia jest wskaźnikiem zaburzonego rozwoju u dzieci urodzonych przedwcześnie. Często współwystępuje ona z innymi powikłaniami wcześniactwa, zwłaszcza zaburzeniami neurologicznymi, zahamowaniem wzrostu ośrodkowego układu nerwowego, martwiczym zapaleniem jelit, krwawieniami dokomorowymi czy dysplazją oskrzelowo-płucną. U dzieci urodzonych skrajnie przedwcześnie ciężka postać retinopatii jest czynnikiem ryzyka zgonu lub późniejszego ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (76).

Przetrwwały przewód tętniczy

Przewód tętniczy jest naczyniem łączącym pień płucny z aortą. Odgrywa on istotną rolę w krążeniu płodowym. Dzięki niemu do płuc płynie jedynie taka ilość krwi, jaka jest niezbędna dla ich prawidłowego odżywienia i rozwoju, natomiast reszta krwi wraca do obiegu systemowego. Dla prawidłowej adaptacji do życia pozamacicznego po porodzie konieczne jest

najpierw czynnościowe, a następnie anatomiczne zamknięcie się przewodu tętniczego. Dzięki zaklemowaniu naczyń pępowinowych po porodzie dochodzi do wzrostu oporu i ciśnienia w krążeniu systemowym. Natomiast dzięki zmianom, które zachodzą w układzie oddechowym po porodzie, spada ciśnienie w krążeniu płucnym. W krótkim czasie dochodzi do wzrostu ultenowania krwi i zmniejszenia stężenia krążących prostaglandyn, które rozszerzają naczynia. Prowadzi to do obkurczenia, a następnie zarośnięcia przewodu. U wcześniaków, komórki śródbłonna przewodu tętniczego wykazują jednak mniejszą czułość na zachodzące zmiany, co uniemożliwia fizjologiczne zamknięcie. Skutkiem tego jest przeciekanie krwi z krążenia systemowego do krążenia płucnego, co w konsekwencji prowadzi do przeciążenia lewej komory. Następstwem może być jej niewydolność, hipotensja i niewydolność wielonarządowa (77). Początkowe objawy są często nieswoiste, dlatego istotne jest wczesne rozpoznanie choroby, zanim dojdzie do nieodwracalnych powikłań (78). Leczeniem z wyboru jest farmakoterapia ibuprofenem lub paracetamolem (79,80). W przypadku niepowodzenia farmakoterapii konieczne jest chirurgiczne zamknięcie przewodu tętniczego. Procedura ta jest jednak trudna ze względu na małą masę ciała pacjentów i obarczona dużą śmiertelnością okołooperacyjną (81).

Martwicze zapalenie jelit

Najczęstszym powikłaniem ze strony przewodu pokarmowego u noworodków urodzonych przedwcześnie jest martwicze zapalenie jelit. Patogeneza choroby jest złożona i obejmuje zarówno czynniki związane z przebiegiem ciąży, jak i leczenie podjęte w pierwszych tygodniach życia noworodka (82,83). W ostatnich latach zwraca się uwagę na częstsze występowanie NEC u dzieci, które wymagały przetoczenia krwi (84–86). Jednoznacznie nie udało się odpowiedzieć

na pytanie, czy powolniejsze zwiększanie porcji żywienia dojelitowego zmniejsza ryzyko wystąpienia NEC. Takie postępowanie może wydłużyć okres do osiągnięcia pełnego żywienia dojelitowego i zwiększyć ryzyko zakażenia (87). Korzystne jest natomiast wczesne rozpoczynanie żywienia dojelitowego. Niezależnie od stopnia wcześniactwa, wczesne rozpoczęcie karmienia nie wpływało na częstsze występowanie NEC, a pozwalało szybciej osiągnąć całkowite żywienie dojelitowe (88).

Posocznica o późnym początku

Późna posocznica bakteryjna wiąże się z większą śmiertelnością i ryzykiem wystąpienia BPD u noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie. Jest to uogólnione zakażenie, które rozpoczyna się po pierwszym tygodniu życia i często ma bardziej nagły i niespodziewany przebieg niż posocznice wrodzone (89). Późną posocznice wywołują najczęściej streptokoki koagulazo-ujemne, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i enterokoki (90). Większe ryzyko powikłań towarzyszy posocznicy bakteryjnej gram-ujemnej (91). O ile posocznica bakteriami gram-ujemnymi częściej wiąże się z nieprawidłowym rozwojem umysłowym w wieku dwóch lat, zakażenie bakteriami gram-dodatnimi częściej jest powikłane zaburzeniami motorycznymi w pierwszych latach życia (92).

Niedokrwistość wcześniaków

Prawie wszystkie noworodki urodzone poniżej 29. tygodnia ciąży z masą ciała <1000 g w trakcie hospitalizacji wymagają przetoczenia krwi. Pomimo wysiłków zmierzających do zminimalizowania liczby przetoczeń, w tym pobierania jak najmniejszej niezbędnej ilości krwi do badań laboratoryjnych oraz akceptowania niższych wartości hematokrytu przed

przetoczeniem, nadal dzieci z masą ciała <1000 g otrzymują w czasie hospitalizacji średnio ponad pięć przetoczeń (93).

Uzasadnienie podjęcia badań

Wytyczne resuscytacji noworodka są precyzyjnymi zaleceniami, które istotnie wpływają na poprawę opieki okołoporodowej nad noworodkiem donoszonym. Jest to dokument wydawany przez Europejską Radę Resuscytacji co pięć lat na podstawie aktualnych dowodów naukowych.

Nadal jednak istnieje wiele pytań dotyczących postępowania u noworodków urodzonych przedwcześnie, zwłaszcza przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży. Podejrzewa się, że jest to grupa dzieci, u których działania podjęte w pierwszych minutach życia, w czasie resuscytacji lub stabilizacji ich stanu ogólnego, mogą mieć wpływ na przeżycie i chorobowość.

W niniejszej pracy przedstawiono działania okołoporodowe i resuscytacyjne, które mogą mieć wpływ na rozwój BPD w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie.

Cele

Głównym celem niniejszej pracy jest określenie czynników, które mogą przyczyniać się do rozwoju i nasilenia dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD). Przeprowadzona analiza miała na celu uzyskanie odpowiedzi na następujące szczegółowe pytania:

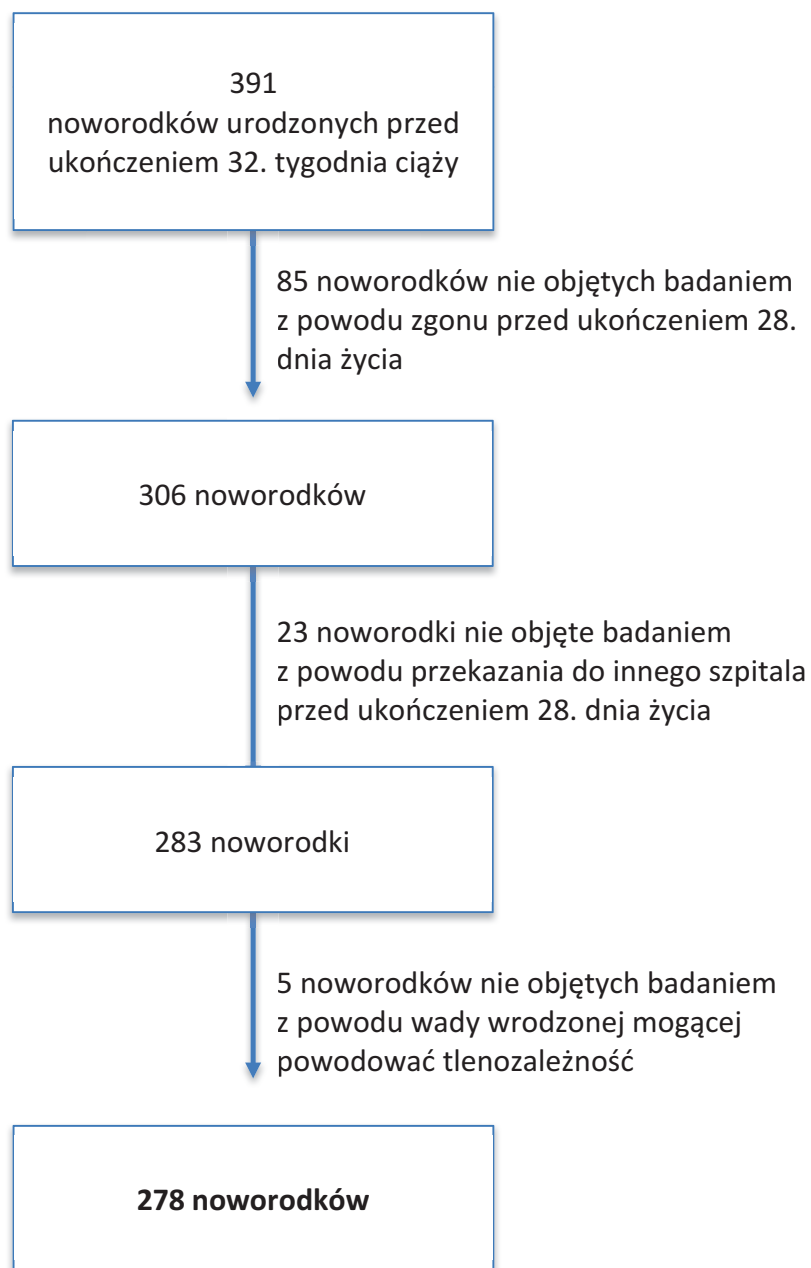
1. Jakie czynniki związane z przebiegiem ciąży oraz zastosowanym leczeniem w okresie prenatalnym i po urodzeniu mogą wpływać na rozwój BPD u noworodków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży?
2. Czy stan dziecka bezpośrednio po porodzie oraz podjęte działania resuscytacyjne mogą wpływać na rozwój BPD?
3. Czy dzieciom z BPD częściej towarzyszą inne powikłania wcześniactwa?
4. Czy łączna analiza kilku czynników pozwala lepiej określić ryzyko rozwoju i nasilenia BPD u noworodków urodzonych przedwcześnie?

Materiał i metody

Niniejsza praca jest jednośrodkowym badaniem obserwacyjnym opartym na retrospektywnej analizie danych. Ze względu na retrospektywny charakter pracy, na jej przeprowadzenie nie była potrzebna zgoda Komisji Bioetycznej.

Kryteria włączenia i wyłączenia

Noworodki zidentyfikowano na podstawie ksiąg urodzeń Kliniki Neonatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Następnie przeanalizowano historie chorób objętych badaniem matek i noworodków. Zidentyfikowano 391 noworodków urodzonych między 23. (22+0) a 32. (31+6) tygodniem ciąży w Klinice Neonatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku od stycznia 2013 do marca 2017 roku (Rycina 2). Z badania wyłączono dzieci, które zmarły lub zostały przekazane do innego szpitala lub oddziału przed ukończeniem 28. dnia życia, ponieważ nie można było u nich przeprowadzić oceny tlenozależności (jednego z kryteriów rozpoznania BPD). Wyłączono również dzieci z istotnymi wadami wrodzonymi, takimi jak sinicze wady serca oraz duże wady układu oddechowego, bowiem mogły one powodować utrzymującą się tlenozależność. Ostatecznie do badania włączono 278 noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży.



Rycina 2. Proces kwalifikacji chorych do badania

Przyjęto obecną definicję BPD, zaproponowaną przez Narodowy Instytut Zdrowia Dzieci (94). Zgodnie z tą definicją BPD określa się jako tlenozależność w 28. dniu życia, a stopień jej nasilenia, ocenia się w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego. W analizie uwzględniono:

1. czynniki matczyne
 - a. wiek matki;
 - b. obecność chorób dodatkowych: cukrzycy (ciężowej GDMG1 lub GDMG2 lub DM) i nadciśnienia tętniczego (indukowanego ciążą lub nadciśnienia tętniczego sprzed ciąży);
2. dotyczące ciąży: łączna liczba przebytych ciąż, łączna liczba przebytych porodów, kolonizacja dróg rodnych na podstawie wymazu z dróg rodnych pobranego przy przyjęciu do szpitala lub – w przypadku dłuższej hospitalizacji – najbliżej porodu; czas odpływania płynu owodniowego oraz obecność cech zapalenia owodni (95);
3. czynniki okołoporodowe (wiek ciążowy, płeć, urodzeniowa masa ciała, punktacja w skali Apgar, konieczność podjęcia działań resuscytacyjnych, wentylacja NeoPuffem, wentylacja z użyciem maski, wentylacja z użyciem rurki intubacyjnej, konieczność stosowania ucisków klatki piersiowej, konieczność stosowania adrenaliny);
4. czynniki poporodowe: czas stosowania oddechu zastępczego i wspomaganego, czas stosowania tlenoterapii i żywienia pozajelitowego, konieczność stosowania leków, obecność zespołu zaburzeń oddychania na podstawie badania radiologicznego, obecność zakażenia potwierdzonego badaniami dodatkowymi w ciągu trzech dni po porodzie oraz posocznicy o późnym początku (potwierdzonej dodatnim posiewem krwi) i innych powikłań wcześniactwa oraz czas hospitalizacji i kierunek wypisu.

Analiza statystyczna

Wszystkie dane zgromadzono w bazie programu Microsoft Excel. Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programu Statistica 12.5 (licencja dla Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego). Przy budowaniu modelu predykcyjnego ryzyka rozwoju BPD dodatkowo korzystano z programu VassarStats.

Dla cech zmiennych ilościowych wykonano ocenę rozkładu za pomocą testu Shapiro-Wilka. Ponieważ wynik testu wskazywał, że rozkład wszystkich zmiennych odbiega od normalnego, dla ich opisu obliczono medianę, średnią oraz wartości minimalne i maksymalne. Dla porównania tych zmiennych zastosowano test U Manna-Whitney'a. Zmienne jakościowe porównano testem χ^2 z poprawką Yatesa oraz χ^2 z poprawką Pearsona. Czynniki, które były istotne w analizie jednoczynnikowej, oceniono metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej. Do analizy włączono wartość pola pod krzywą AUC (ang. *area under curve*). Dla skategoryzowania czynników ryzyka użytych w modelu predykcyjnym użyto narzędzia WOE (ang. *weight of evidence*). Za punkt odcięcia dla błędu typu pierwszego (alfa) przyjęto wartość $\leq 0,05$.

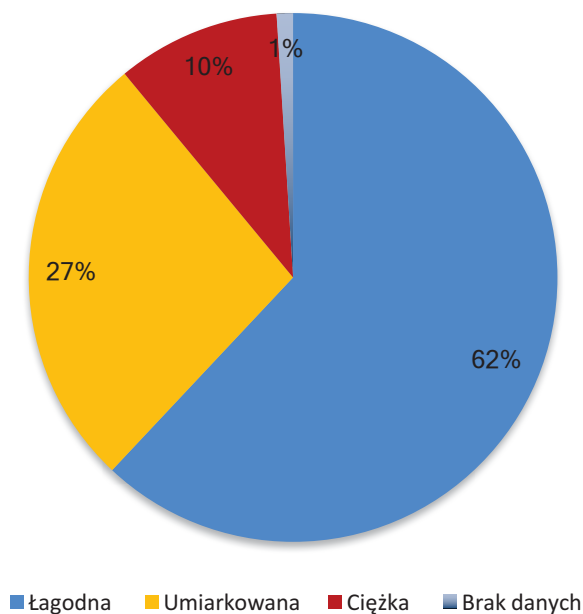
Wyniki

Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

Wśród 278 wcześniaków włączonych do badania, u 127 (46%) rozpoznano w późniejszym czasie BPD, natomiast u pozostałych 153 (54%) nie wystąpiło to powikłanie (Tabela 2).

Częstość występowania i stopień nasilenia dysplazji oskrzelowo-płucnej

Spośród 127 dzieci z rozpoznaną BPD, u trojga - ze względu na brak możliwości ponownej oceny w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego (z powodu zgonu lub przekazania do innego szpitala) - nie można było określić nasilenia BPD. U 62% dzieci z BPD miała ona łagodną postać, u 27% - umiarkowaną i u 10% - ciężką (Rycina 3).



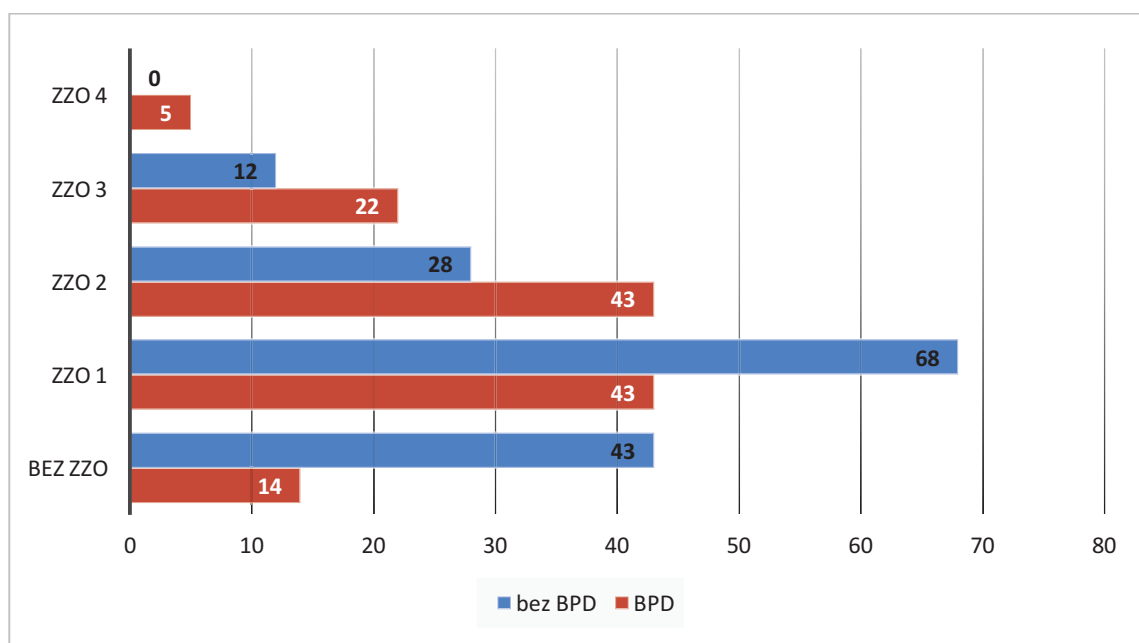
Rycina 3. Stopień nasilenia BPD u dzieci z tym powikłaniem.

Tabela 2. Charakterystyka grup badanej i kontrolnej (pogrubionym pismem przedstawiono wartości znamienne statystycznie)

Czynnik		Grupa z BPD (badana)	Grupa bez BPD (kontrolna)	<i>p</i>	OR	95% CI
Płeć	K/M	64/63 (50%/50%)	86/65 (57%/43%)	0,331		
Wiek ciążowy (tygodnie)	Średnia	27,5	30,3	<0,001	1,2	1,1-1,2
	Mediana	27,9	30,4			
	Zakres	<23,4;31,6>	<27;32>			
Urodzeniowa masa ciała (g)	Średnia	1002,1	1394	<0,001	1,01	1,0-1,01
	Mediana	970	1385			
	Zakres	<510,1990>	<640,2200>			
Pierworódka		77 (61%)	80 (53%)	0,246		
Średni wiek matki (lata)		29,8 (SD 6,3)	30,7 (SD 5,9)			
Nadciśnienie tętnicze u matki	PIH	22 (17%)	23 (15%)	0,799		
	HA sprzed ciąży	8 (26%)	12 (7,8%)			
Cukrzyca u matki	GDMG1	8 (6,3%)	14 (9,3%)	0,731		
	GDMG2	2 (1,6%)	3 (2%)			
	DM	3 (2,4%)	2 (1,3%)			
Wymaz z dróg rodnych matki	Flora fizjologiczna/ ujemny	38 (31%)	57 (38%)	0,772		
	GBS	16 (13%)	19 (13%)			
	<i>Escherichia coli</i>	26 (21%)	28 (19%)			
	<i>Ureaplasma</i>	17 (14%)	6 (11%)			
	<i>urealitycum</i>					
	Inny, niebędący florą fizjologiczną	27 (22%)	31 (21%)			
Chorionamnionitis		35 (28%)	20 (13%)	0,005	2,5	1,3-4,6
Cięża mnoga	Bliźniacza	39 (31%)	54 (36%)	0,193	0,7	0,4-1,2
	Trojaczka	1 (0,8%)	11 (7,3%)	0,022	0,1	0,01-0,7
Położenie miednicowe płodu		42 (33%)	33 (22%)	0,049	1,8	1,0-3,0
Poród drogą cięcia cesarskiego		66 (52%)	112 (74%)	<0,001	0,4	0,2-0,6
Liczba dni PROM (średnia)		5,5 (SD 14,2)	2,94 (SD 10,4)	0,098	1,02	0,99-1,04

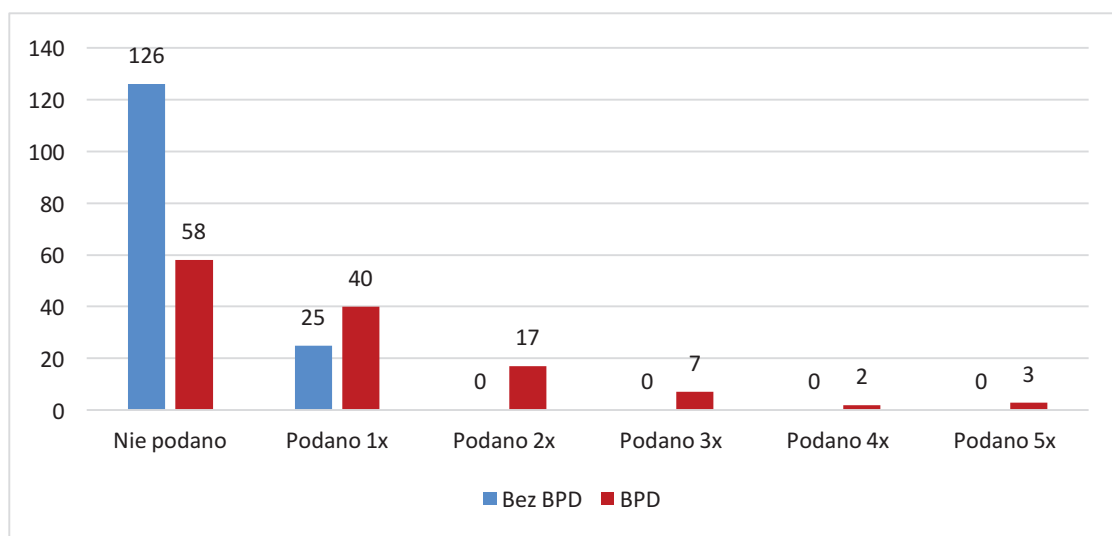
Inne zaburzenia ze strony układu oddechowego

Ryzyko powstania BPD było większe u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania ($p<0,001$) i jego większym nasileniem (OR dla ZZO I/II 2,8; $p=0,003$, OR dla ZZO III/IV 6,9; $p<0,001$), (Rycina 4).



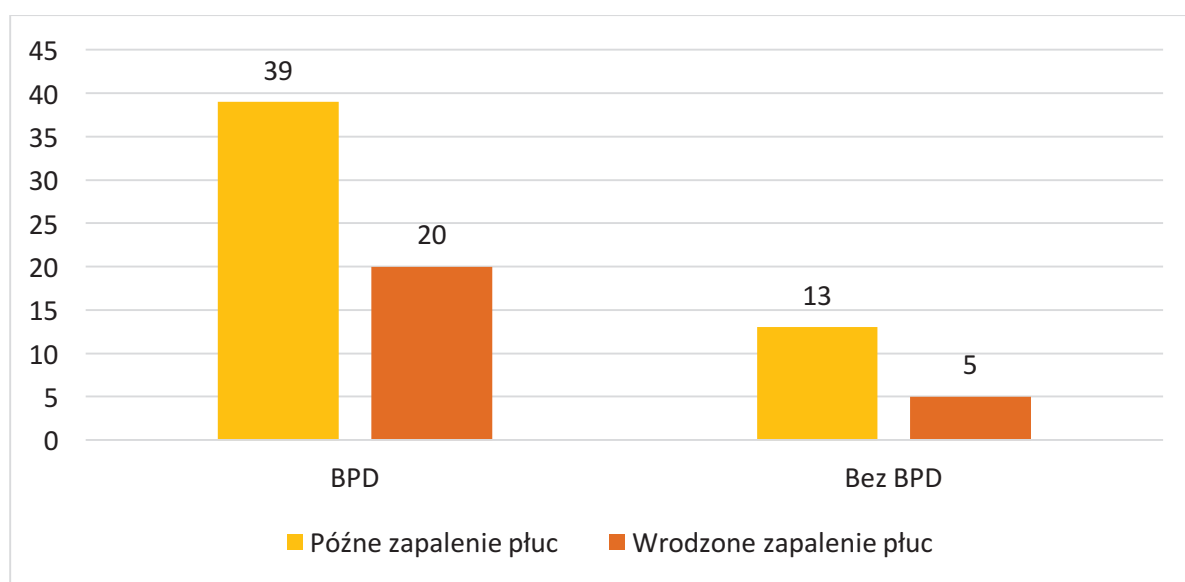
Rycina 4. Częstość występowania i nasilenie zespołu zaburzeń oddychania w obu badanych grupach
ZZO – zespół zaburzeń oddychania

Wcześnieiki, u których później rozwinęła się BPD, częściej otrzymywały dotchawiczy surfaktant. Podania przynajmniej jednej dawki surfaktantu wymagało 25% dzieci, u których rozwinęła się BPD i mniej niż 9% dzieci bez tego powikłania ($p<0,001$; OR 6,0; Rycina 5). Żadne dziecko w grupie kontrolnej nie wymagało ponownego podania leku.



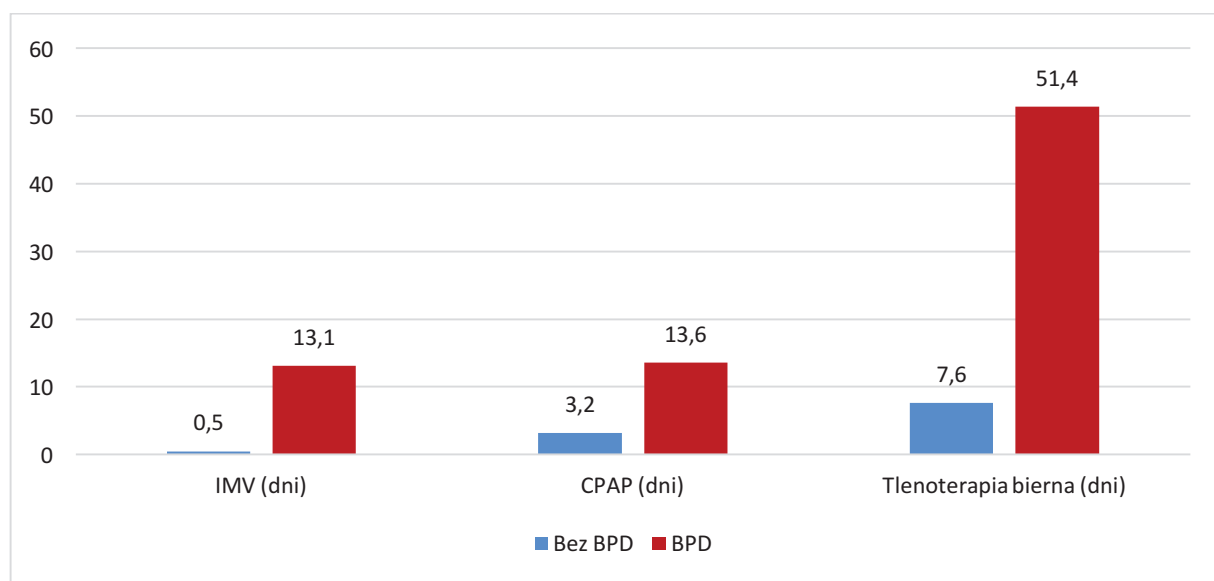
Rycina 5. Częstość podawania surfaktantu w obu badanych grupach

W grupie dzieci, u których rozwinęła się BPD, istotnie częściej występowały zarówno wczesne (wrodzone; $p < 0,001$; OR 5,5), jak i późne zapalenia płuc (którego cechy nie były widoczne w pierwszym zdjęciu klatki piersiowej; $p < 0,001$; OR 4,7; Rycina 6.).



Rycina 6. Wrodzone i późne zapalenia płuc w obu badanych grupach

Dzieci z późniejszą BPD w czasie całej hospitalizacji, po porodzie istotnie częściej i dłużej wymagały oddechu zastępczego ($p<0,001$), wspomagania oddychania CPAP ($p=0,002$) oraz tlenoterapii biernej ($p<0,001$; Rycina 7).



Rycina 7. Czas stosowania poszczególnych metod wsparcia oddechowego stosowane w obu badanych grupach

Powikłania wcześniactwa

W grupie dzieci urodzonych przedwcześnie oprócz BPD występowały również inne powikłania (Tabela 3).

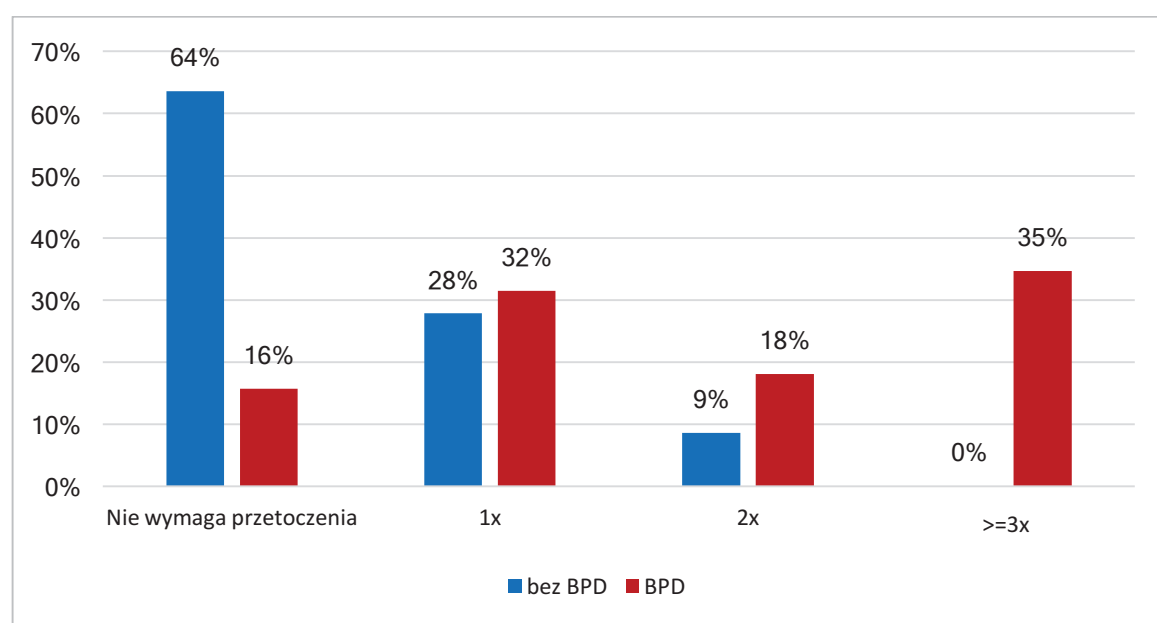
Tabela 3. Powikłania wcześniactwa (pogrubiono wartości znamienne statystycznie)

Jednostka chorobowa		BPD	Bez BPD	p	OR
<i>ROP</i>	Nie stwierdzono	77 (27,7%)	135 (48,6%)	0,001	2,8
	Nie wymaga leczenia	19 (6,8%)	15 (5,4%)	0,033	
	Wymaga leczenia	31 (11,2%)	1 (0,4%)	<0,001	
<i>NEC</i>		26 (9,4%)	13 (4,9%)	0,008	2,7
<i>LOS</i>		63 (22,7%)	48 (17,3%)	0,004	2,1
<i>PDA leczony farmakologicznie lub chirurgicznie</i>		33 (11,9%)	2 (0,7%)	<0,001	22,0
<i>IVH</i>	1. stopnia	13 (4,7%)	6 (2,2%)	0,005	1,5-7,2
	2. stopnia	3 (1,1%)	3 (1,1%)		
	3. stopnia	5 (1,8%)	0 (0%)		
	4. stopnia	3 (1,1%)	0 (0%)		
<i>PVL</i>		5 (1,8%)	10 (3,6%)	0,158	

ROP – retinopatia wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity*), NEC – martwicze zapalenie jelit (ang. *necrotizing enterocolitis*), LOS – posocznica o późnym początku (ang. *late onset sepsis*), PDA – drożny przewód tętniczy (ang. *patent ductus arteriosus*), IVH – krwawienia dokomorowe (ang. *intraventricular bleeding*), PVL – leukomolacja okołokomorowa (ang. *periventricular leukomalacia*)

Leczenie farmakologiczne i przebieg hospitalizacji

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do konieczności stosowania erytropoetyny; otrzymywało ją 95 (63%) dzieci w grupie kontrolnej i 94 (75%) w grupie badanej. Mimo to dzieci, u których rozwinęła się BPD, częściej wymagały przetoczenia KKCz ($p < 0,001$; Rycina 8).

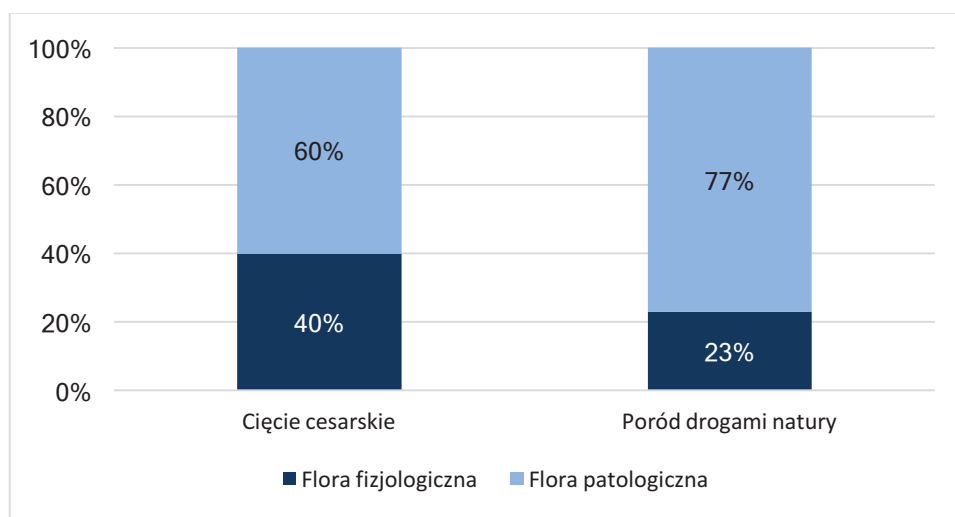


Rycina 8. Przetoczenia KKCz w obu badanych grupach

U dzieci z późniejszą BPD czas hospitalizacji był istotnie dłuższy (średnia 66,1 dni, mediana 67), w porównaniu do 43 dni (mediana 42) u dzieci bez BPD ($p < 0,001$). Ponadto, w grupie badanej 70 noworodków (55%) wypisano do domu, a pozostałe 57 (45%) przekazano do innego szpitala lub zmarło (troje dzieci), natomiast w grupie kontrolnej do domu wypisano 148 noworodków (98%), a do innego szpitala przekazano jedynie troje (2%).

Wszystkie dzieci ujęte w badaniu żywiono pozajelitowo. Czas żywienia pozajelitowego był istotnie dłuższy w grupie dzieci z BPD niż u dzieci w grupie kontrolnej; odpowiednio 36,7 i 18,9 dni ($p < 0,001$; OR 1,2; CI 95% 1,1-1,2).

W analizowanych grupach nie wykazano istotnych różnic w wynikach wymazu z dróg rodnych matki przed porodem. Stwierdzono jednak różnice pomiędzy pacjentkami, które rodziły drogami natury i drogą cięcia cesarskiego dotyczące kolonizacji florą fizjologiczną lub patologiczną ($p = 0,0049$; Rycina 9).

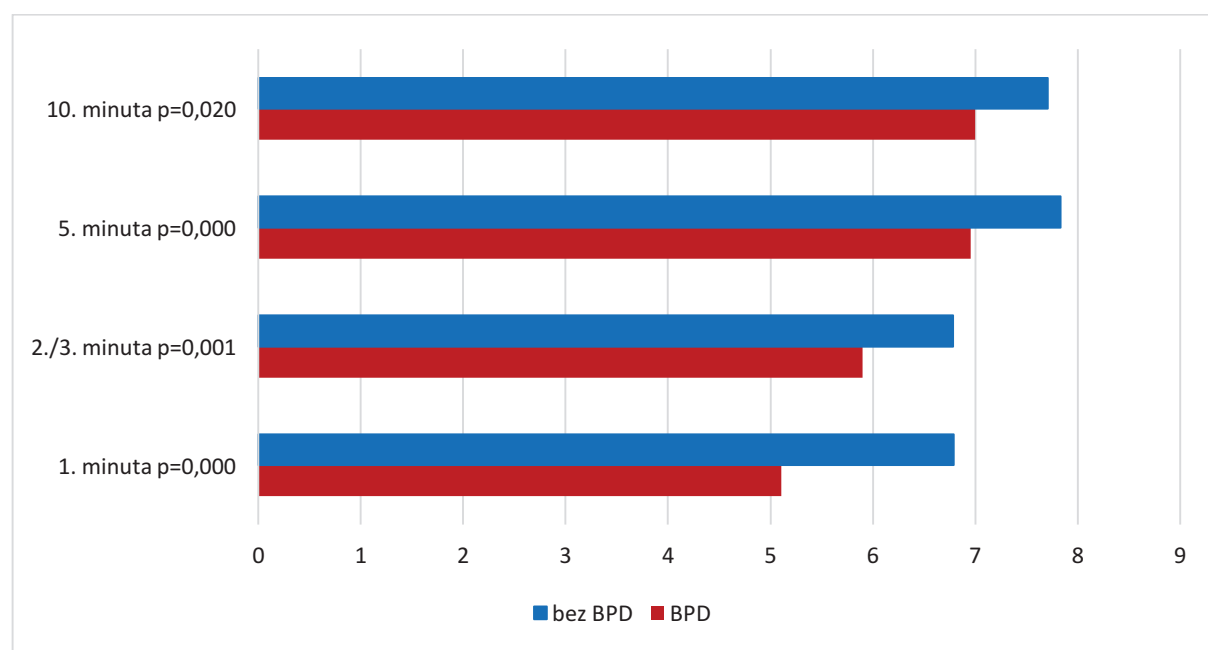


Rycina 9. Kolonizacja dróg rodnych u kobiet rodzących drogami natury i cięciem cesarskim w obu badanych grupach

Ocena po porodzie i działania resuscytacyjne

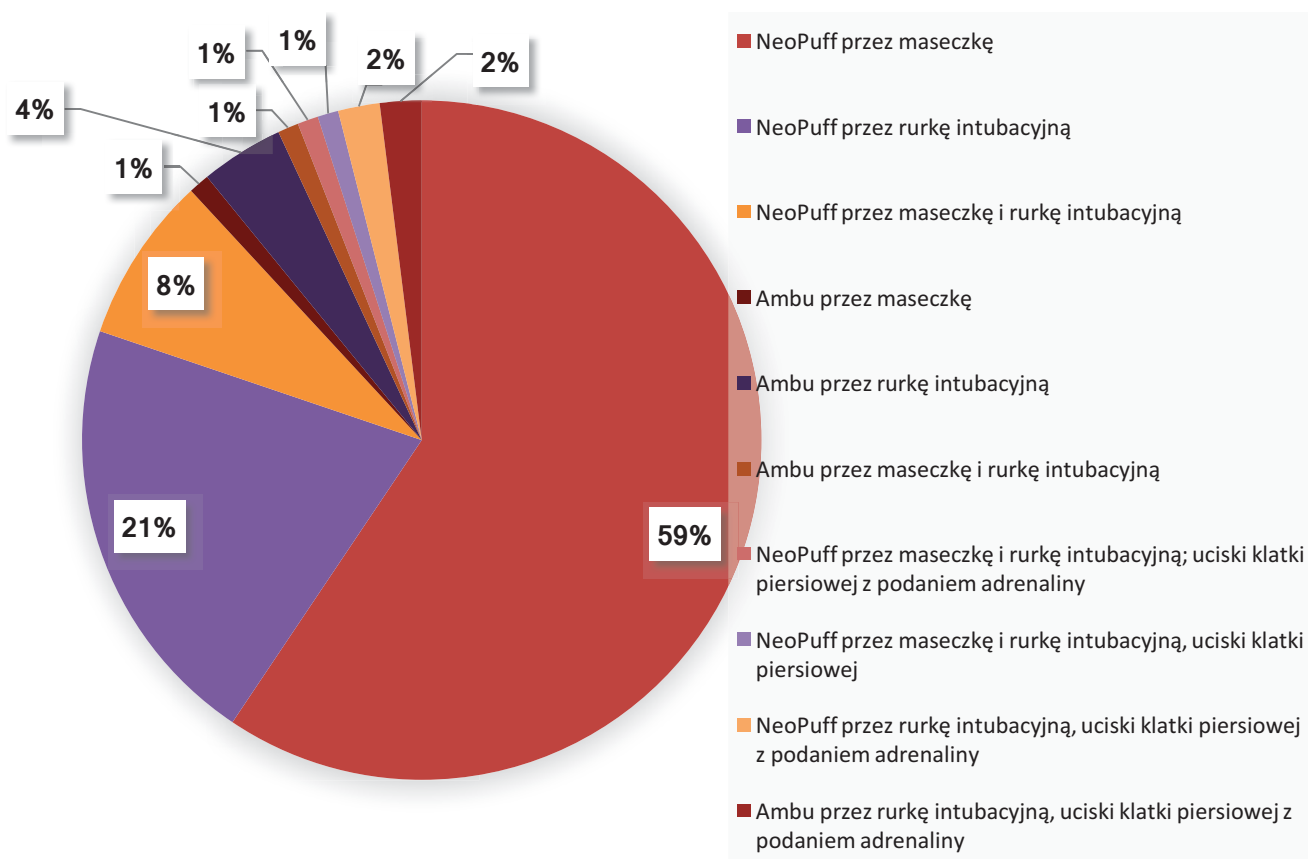
Noworodki po porodzie oceniano w skali Apgar w 1., 2/3., 5. i 10. minucie życia. Dla każdej z tych ocen punktacja była istotnie niższa u dzieci, u których rozwinęła się BPD (Rycina 10).

Największą różnicę zanotowano w pierwszej ocenie.



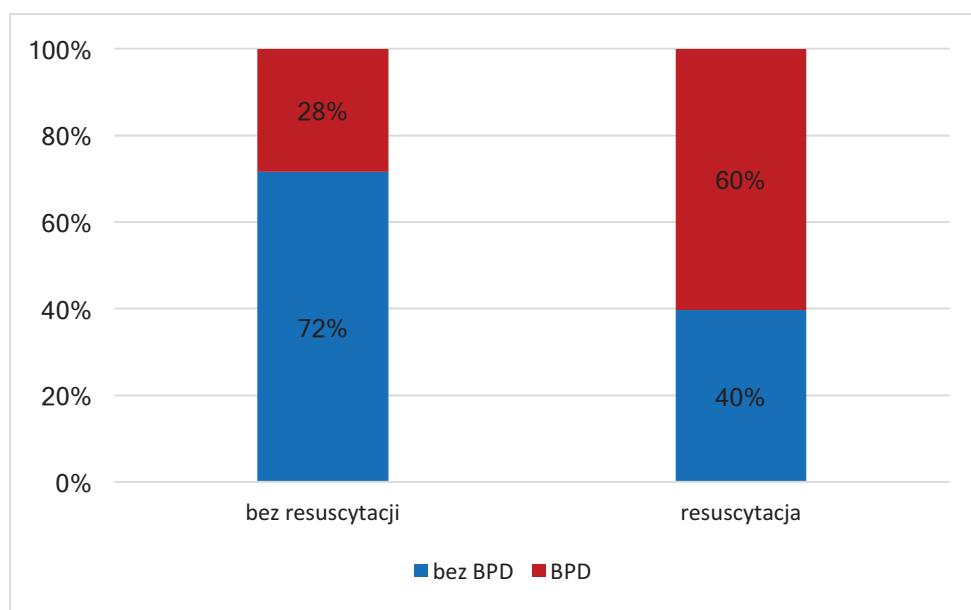
Rycina 10. Uśredniona ocena w skali Apgar (w punktach) w obu badanych grupach

Wszystkie warianty działań resuscytacyjnych prowadzone w badanej grupie przedstawiono na Rycinie 11.



Rycina 11. Prowadzone działania resuscytacyjne

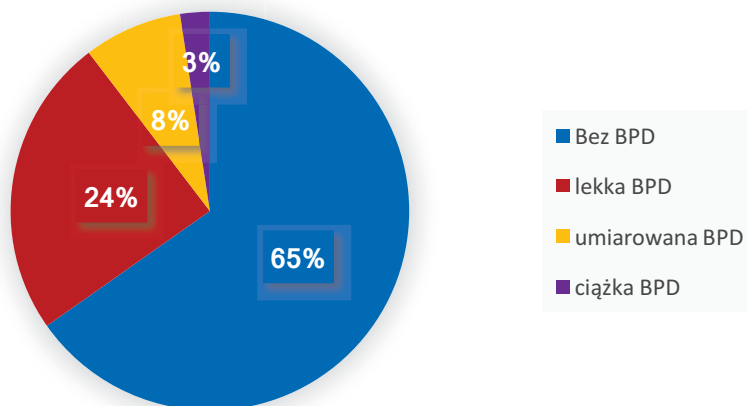
U dzieci poddanych resuscytacji po urodzeniu, w trakcie hospitalizacji częściej rozwijała się BPD ($p < 0,001$; Rycina 12).



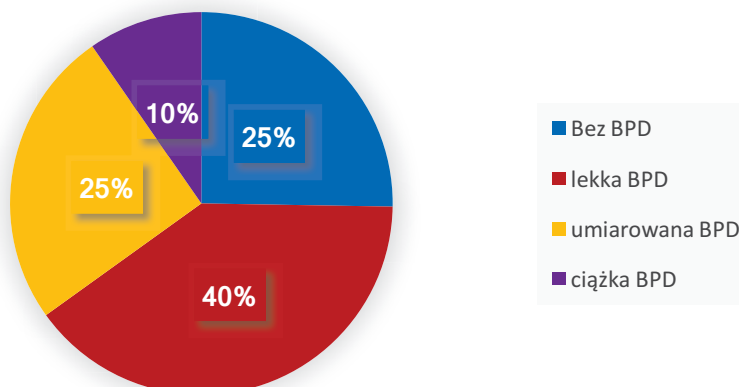
Rycina 12. Częstość występowania BPD w grupie dzieci niewymagających i wymagających resuscytacji po urodzeniu

Nie stwierdzano różnic w występowaniu BPD u dzieci, które zaintubowano od razu po urodzeniu w porównaniu do tych, które najpierw wentylowano maską, a dopiero potem zaintubowano. Z kolei intubacja w jakimkolwiek momencie resuscytacji częściej była konieczna u dzieci, u których następnie rozwinęła się BPD (41% w porównaniu do 8% w grupie dzieci bez BPD; $p < 0,001$). Intubację po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej przeprowadzono odpowiednio u 83% i 17% dzieci ($p < 0,001$), natomiast maskę użyto w obu grupach u 50% dzieci. BPD występowała częściej u dzieci zaintubowanych niż w grupie poddanej wentylacji przez maskę. Intubacja (podczas resuscytacji pourodzeniowej) znacząco zwiększała częstość i nasilenie BPD ($p < 0,001$; Rycina 13).

Bez intubacji

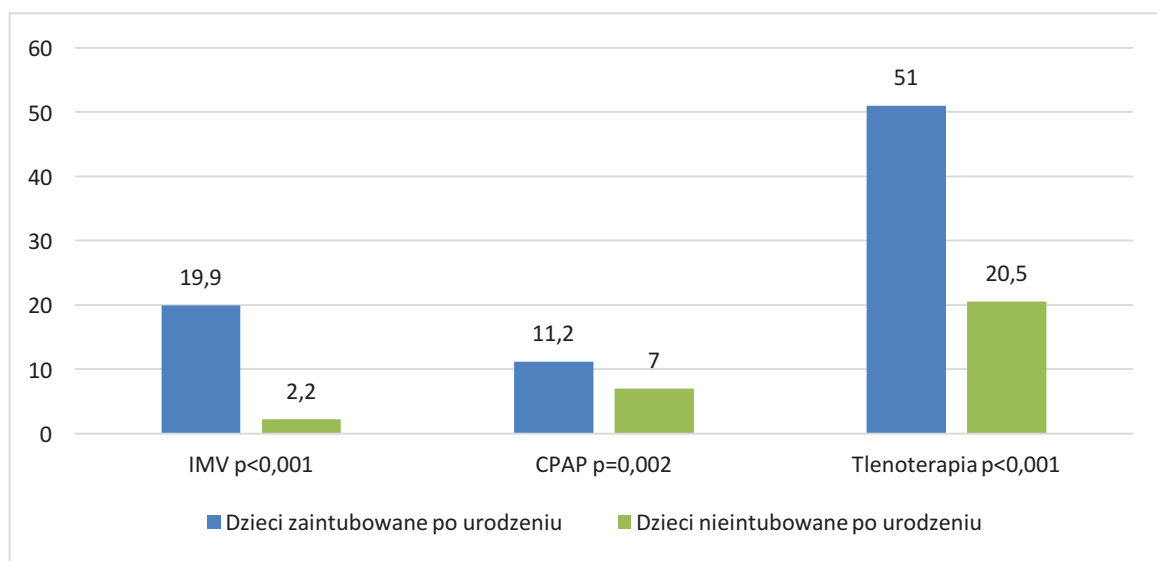


Intubacja po urodzeniu



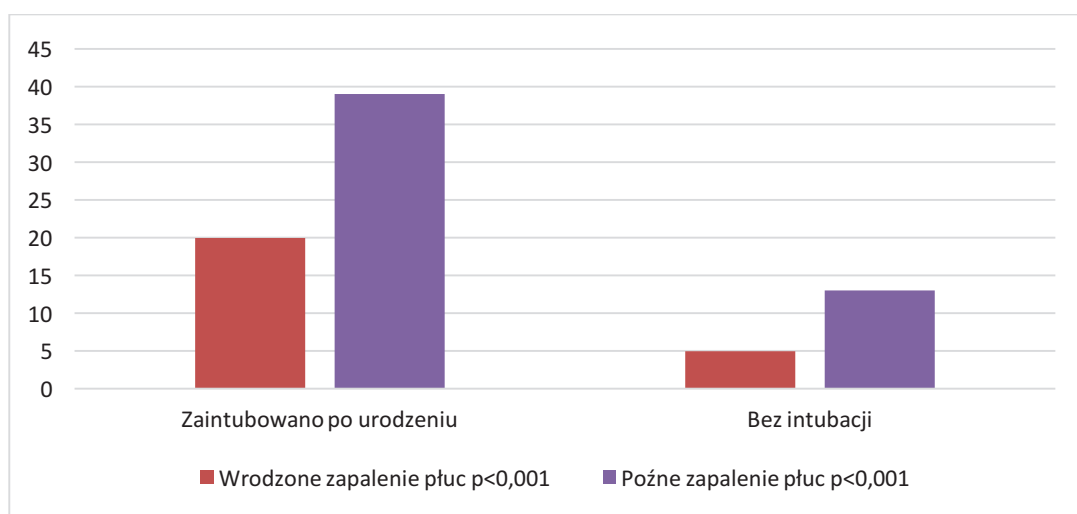
Rycina 13. Konieczność intubacji w czasie resuscytacji oraz jej wpływ na częstość i nasilenie BPD

Istotny wpływ na dalszy przebieg stosowanego wsparcia oddechowego miały również działania podjęte zaraz po urodzeniu (stosowanie oddechu zastępczego, ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych oraz tlenoterapii; Rycina 14).



Rycina 14. Czas stosowania wsparcia oddechowego i tlenoterapii (uśrednione wartości w dniach)

Spośród 49 dzieci zaintubowanych w pierwszych minutach życia, u 20 stwierdzono wrodzone, a u 39 późne zapalenie płuc. W grupie 16 dzieci, u których nie było wskazań do intubacji, wrodzone i późne zapalenie płuc wystąpiły odpowiednio w 5 i 13 przypadkach (różnica pomiędzy obiema grupami $p < 0,001$; Rycina 15).



Rycina 15. Częstość występowania wrodzonego i późnego zapalenia płuc u noworodków, które po urodzeniu wymagały i nie wymagały intubacji

Pełnej resuscytacji krążeniowo-oddechowej (z uciskami klatki piersiowej lub uciskami klatki piersiowej z podaniem adrenaliny) wymagało w całej grupie 10 dzieci, w tym ośmioro (7,9%) w grupie dzieci z późniejszą BPD i dwoje (3,3%) bez BPD ($p=0,39$).

W trakcie resuscytacji oddechowej, u 151 dzieci (93%) użyto NeoPuffu, a u 11 (6,8%) - worka samorozprężalnego. Nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu BPD w zależności od zastosowanego wsparcia oddechowego ($p=0,09$).

Analiza wieloczynnikowa

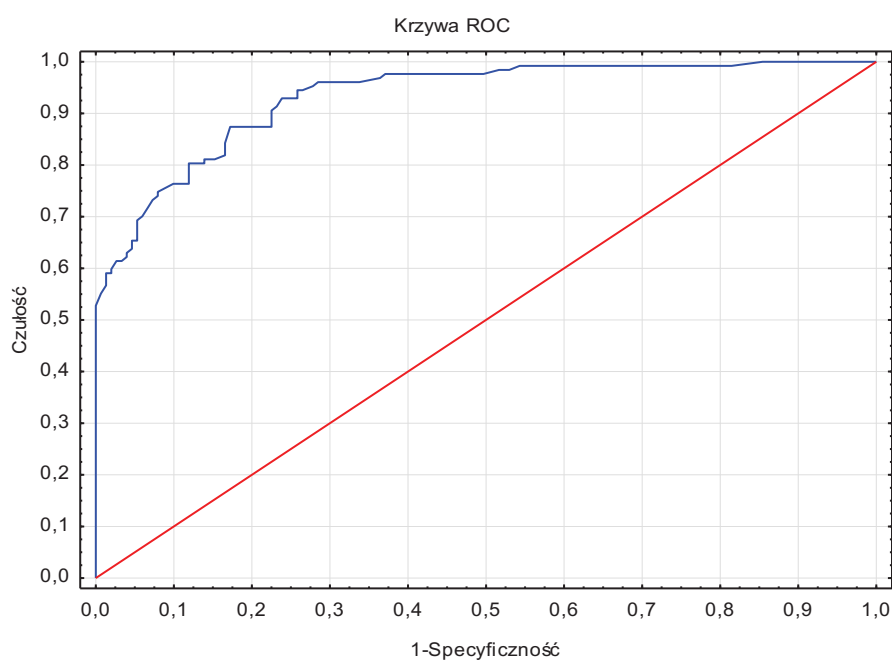
Do analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, dla których w analizie jednoczynnikowej wykazano wpływ na rozwój i nasilenie BPD. Obejmowały one cechy jakościowe (konieczność intubacji po urodzeniu, stosowanie NeoPuff po urodzeniu, ocena w skali Apgar Apgar ≤ 7 w 5. minucie życia, wentylacja przez maseczkę w porównaniu do wentylacji przez rurkę intubacyjną w czasie resuscytacji, obecność zapalenia błon płodowych, ciąża mnoga, położenie miednicowe płodu, poród drogą cięcia cesarskiego, stosowanie surfaktantu po urodzeniu, wrodzone i późne zapalenie płuc, konieczność przetaczania koncentratu krwinek czerwonych, obecność retinopatii wcześniaków, krwawień dokomorowych, martwiczego zapalenia jelit, zespołu zaburzeń oddychania, drożnego przewodu tętniczego wymagającego leczenia, infekcji wrodzonej i późnej posocznicy), a także ilościowe (wiek ciążowy, urodzeniowa masa ciała i czas stosowania żywienia pozajelitowego).

W analizie wieloczynnikowej istotne okazały się wiek ciążowy, liczba podań surfaktantu, liczba przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych i występowanie drożnego przewodu tętniczego wymagającego leczenia (Tabela 4).

Tabela 4. Istotne czynniki ryzyka rozwoju BPD w analizie wieloczynnikowej

Czynnik	p	OR	CI 95%
<i>Wiek ciążowy (tygodnie)</i>	<0,001	0,9	0,8-0,9
<i>Surfaktant (krotność)</i>	<0,001	4,7	2,1-10,6
<i>KKCz (liczba przetoczeń)</i>	0,001	3,6	1,6-7,7
<i>Występowanie PDA</i>	0,012	8,8	1,6-48,2

Kolejnym krokiem było wyznaczenie krzywej ROC (ang. *receiver operating characteristics*), określającej ryzyko rozwinięcia się BPD w zależności od czynników wyłonionych w analizie wieloczynnikowej (Rycina 16). Wartość AUC (ang. *area under curve*) dla wszystkich czterech przedstawionych czynników rozpatrywanych łącznie wynosiła 0,932.



Rycina 16. Krzywa ROC dla analizy wieloczynnikowej

Model przewidywania wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej

Na podstawie otrzymanych wyników analizy wieloczynnikowej podjęto próbę utworzenia modelu, który służyłby jako proste narzędzie do przewidywania ryzyka wystąpienia BPD. W pierwszej kolejności wykonano kategoryzację czynników ryzyka z uwzględnieniem liczebności poszczególnych grup. Na tej podstawie do modelu przyjęto następujące kategorie dla poszczególnych czynników ryzyka (Tabela 5.)

Tabela 5. Kategorie dla poszczególnych czynników ryzyka ujęte w modelu przewidywania BPD

<i>Czynnik ryzyka</i>	<i>Kategorie w modelu</i>
Wiek ciążowy	≤27 tygodni + 2 dni 27 tygodni + 3 dni – 29 tygodni + 5 dni >29 tygodni + 5 dni
Konieczność podania surfaktantu	TAK NIE
Liczba przetoczeń KKCz	0 1 >1
PDA wymagający chirurgicznego zamknięcia lub farmakoterapii	TAK NIE

Kolejnym krokiem było określenie wagi dla wyżej wymienionych kategorii czynników ryzyka. Na podstawie OR uzyskanego dla poszczególnych kategorii, każdej z nich nadano odpowiednią punktację. W efekcie uzyskano punktację poszczególnych kategorii występujących w badanej grupie (Tabela 6)

Tabela 6. Punktacja poszczególnych kategorii czynników ryzyka w modelu przewidywania BPD.

Kategoria	OR (95% CI)	Punktacja
Wiek ciążowy ≤ 27 tygodni + 2 dni	46,3 (15,6-137,4)	8
Wiek ciążowy między: 27 tygodni + 3 dni – 29 tygodni + 5 dni	13,9 (4,9-39,8)	4
Przewód tętniczy wymagający leczenia	12 (2-73,2)	4
Więcej niż jednokrotne przetoczenie KKCz	8,7 (3,1-24,6)	3
Konieczność podania surfaktantu przynajmniej 1x	5,6 (2,2-14,4)	2
Jednokrotne przetoczenie KKCz	2,9 (1,2-7)	1
Wiek ciążowy > 29 tygodni + 5 dni		0
Brak hemodynamicznie istotnego PDA		0
Brak przetoczeń KKCz		0
Brak konieczności podawania surfaktantu		0

Ryzyko wystąpienia BPD obliczono sumując wszystkie punkty w poszczególnych kategoriach (zakres 0-17).

Na tej podstawie w kolejnym kroku stworzono 4 kategorie ryzyka zachorowania na BPD:

1. Kategoria 1: grupa niskiego ryzyka (od 0 do 4 punktów; 134 dzieci), średnie ryzyko zachorowania na BPD 9% (95% CI 0,05-0,15).
2. Kategoria 2: średnio-niskiego (od 5 do 8 punktów; 49 dzieci), średnie ryzyko zachorowania na BPD 59% (95% CI 0,45-0,72).
3. Kategoria 3: średnio-wysokiego ryzyka (od 9 do 12 punktów; 51 dzieci), ryzyko zachorowania na BPD 82% (95% CI 0,7-0,9).
4. Kategoria 4: wysokiego ryzyka (13-17 punktów; 44 dzieci), średnie ryzyko zachorowania na BPD 100% (95% CI 0,92-1).

Na przykład punktacja dla dziecka urodzonego w 31. tygodniu ciąży, które wymagało po urodzeniu jednokrotnego podania surfaktantu i jednokrotnego przetoczenia KKCz oraz nie miało drożnego przewodu tętniczego wynosiła:

Wiek ciążowy = 0 punktów

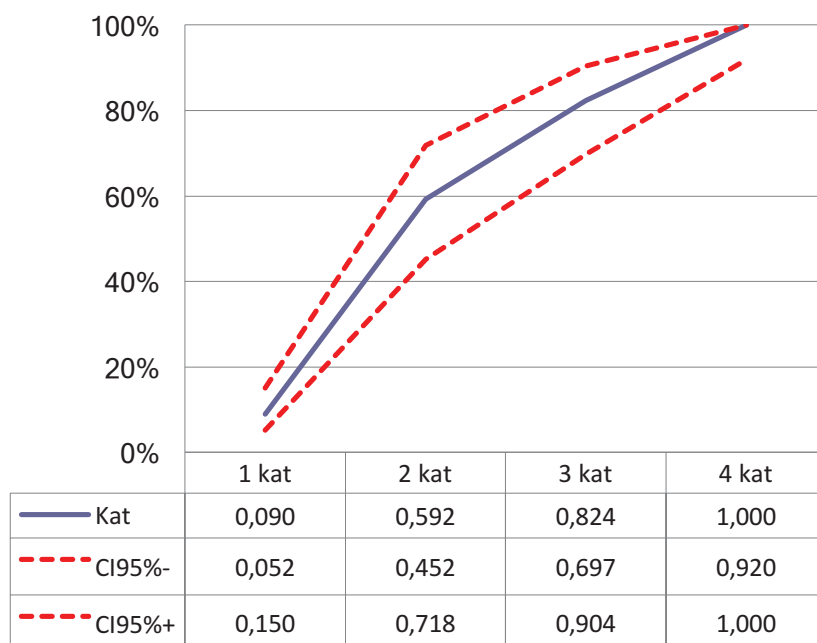
Jednorazowe podanie surfaktantu = 2 punkty

KKCz 1x = 1 punkt

łącznie 3 punktów.

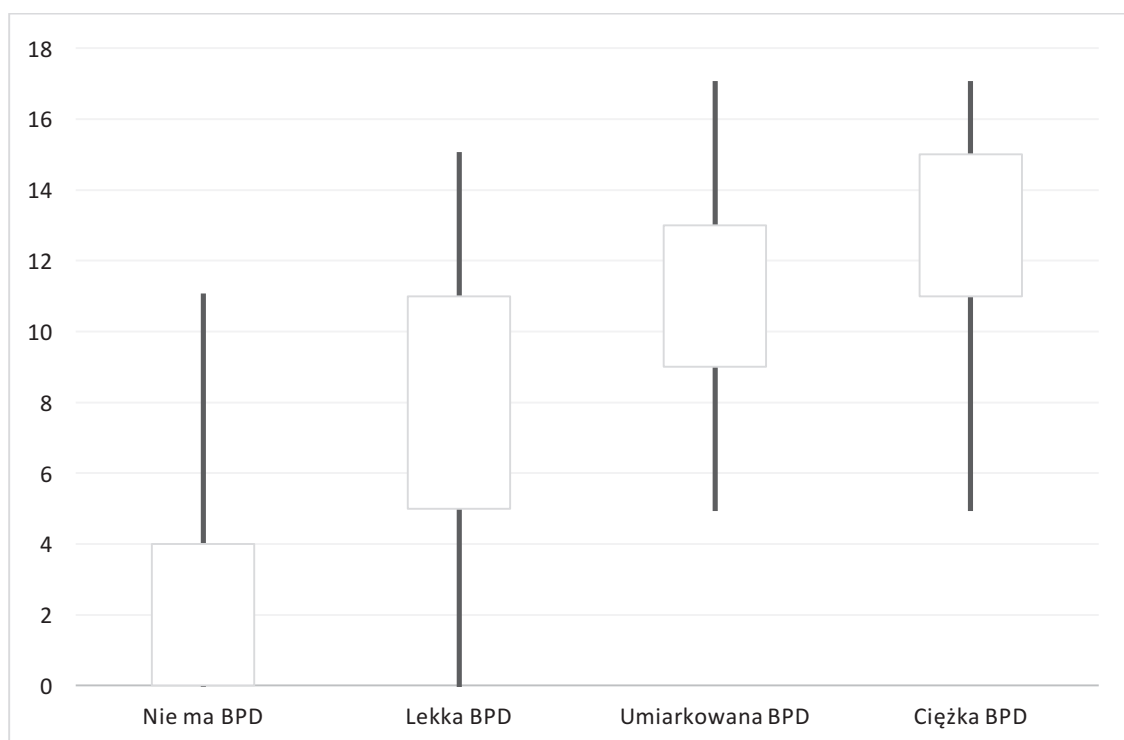
Ryzyko rozwoju BPD u tego dziecka określono jako niskie (średnia dla tej kategorii wynosi 9%).

Ryzyko zachorowania na BPD w zależności od sumy punktów w modelu przedstawiono na Rycinie 17.



Rycina 17. Wykres przedstawiający ryzyko zachorowania na BPD dla poszczególnych kategorii (na podstawie liczby punktów z modelu).

Następnie oceniono związek tego modelu z nasileniem BPD w wyznaczonych czterech kategoriach (brak BPD, lekka, umiarkowana i ciężka BPD); Rycina 18.



Rycina 18. Nasilenie BPD w zależności od sumy punktów z modelu predykcyjnego

Dyskusja

W niniejszej pracy podjęto próbę wskazania czynników o potencjalnym znaczeniu w patogenezie BPD. Analizą objęto noworodki urodzone poniżej 32. tygodnia ciąży, ponieważ BPD rzadko rozwija się u dzieci urodzonych w jej późniejszym okresie (95–98). Na podstawie dostępnego piśmiennictwa wiadomo, że zarówno stan dziecka bezpośrednio po porodzie, jak i podjęte działania resuscytacyjne mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie powikłań wcześniactwa, które często współwystępują z BPD (99). W badaniu Wyckoff i wsp. z 2012 roku (100), obejmującym 8,5 tys. dzieci urodzonych poniżej 30. tygodnia ciąży, istotnie częściej stwierdzano powikłania takie jak odma opłucnej, ciężkie krwawienia dokomorowe, BPD i zgon w grupie noworodków, które wymagały resuscytacji oddechowo-kръżeniowej bezpośrednio po urodzeniu. Znamienne jest, że ta grupa dzieci charakteryzowała się niższym wiekiem ciążowym i mniejszą masą ciała niż dzieci, u których nie stwierdzano wymienionych powikłań.

W niniejszym materiale BPD rozpoznano u 46% noworodków, w tym u 62% postać łagodną; u 28% umiarkowaną i u 10% ciężką. W piśmiennictwie wartości te zawarte są w szerokich granicach (14). W badaniu Richarda i wsp. (101) obejmującym podobną grupę chorych umiarkowana i ciężka postać choroby wystąpiła u 18% noworodków, które przeżyły co najmniej 28 dni. W innych doniesieniach częstość występowania BPD była odwrotnie proporcjonalnie do wieku ciążowego (102). W pracy Woynarowskiej i wsp. (39), obejmującej noworodki urodzone przed 28. tygodniem ciąży, częstość występowania BPD była znacznie wyższa niż w niniejszej pracy i wynosiła 76%, w tym 18% dzieci miało ciężką, a 15% umiarkowaną postać choroby.

Przebieg ciąży i porodu

W prezentowanym materiale nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu BPD w zależności od płci. Podobne wyniki uzyskał Zhanga i wsp. (51), ale w kilku doniesieniach BPD występowała częściej u noworodków płci męskiej (47,49). Średni czas trwania ciąży, z których pochodziły dzieci z BPD był o 19 dni krótszy niż w grupie bez tego powikłania i był on jednym z czterech istotnych, niezależnych czynników związanych z rozwojem BPD. Podobną zależność zaobserwowano także w innych doniesieniach (14,45–51).

W analizie jednoczynnikowej urodzeniowa masa ciała była istotnie niższa w grupie dzieci, które zachorowały na BPD, jednak zależność ta nie potwierdziła się w analizie wieloczynnikowej. Najpewniej było to spowodowane bardzo silnym związkiem między masą ciała noworodków urodzonych przedwcześnie a wiekiem ciążowym. Związek pomiędzy urodzeniową masą ciała a BPD wykazali m.in. Lardon-Fernandez i wsp. (50) .

W niniejszej pracy występowanie BPD nie było związane z urodzeniem dziecka przez pierworódkę oraz z wiekiem matki w momencie porodu.

Podobnie jak w materiale Zhanga i wsp. (51), ryzyko wystąpienia BPD nie było także związane z chorobami matczynymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze spowodowane ciążą i występujące przed ciążą, a także z cukrzycą (ciążowa lub sprzed ciąży). Dane z piśmiennictwa dotyczące nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH), a konkretnie stanu przedrzucawkowego, są rozbieżne. W badaniu Torchin i wsp. (103) nie stwierdzono częstszego występowania BPD u dzieci matek z PIH, natomiast czynnikiem rozwoju BPD było powikłanie PIH w postaci małej urodzeniowej masy ciała w odniesieniu do wieku ciążowego. Dane na temat stanu rzucawkowego jako czynnika rozwoju BPD są rozbieżne (104,105).

W niniejszej analizie nie stwierdzono, by flora kolonizująca drogi rodne matki przed porodem związana była z rozwojem BPD. Jedyna istotna różnica w odniesieniu do kolonizacji dotyczyła liczby cięć cesarskich. U kobiet, które rodziły drogą cięcia cesarskiego, częściej niż u kobiet rodzących drogami natury hodowano florę fizjologiczną, ale może to wynikać z innej etiologii przedwczesnego porodu w obu grupach. Związek pomiędzy nieprawidłową kolonizacją dróg rodnych, a zwłaszcza kolonizacją *Ureaplasma urealyticum* a częstszym ryzykiem BPD stwierdzono w kilku doniesieniach (106–109). Można przypuszczać, że w grupie kobiet, które rodziły drogami natury poród miał częściej spontaniczny charakter niż u kobiet poddanych cięciu cesarskiemu. W tej drugiej grupie zakończenie ciąży mogło nie być bezpośrednio związane z wystąpieniem czynności skurczowej, ale ze stanem matki lub wewnątrzmacicznym zagrożeniem bezpieczeństwa płodu. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat flory występującej w drogach rodnych i jej wpływu na rodzaj porodu. Z kolei spośród trzech wyodrębnionych w piśmiennictwie grup przedwczesnych porodów (przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, idiopatyczny i jatrogenny poród przedwczesny) (4,6), udział porodów ze wskazań medycznych w ostatnich latach stale wzrasta, podczas gdy udział porodów z pozostałych przyczyn pozostaje podobny (110,111). Cięższe powikłane chorobą matki częściej kończą się także porodem przedwczesnym w porównaniu do ciąż u zdrowych kobiet (112). W wielu pracach oceniano znaczenie pozajelitowej kolonizacji noworodka po urodzeniu, kolonizowania się jego przewodu pokarmowego w zależności od drogi porodu i wykonania cięcia cesarskiego przed lub po rozpoczęciu czynności skurczowej (113–118). W badanej grupie BPD rzadziej występowała u dzieci urodzonych cięciem cesarskim. Podobne wyniki uzyskano w kilku innych badaniach (51,53,119). Z kolei w badaniu Huntera i wsp. (120) obejmującym pary bliźniąt stwierdzono, że ryzyko rozwoju BPD wzrasta, jeżeli oboje dzieci

urodziło się drogą cięcia cesarskiego. Wyniki te są o tyle istotne, że cięcie cesarskie jest czynnikiem ryzyka zaburzeń układu oddechowego, w tym zespołu zaburzeń oddychania (121–123).

Ważnym czynnikiem w patogenezie przedwczesnych porodów jest również zapalenie błon płodowych (*chorionamnionitis*). W badanej grupie cechy zapalenia błon płodowych występowały istotnie częściej u dzieci, u których następnie rozwinęła się BPD. Znany od dawna czynnikiem ryzyka rozwoju BPD jest *chorionamnionitis*, (51,108,124–127), aczkolwiek wyniki prac z ostatnich kilku lat wskazywały paradoksalnie ochronny wpływ tego powikłania (128–133). Zwracano uwagę, że wcześniejsze badania mogły zawierać błędy interpretacyjne oraz pochodziły sprzed ery stosowania w okresie prenatalnym steroidoterapii i surfaktantu po porodzie. W niniejszej pracy w analizie wieloczynnikowej nie wykazano związku pomiędzy zapaleniem błon płodowych a ryzykiem rozwoju BPD. W badaniu obejmującym ponad 6000 przedwcześnie urodzonych noworodków wykazano natomiast, że ryzyko wystąpienia BPD może zwiększać przedwczesne pęknięcie błon płodowych (134–136). Powikłanie to jest również niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju *chorionamnionitis* (137). W badanej grupie liczba dni przedwczesnego odpływania płynu owodniowego nie była związana z ryzykiem wystąpienia BPD.

W niniejszej pracy BPD występowała częściej u dzieci z miednicowym położeniem w czasie porodu, przy czym czynnik ten był istotny jedynie w analizie jednoczynnikowej. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na ten temat.

Inne zaburzenia ze strony układu oddechowego

Wśród wcześniaków, u których rozwija się BPD, objawy ze strony układu oddechowego często występują już w pierwszych godzinach życia. Jedną z najczęstszych chorób w tej grupie jest zespół zaburzeń oddychania (ZZO). W wielu doniesieniach potwierdzono częstsze występowanie BPD u dzieci z tym zespołem (51,138–140). Zależność tę stwierdzono także w niniejszej pracy, przy czym najcięższy - czwarty stopień nasilenia ZZO dotyczył wyłącznie dzieci, u których rozwinęła się BPD.

W niniejszym materiale BPD rozwijała się częściej u dzieci, które w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania otrzymywały surfaktant. Wśród dzieci, które nie zachorowały na BPD, żadne nie otrzymało wcześniej więcej niż jednej dawki surfaktantu. Zależność pomiędzy koniecznością stosowania surfaktantu a ryzykiem rozwoju BPD potwierdzono również w analizie wieloczynnikowej. Wpływ surfaktantu na ryzyko BPD, bez względu na stopień nasilenia ZZO, wykazano wcześniej w innych badaniach (141,142). Wprowadzenie surfaktantu do leczenia ZZO znacząco poprawiło jakość opieki nad wcześniakami, zmniejszyło częstość powikłań i poprawiło przeżywalność, ale równocześnie lek ten zwiększa ryzyko rozwoju BPD (26).

W niniejszej pracy zarówno wczesne jak i późne zapalenia płuc były częstsze u dzieci, u których później wystąpiła BPD. Kim i wsp. (143) stwierdzili, że BPD występuje częściej u dzieci ze zmianami śródmiąższowymi widocznymi na zdjęciu klatki piersiowej w 7. dniu życia. W innym badaniu czynnikiem ryzyka rozwoju BPD były cechy zapalenia oraz obecność bakterii w płynie płucnym noworodków, przy czym zależność ta była szczególnie silna, jeśli cechy zakażenia wystąpiły w pierwszych trzech dniach życia (144). Nie wiadomo jednak, czy ryzyko wystąpienia BPD zwiększa sama obecność bakterii, czy też wystąpienie stanu zapalnego. W kilku badaniach

markery stanu zapalnego w płucach stwierdzano częściej u dzieci, które następnie zachorowały na BPD (144–146). Wydaje się, że mediatory stanu zapalnego przyspieszają dojrzewanie płuc, ale równocześnie powodują nieprawidłowy podział pęcherzyków płucnych i przebudowę w obrębie naczyń płucnych (147).

Wykładnikiem związanym ze stanem układu oddechowego jest konieczność stosowania oddechu zastępczego, ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych oraz tlenoterapii. Ta ostatnia, stosowana w 28. dniu życia dziecka urodzonego poniżej 32. tygodnia ciąży, jest jednym z kryteriów rozpoznania BPD. W badanej grupie wszystkie trzy metody stosowano częściej i dłużej u dzieci, u których doszło do tego powikłania. Uwagę zwraca zwłaszcza średni czas stosowania oddechu zastępczego, który u dzieci z BPD był 26-krotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej. Obecnie uważa się, że mechaniczna wentylacja jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka BPD (148). Najważniejsze elementy profilaktyki BPD obejmują próby podjęcia nieinwazyjnego wsparcia układu oddechowego (149). W przypadku konieczności stosowania wentylacji mechanicznej ważne jest ustanowienie czynnościowej pojemności zalegającej płuc (150), unikanie wysokich objętości oddechowych w czasie wentylacji, wentylacja o wysokiej częstotliwości (HFV), nieinwazyjne metody podawania surfaktantu oraz unikanie nadmiernego stresu oksydacyjnego (148,151). W badaniu Morley’a i wsp. (152) nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania BPD lub zgonu u skrajnych wcześniaków poddanych ciągłemu dodatniemu ciśnieniu w drogach oddechowych (CPAP) w porównaniu z konwencjonalną wentylacją mechaniczną. Dzieci, które po urodzeniu otrzymały CPAP miały większe ryzyko odmy opłucnej, ale równocześnie rzadziej wymagały tlenoterapii w 28. dniu życia i ogółem krócej stosowano u nich mechaniczną wentylację. Z drugiej strony w metaanalizie przeprowadzonej przez Schmolzera i wsp. (30), dotyczącej

wczesnego stosowania CPAP lub wentylacji mechanicznej u dzieci urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży stwierdzono, że stosowanie CPAP skuteczniej zapobiega BPD niż wentylacja mechaniczna. Dargaville i wsp. (107) ocenili czynniki w grupie dzieci urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży się, związane z niepowodzeniem stosowania nieinwazyjnego wsparcia oddechowego i koniecznością intubacji. Najważniejszą przyczyną niepowodzeń okazał się nasilony zespół zaburzeń oddychania, którego pierwszym objawem była konieczność stosowania w pierwszych godzinach życia stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO_2) $>30\%$. Korzyści wynikające ze stosowania nieinwazyjnego wsparcia oddechowego w porównaniu do wentylacji mechanicznej w odniesieniu do ryzyka BPD wykazano również w innej metaanalizie (153). Obecnie prowadzone jest duże badanie, porównujące stosowanie kaniul donosowych o wysokim przepływie (HFNC) lub CPAP w zapobieganiu konieczności stosowania oddechu zastępczego u dzieci urodzonych poniżej 31. tygodnia ciąży (154). Pierwsze wyniki badań z zastosowaniem HFNC w zapobieganiu zespołowi zaburzeń oddychania u dzieci poniżej 28. tygodnia ciąży wydają się obiecujące (155). Dotychczas HFNC chętniej stosowano jako wsparcie oddechowe po ekstubacji, ale coraz więcej danych sugeruje korzyść ze stosowania tej metody jako wsparcia oddechowego pierwszego rzutu (156–158). W przeprowadzonej przez Stevensa i wsp. (159) analizie bazy Cochrane stwierdzono, że wczesne podawanie surfaktantu może zmniejszać potrzebę stosowania $FiO_2 \geq 0,45$, które wiąże się z gorszym rokowaniem. Z drugiej strony dotychczas nie wykazano różnic między profilaktycznym a wczesnym leczniczym stosowaniem surfaktantu u dzieci urodzonych poniżej 30. tygodnia ciąży (160), co uzasadniałoby wczesne lecznicze podawanie tego leku u dzieci z ZZO. W badaniu Dunna i wsp. (161) porównywano profilaktyczne stosowanie CPAP, profilaktyczne podawanie surfaktantu uzupełnione stabilizacją stanu dziecka na oddechu

zastępczym oraz profilaktyczne podawanie surfaktantu z kontynuacją CPAP. Okazało się, że wczesne stosowanie CPAP zmniejszało konieczność intubacji i podawania surfaktantu. Przewagi profilaktycznego w porównaniu do wczesnego terapeutycznego podawania surfaktantu nie wykazano natomiast w badaniu Sandriego i wsp. (162).

Inne powikłania wcześniactwa

Wśród innych powikłań wcześniactwa opisywanych u dzieci z BPD najczęstszym jest retinopatia wcześniaków (ROP), krwawienia dokomorowe (IVH), drożny przewód tętniczy (PDA), martwicze zapalenie jelit (NEC), późna posocznica (LOS) i leukomalacja okołokomorowa (PVL) (48–50,138,141,163–166). W badanej grupie dzieci z BPD istotnie częściej występowały ROP, NEC, LOS, wymagający leczenia PDA oraz IVH. Nie stwierdzono natomiast częstszego występowania PVL. Choroby te mają podobną patogenezę i czynniki ryzyka, co powoduje, że często występują równocześnie (167,168). Ich rozwój niejednokrotnie związany jest z niskim wiekiem ciążowym, wysokim stresem oksydacyjnym i brakiem mechanizmów (szlaków) jego korygowania u tak małych pacjentów. W niniejszym badaniu jedynym niezależnym czynnikiem predysponującym do rozwoju BPD był wymagający leczenia drożny przewód tętniczy. Rozwój PDA jest szczególnie związany z wiekiem ciążowym, wewnątrzmacicznym stanem zapalnym i zespołem zaburzeń oddychania (169). W niniejszej pracy, ze względu na niewielkie liczebności poszczególnych grup, połączono w jednej kategorii przewód tętniczy wymagający farmakoterapii lub leczenia chirurgicznego.

Leczenie farmakologiczne i przebieg hospitalizacji

Dane z ostatnich lat coraz częściej wskazują na niepożądane działania, zwłaszcza martwicze zapalenie jelit, związane z przetoczeniem wcześniakom KKCz (170–173,84–86,174). W badaniu obejmującym blisko 600 noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała, stwierdzono natomiast, że istotny jest nie sam fakt przetoczenia KKCz, ale obecność ciężkiej niedokrwistości (175). Istnieją również badania, które wskazują na związek między liczbą przetoczeń a rozwojem BPD u wcześniaków (171,176–179). Aby zapobiec przetoczeniom KKCz, zaleca się zatem wczesne leczenie niedokrwistości wcześniaków (176). Wczesne (poniżej 8. dnia życia) profilaktyczne stosowanie erytropoetyny w celu ograniczenia liczby przetoczeń i liczby dawców dla jednego biorcy wydaje się mało skuteczne i może zwiększać ryzyko retinopatii (180). Podobne wyniki badań, z wyłączeniem niekorzystnego wpływu na rozwój ROP, uzyskano u dzieci leczonych erytropoetyną od 8. dnia życia (181). Z drugiej strony stosowanie erytropoetyny przed ukończeniem czwartego tygodnia życia u dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka BPD (182). W niniejszym badaniu stwierdzono istotny związek między liczbą przetoczeń a ryzykiem wystąpienia BPD. Dzieci bez dysplazji otrzymywały nie więcej niż dwa razy KKCz, natomiast niektóre dzieci z BPD wymagały nawet 10 przetoczeń. Nie stwierdzono natomiast różnic w grupach badanej i kontrolnej odnośnie leczenia erytropoetyną. Może to wynikać z faktu, że obecnie nie obowiązują szczegółowe wytyczne dotyczące podawania erytropoetyny u dzieci urodzonych przedwcześnie, a decyzję o jej zastosowaniu podejmowana jest indywidualnie.

Czas hospitalizacji zależy głównie od wieku ciążowego, przy czym w badanej grupie był on prawie 1,5 razy dłuższy u dzieci, które zachorowały na BPD w porównaniu z grupą kontrolną.

Istotne różnice odnotowano również w odniesieniu do kierunku wypisu ze szpitala. Wśród dzieci z BPD ponad połowę wypisano do domu, a pozostałe przekazano do innego szpitala lub zmarły, podczas gdy w grupie dzieci bez BPD 98% wypisano do domu, a jedynie 2% przekazano do innego szpitala. Wyniki te są potwierdzeniem danych z piśmiennictwa (183). Niezależnie od tego, dzieci z BPD po wypisie ze szpitala znacznie częściej wymagają ponownych hospitalizacji (184), co istotnie podnosi koszty opieki (185).

Nieodłącznym elementem leczenia dzieci urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży jest żywienie pozajelitowe. W niniejszym materiale dzieci, u których rozwinęła się BPD istotnie dłużej otrzymywały tę formę żywienia. W dostępnym piśmiennictwie podkreśla się, że dzieci, u których rozwija się BPD, otrzymują na początku mniejsze niż dzieci z BPD objętości żywienia dojelitowego (141,186). Na ryzyko rozwoju BPD wpływa także łączna liczba dni żywienia pozajelitowego (50,187). Dłuższe stosowanie tej formy żywienia wiąże się również z dłuższym czasem utrzymywania cewników centralnych, co zwiększa ryzyko późnej posocznicy i BPD (91). Z drugiej strony mniejszy pourodzeniowy spadek masy ciała związany jest z mniejszym ryzykiem rozwoju BPD (188).

Ocena po porodzie i działania resuscytacyjne

W ostatnich latach zwraca się uwagę, że odpowiednio prowadzone działania w pierwszej godzinie życia poprawiają rokowanie poprzez zmniejszenie ryzyka IVH, BPD i hipotermii (31).

W niniejszym materiale punktacja w skali Apgar po urodzeniu w każdej minucie oceny była istotnie niższa u dzieci, u których doszło do BPD, i różnica ta utrzymuje się na podobnym poziomie w każdej minucie oceny. W pracy Zhanga i wsp. (51) punktacja <7 w skali Apgar w 5.

minucie życia była jednym z istotnych czynników ryzyka rozwoju BPD. W konsekwencji działania resuscytacyjne istotnie częściej podejmowano u dzieci z późniejszą BPD. Prawie 60% dzieci poddanych resuscytacji wymagało jedynie użycia maseczki podłączonej do NeoPuffu, a tylko 6% wymagało resuscytacji oddechowo-krążeniowej. Tak niewielka liczba dzieci, które wymagały resuscytacji krążeniowej wynika z tego, że główną przyczyną konieczności jej podjęcia są w tej grupie zaburzenia oddychania (16). Co ważne, konieczność stosowania resuscytacji krążeniowo-oddechowej wiąże się z większym ryzykiem zgonu i wystąpienia BPD (124,189,100).

Wentylacja przez maseczkę nie była związana z ryzykiem wystąpienia BPD. Z kolei dzieci, u których rozwinęła się BPD, wymagały intubacji pięć razy częściej niż te, u których nie doszło do tego powikłania (odpowiednio 41% i 8%). Dane z piśmiennictwa wskazują, że intubacji po urodzeniu wymaga blisko 80% dzieci z bardzo małą urodzeniową masą ciała (124). W niniejszej pracy nie stwierdzono różnic w występowaniu BPD u dzieci, które zaintubowano bezpośrednio po urodzeniu w porównaniu do tych, które najpierw poddano wentylacji przez maseczkę, a dopiero potem zaintubowano. U dzieci, które były zaintubowane podczas resuscytacji, częściej dochodziło do BPD a stopień jej nasilenia był wyższy. W badaniu Siewy i wsp. (190) stwierdzono, że dzieci, u których konieczna była intubacja w pierwszych 48 godzinach życia, wymagały zwykle wyższych parametrów wentylacji, natomiast zastosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych po urodzeniu zmniejszało konieczność stosowania oddechu zastępczego i podawania surfaktantu (26,153). Z kolei dzieci, u których zastosowano dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych z FiO₂ 0,21 (powietrze) szybciej osiągały prawidłowe wartości SpO₂ niż te, u których nie stosowano takiego wsparcia (23).

W niniejszej pracy wrodzone zapalenie płuc częściej rozpoznawano u dzieci, które wymagały intubacji po urodzeniu niż u tych, które nie wymagały intubacji.

W przedstawionym materiale sprzęt użyty do dostarczenia wdechów w trakcie resuscytacji (worek samorozprężalny lub wentylacja przy użyciu NeoPuff) nie miał wpływu na częstość występowania BPD. Przy czym u ponad 93% dzieci poddanych resuscytacji u ponad 93% używano NeoPuff. Różnice między grupami mogą więc nie być istotne ze względu na zbyt małą liczbę dzieci poddanych wentylacji za pomocą worka samorozprężalnego. W badaniu obejmującym dzieci urodzone przed ukończeniem 33. tygodnia ciąży, zastosowanie NeoPuff w trakcie resuscytacji po urodzeniu istotnie w porównaniu do wentylacji workiem samorozprężalnym, zwiększało szanse na przeżycie bez istotnych powikłań (47% vs 35%) (191). W niniejszej pracy skuteczność obu metod, była podobna w odniesieniu do poprawy akcji serca ocenianej w 2. minucie życia, natomiast zastosowanie NeoPuffu zmniejszyło ryzyko intubacji oraz umożliwiło stosowanie mniejszych maksymalnych ciśnień wdechowych (PIP, ang. *peak inspiratory pressure*) (192). Istotnymi zaletami zastosowania NeoPuff były również: większa możliwość wentylacji jedynie powietrzem, krótszy czas wentylacji oraz mniejsza liczba intubacji (193). Podkreśla się, że zastosowanie NeoPuffu pozwala uzyskać lepszą kontrolę wcześniej ustawionego ciśnienia wdechowego oraz stwarza możliwość wykonywania przedłużonych wdechów rozprężających, natomiast wadą tej metody może być nieco dłuższy czas przygotowania przed resuscytacją (194).

Analiza wieloczynnikowa

W celu znalezienia niezależnych czynników związanych z ryzykiem wystąpienia BPD przeprowadzono analizę wieloczynnikową, w której ujęto istotne czynniki związane z resuscytacją i stanem dziecka bezpośrednio po urodzeniu:

1. Konieczność resuscytacji
2. Konieczność intubacji
3. Zastosowanie NeoPuffu
4. Apgar ≤ 7 w 5. minucie życia
5. Zastosowanie maseczki lub wentylacji przez rurkę intubacyjną,

a także czynniki związane z przebiegiem ciąży, porodu i hospitalizacji:

1. Zapalenie błon płodowych
2. Cięża mnoga
3. Miednicowe położenie płodu
4. Poród drogą cięcia cesarskiego
5. Stosowanie surfaktantu po urodzeniu
6. Wrodzone zapalenie płuc
7. Późne zapalenie płuc
8. Konieczność przetaczania KKCz oraz liczbę przetoczeń
9. Czas stosowania żywienia pozajelitowego (dni)
10. Obecność wymagającej leczenia retinopatii wcześniaków
11. Zespół zaburzeń oddychania (stopień nasilenia)

-
12. Obecność krwawień dokomorowych
 13. Obecność martwiczego zapalenia jelit
 14. Obecność wymagającego leczenia drożnego przewodu tętniczego
 15. Infekcja wrodzona
 16. Późna posocznica
 17. Wiek ciążowy
 18. Urodzeniowa masa ciała

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju BPD są wiek ciążowy, liczba przetoczeń, konieczność podania surfaktantu oraz współwystępowanie PDA. W grupie tej nie znalazł się natomiast żaden czynnik związany z resuscytacją po urodzeniu.

Model przewidywania wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej

Na podstawie uzyskanych czynników podjęto próbę stworzenia modelu pozwalającego określić ryzyko wystąpienia BPD u przedwcześnie urodzonych noworodków. Model taki z założenia ma oceniać ryzyko BPD przed ujawnieniem się objawów choroby. Utworzenie takiego modelu pozwoliłoby, w zakresie modyfikowalnych czynników, podjąć wczesne działania w grupie dzieci o dużym ryzyku rozwoju choroby.

Próbie tworzenia podobnych modeli podejmowano już kilkakrotnie. Gursoy i wsp. (195) utworzyli model określający ryzyko rozwoju BPD w 3. dniu życia. Za istotne czynniki ryzyka przyjęto trzy kategorie urodzeniowej masy ciała, wiek ciążowy (w dwóch kategoriach), płeć, obecność istotnego hemodynamicznie drożnego przewodu tętniczego, zespół zaburzeń

oddychania, hipotensję i krwawienia dokomorowe. W modelu tym nie uwzględniano nasilenia wybranych chorób, ale jedynie ich obecność. Podobnie jak w modelu przedstawionym w niniejszej pracy oceniano jedynie, czy przewód tętniczy był hemodynamicznie istotny, pomijając rodzaj zastosowanego leczenia.

Część modeli utworzonych w latach 90. opierała się na dawnej definicji BPD zawierającą ocenę radiologiczną (196,197). Wydaje się, że obecna definicja choroby jest prostsza i bardziej uniwersalna. W pracy Laughona i wsp. (198) obejmującej ponad 3,5 tysiąca noworodków urodzonych przedwcześnie stworzono model przewidujący ryzyko zachorowania na BPD w 1., 3., 7., 14., 21. i 28. dniu życia. Autorzy za istotne czynniki uznali wiek ciążowy, stosowane wsparcie oddechowe, stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, urodzeniową masę ciała, rasę i pochodzenie oraz płeć, przy czym znaczenie poszczególnych czynników w kolejnych punktach czasowych oceny było różne. Z kolei Onland i wsp. (199) przeprowadzili systematyczny przegląd 26 predykcyjnych modeli BPD, w których oceniano różne dane kliniczne wcześniaków. Do modeli tych najczęściej włączano wiek ciążowy i urodzeniową masę ciała. Autorzy ci podkreślali duże ryzyko popełnienia błędu w analizowanych modelach spowodowane głównie małą liczebnością grup, brakiem zewnętrznej walidacji, odrzucaniem przypadków z niepełnymi danymi i pewnym stopniem uogólnienia w większości prac. W efekcie, jedynie w 3 z 26 prac uzyskano uznawaną za wystarczającą wartość AUC >0,7 dla krzywych ROC (200).

Wypracowany w niniejszej pracy model jest szybkim i prostym narzędziem pozwalającym na identyfikację dzieci o wysokim ryzyku BPD oraz umożliwiającym podjęcie u nich działań zmniejszających ryzyko choroby. W budowaniu podobnych modeli istotne jest, by były one

proste i uwzględniały łatwo dostępne dane kliniczne (200,201). Model taki może być również istotny podczas rozmów na temat rokowania z rodzicami przedwcześnie urodzonych noworodków. Wartość AUC dla modelu opracowanego w niniejszej pracy ($AUC = 0,932$) jest zdecydowanie większa w porównaniu z innymi modelami, co sugeruje jego wysoką przydatność kliniczną (198).

Ograniczeniem otrzymanego modelu jest jednak niewielka liczebność poszczególnych grup. Spowodowało to na przykład konieczność umieszczenia w jednej grupie dzieci z drożnym przewodem tętniczym leczonych farmakologicznie i chirurgicznie czy też dzieci wymagających więcej niż jednego przetoczenia KKCz bez uwzględnienia ich liczby. Wadą modelu jest także to, że nie wszystkie dzieci urodzone przedwcześnie wymagają przetoczenia KKCz w pierwszych dniach życia. Fakt ten opóźnia moment, w którym czynnik ten można wykorzystać w przedstawionym modelu. Ponieważ na ryzyko rozwoju BPD wpływają także inne, nie uwzględnione w tym modelu czynniki kliniczne, należy go stosować z dużą ostrożnością. Jego ewentualne wykorzystanie w praktyce klinicznej wymaga zatem przeprowadzenia badań walidacyjnych na większej grupie noworodków urodzonych przedwcześnie.

W niniejszej pracy wiele czynników istotnych statystycznie w analizie jednoczynnikowej, nie miało takiego znaczenia w analizie wieloczynnikowej. Jednym z najistotniejszych czynników ryzyka był wiek ciążowy, dlatego w przyszłości można podjąć próbę analizy bardziej homogenicznej pod względem wieku ciążowego grupy dzieci urodzonych przedwcześnie.

Podsumowanie wyników i wnioski

1. W jednoczynnikowej analizie istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju BPD okazał się niski wiek ciążowy, bardzo mała urodzeniowa masa ciała, zapalenia błon płodowych, położenie miednicowe płodu, występowanie zespołu zaburzeń oddychania, konieczność podawania surfaktantu, występowanie zapalenia płuc, stosowanie oddechu zastępczego, wsparcia oddechowego i tlenoterapii biernej oraz konieczność przetaczania koncentratu krwinek czerwonych. BPD rzadziej występowała natomiast u dzieci z ciąż mnogich oraz porodów drogą cięcia cesarskiego.
2. BPD częściej występowała u noworodków z niższą punktacją w skali Apgar i wymagających resuscytacji bezpośrednio po urodzeniu.
3. Dzieciom z rozpoznaniem BPD częściej w porównaniu z normalną populacją noworodków towarzyszyła retinopatia wcześniaków, martwicze zapalenie jelit, późna posocznica, drożny przewód tętniczy wymagający leczenia i krwawienia dokomorowe.
4. Łączna analiza wieku ciążowego, konieczności stosowania surfaktantu, liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych oraz wymagającego leczenia drożnego przewodu tętniczego pozwoliła stworzyć model, który może być prostym i przydatnym narzędziem do oceny ryzyka wystąpienia oraz nasilenia BPD u wcześniaków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży.

Streszczenie

Każdego roku na świecie rodzi się przedwcześnie około 15 milionów dzieci. Pomimo dużej wiedzy na temat etiologii porodów przedwczesnych, często nie udaje się ustalić jednoznacznej przyczyny ich wystąpienia i sposobu zapobiegania. W ostatnich 20 latach odsetek porodów przedwczesnych stale rośnie. Pomimo znaczącej poprawy opieki okołoporodowej i przeżywalności coraz mniejszych dzieci urodzonych przedwcześnie, odsetek powikłań wcześniactwa pozostaje wysoki. Dotyczy to zwłaszcza dysplazji oskrzelowo-płucnej, która jest chorobą obejmującą utrzymywanie się tlenozależności oraz nieprawidłowy rozwój pęcherzyków i naczyń płucnych u dzieci urodzonych przedwcześnie. Dotychczas zidentyfikowano liczne czynniki odpowiedzialne za rozwój choroby, ale jej etiologia nadal nie jest w pełni poznana. W niniejszej pracy podjęto próbę zidentyfikowania czynników odpowiedzialnych za rozwój BPD, ze szczególnym uwzględnieniem podjętych po urodzeniu działań resuscytacyjnych. Spośród 391 noworodków urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży w Klinice Neonatologii UCK, kryteria włączenia do badania spełniło 278 dzieci, wśród których u 127 (46%) rozpoznano BPD. Grupę kontrolną stanowiły dzieci, u których nie doszło do rozwoju BPD. Dzieci, u których w trakcie hospitalizacji rozwinęła się BPD, miały niższy wiek ciążowy (195 dni vs 213 dni, $p<0,001$) i niższą urodzeniową masę ciała (970 vs 1385 g, $p<0,001$). Częściej występowały u nich także cechy zapalenia błon płodowych (35% vs 20%, $p=0,005$), położenie miednicowe płodu (33% vs 22% $p=0,049$), występowanie zespołu zaburzeń oddychania ($p<0,001$), konieczność podawania surfaktantu ($p<0,001$), występowanie wrodzonego i późnego zapalenia płuc ($p<0,001$ dla obu typów zapaleń) oraz

stosowanie wsparcia oddechowego i tlenoterapii (IMV 13,1 vs 0,5 dnia $p<0,001$, CPAP 13,6 vs 3,2 dnia $p=0,002$, tlenoterapia bierna 51,4 vs 7,6 dnia $p<0,001$). W grupie tej rzadziej występowała natomiast ciąża mnoga (bliźniacza 31% vs 36%, $p=0,193$; trojaczka 0,8% vs 7,3% $p=0,022$) oraz porody drogą cięcia cesarskiego (52% vs 74% $p<0,001$). U dzieci z BPD częściej współwystępowały inne powikłania wcześniactwa w tym retinopatia wcześniaków, martwicz zapalenie jelit, późna posocznica, drożny przewód tętniczy wymagający leczenia i krwawienia dokomorowe. W grupie tej istotnie dłuższy był również czas hospitalizacji (średnia 66,1 dni vs 43 dni, $p<0,001$). Częściej zachodziła potrzeba przetaczania koncentratu krwinek czerwonych ($p<0,001$), niższa była średnia punktacja w skali Apgar we wszystkich punktach czasowych (5,1 vs 6,8 w 1. minucie, 5,9 vs 6,8 w 2./3. minucie, 6,9 vs 7,8 w 5. minucie 7 vs 7,7 w 10. minucie, p odpowiednio $<0,001$, $=0,001$, $<0,001$, $=0,02$) oraz częściej stosowano resuscytację ($p<0,001$). Analiza wieloczynnikowa obejmująca wszystkie istotne czynniki ryzyka w analizie jednoczynnikowej wyłoniła cztery niezależne czynniki ryzyka rozwoju BPD: wiek ciążowy, konieczność stosowania surfaktantu, konieczność przetaczania krwinek czerwonych oraz obecność wymagającego leczenia przewodu tętniczego. Stworzona na podstawie tych czterech czynników wartość powierzchni pod krzywą (AUC), określająca ryzyko rozwoju BPD wynosiła 0,932. W uzyskanym modelu rokowniczym wyróżniono cztery kategorie, w których prawdopodobieństwo rozwoju tego powikłania wynosiło odpowiednio 9%, 59%, 82% i 100%. Podsumowując, czynniki, które w istotny sposób zwiększają ryzyko wystąpienia BPD u dzieci urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży obejmowały wiek ciążowy ($p<0,001$ OR 0,9), konieczność stosowania surfaktantu ($p<0,001$ OR 4,7), konieczność przetaczania KKCz ($p=0,001$ OR 3,6) oraz obecność wymagającego leczenia przewodu tętniczego ($p=0,012$ OR 8,8). Stworzony na tej podstawie model pozwala z dużym prawdopodobieństwem określić

ryzyko wystąpienia BPD. Ryzyko BPD można potencjalnie zmniejszyć poprzez działania ograniczające konieczność przetaczania krwi, profilaktykę porodów przedwczesnych, steroidoterapię płuc płodu w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego a także inne działania zmniejszające urodzenia dzieci z zespołem zaburzeń oddychania i drożnym przewodem tętniczym.

Abstract

Fifteen million children worldwide are born prematurely each year. Despite wide knowledge on the aetiology of preterm births, in a proportion of children the cause of its occurrence remains unknown and cannot be prevented. In the past 20 years, the number of preterm births has gradually increased. In spite of remarkable improvement in perinatal care and higher survival rate of the smallest children, the rate of prematurity complications remains high. One of the most common complications occurring in premature children is bronchopulmonary dysplasia (BPD). This disease is characterized by persistent oxygen dependence and altered alveolar and vascular development in the lungs. Numerous risk factors for the complication have already been identified, yet its full aetiology remains uncertain. The aim of this study was to identify other risk factors for BPD, with special focus on actions taken during postnatal resuscitation. Of the 391 preterm children born at the Department of Neonatology, University Hospital in Gdańsk, 278 met the inclusion criteria, 127 of those (46%) did and 54% did not develop bronchopulmonary dysplasia. Children who developed bronchopulmonary dysplasia during hospital stay were characterised by significantly lower gestational age (195 vs 213 days, $p<0.001$), lower birth weight (970 vs 1385 g, $p<0.001$), higher incidence of chorionamnionitis (35% vs 20%, $p=0.005$), lower incidence of multiple pregnancy (twin pregnancy 31% vs 35%, $p=0.193$; triple pregnancy 0.5% vs 7.3%, $p=0.022$), more common breech presentation (33% vs 22%, $p=0.049$), lower rate of birth by caesarean section (52% vs 74%, $p<0.001$), higher incidence of respiratory distress syndrome ($p<0.001$) and early and late pneumonia ($p<0.001$ each), and longer use of respiratory support

or oxygen therapy (IMV 13.1 vs 0.5 day $p<0.001$, CPAP 13.6 vs 3.2 days $p=0.002$, oxygen therapy 51.4 vs 7.6 days $p<0.001$). Other more common complications of prematurity among children who develop BPD included retinopathy of prematurity, necrotising enterocolitis, late onset sepsis, patent ductus arteriosus requiring treatment and intraventricular bleeding. The duration of hospital stay in this group was also longer compared to children without dysplasia (mean 66.1 days vs 43 days, $p<0.001$). Children with dysplasia more often required packed red blood cells transfusions ($p<0.001$), had lower Apgar score at each time point (5.1 vs 6.8 in the 1st minute, 5.9 vs 6.8 in the 2nd/3rd minute, 6.9 vs 7.8 in the 5th minute and 7 vs 7.7 in the 10th minute, $p<0.001$, $=0.001$, <0.001 , $=0.02$ respectively), compared to those without dysplasia and more often required both resuscitation ($p<0.001$).

Significant risk factors identified in univariate analysis were subjected to multivariate analysis, which identified four independent risk factors for bronchopulmonary dysplasia: gestational age ($p<0.001$ OR 0.9), the need to administer surfactant ($p<0.001$ OR 4.7), the need for red blood cells transfusions ($p=0.001$ OR 3.6) and patent ductus arteriosus which required any treatment ($p=0.012$ OR 8.8). The area under curve (AUC) which included four aforementioned factors was highly predictive for the risk factors of BPD (AUC = 0.932). A predictive model built upon these four categories, in which the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia was consecutively 9 %, 59%, 82% and 100%.

In summary, factors that significantly increase the risk of BPD in children born before 32 weeks of gestation include gestational age, the need for administering surfactant, the need for red blood cells transfusions and patent ductus arteriosus that required any treatment. Actions aiming at minimalizing the need of blood transfusions and, whenever possible, prophylaxis of preterm birth, prenatal steroid therapy in case of preterm labour and other preventive

evidence based actions, should be implemented to decrease the risk of respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus.

Piśmiennictwo

1. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1970;77:1–10.
2. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, i wsp. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119:417–23.
3. Lee AC, Panchal P, Folger L, i wsp. Diagnostic Accuracy of Neonatal Assessment for Gestational Age Determination: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;140:e20171423.
4. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *Brit J Ob Gynaecol.* 2003;110:30–3.
5. Chen A, Feresu SA, Barsoom MJ. Heterogeneity of preterm birth subtypes in relation to neonatal death. *Ob Gynecol.* 2009;114:516–22.
6. Henderson JJ, McWilliam OA, Newnham JP, i wsp. Preterm birth aetiology 2004–2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25:642–7.
7. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. 2016.
8. Johnston KM, Gooch K, Korol E, i wsp. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr.* 2014;14:93.
9. Clements KM, Barfield WD, Ayadi MF, i wsp. Preterm Birth-Associated Cost of Early Intervention Services: An Analysis by Gestational Age. *Pediatrics.* 2007;119:866–74.
10. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight. *Obs Gynecol.* 2003;102:488–92.
11. Klitkou ST, Iversen T, Stensvold HJ, i wsp. Use of hospital-based health care services among children aged 1 through 9 years who were born very preterm - a population-based study. *BMC Heal Serv Res.* 2017;17:571.
12. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia – trends over three decades. *Pediatr Child Care.* 2013;18:86–90.
13. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, i wsp. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011. *JAMA Pediatr.* 2015;169:230.
14. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, i wsp. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126:443–56.
15. Wilinska M, Bachman T, Swietlinski J, i wsp. Impact of the shift to neonatal noninvasive ventilation in Poland: A population study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:155–61.
16. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, i wsp. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015

-
- international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*. 2015;132:204–41.
17. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr C, i wsp. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015;249–63.
 18. World Health Organization (WHO). Guidelines on Basic Newborn Resuscitation. *World Heal Organ*. 2012;1–61.
 19. Newborn C on F and. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics*. 2014;133:171–4.
 20. Blencowe H, Cousens S, Chou D, i wsp. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Heal*. 2013;10:1014.
 21. Oshiro BT, Berns SD. Quality Improvement Opportunities to Prevent Preterm Births. *Clin Perinatol*. 2011;38:565–78.
 22. Dawson JA, Gerber A, Kamlin COF, i wsp. Providing PEEP during neonatal resuscitation: Which device is best? *J Paediatr Child Heal*. 2011;47:698–703.
 23. Vento M, Cubells E, Escobar JJ, i wsp. Oxygen saturation after birth in preterm infants treated with continuous positive airway pressure and air: assessment of gender differences and comparison with a published nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:228–32.
 24. Saugstad OD idrik, Aune D, Aguar M, i wsp. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks. *Acta Paediatr*. 2014;103:744–51.
 25. Fischer HS, Buhner C. Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132:1351–60.
 26. Geary C, Caskey M, Fonseca R, i wsp. Decreased Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia After Early Management Changes, Including Surfactant and Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment at Delivery , Lowered Oxygen Saturation Goals, and Early Amino Acid Administration: A History. *Pediatrics*. 2008;121:89–96.
 27. Committe on Fetus and Newborn. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics*. 2014;133:171–4.
 28. Statement P. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics*. 2014;133:171–4.
 29. Szczapa J, Szczapa T. Rozdział Nieinwazyjne wspomaganie oddychania u noworodków. *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*. Pod red. Borszewska-Kornacka M. K. Warszawa: Media-Press Sp. z o.o.; 2017. 129-131 s.
 30. Schmölder GM, Kumar M, Pichler G, i wsp. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:59–80.
 31. Sharma D. Golden hour of neonatal life: Need of the hour. *Matern Heal Neonatol*

-
- Perinatol. 2017;3:16.
32. Northway WH (Jr), Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease — Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357–68.
 33. Johnson B, Thébaud B. Rozdział 11 Dysplazja oskrzelowo-płucna. *Neonatologia w praktyce*. Pod red. Helwich E. Warszawa: Medipage; 2015. 179-193 s.
 34. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:167–72.
 35. Hilgendorff A, O'Reilly MA. Bronchopulmonary Dysplasia Early Changes Leading to Long-Term Consequences. *Front Med*. 2015;2:1–10.
 36. Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, i wsp. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*. 2017;17:97.
 37. Caskey S, Gough A, Rowan S, i wsp. Structural and functional lung impairment in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1262–70.
 38. Gough A, Linden M, Spence D, i wsp. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2014;43:808–16.
 39. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, i wsp. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: Longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC Pediatr*. 2012;12:572.
 40. vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, i wsp. Pulmonary Outcome in Former Preterm, Very Low Birth Weight Children with Bronchopulmonary Dysplasia: A Case-Control Follow-Up at School Age. *J Pediatr*. 2014;164:40–5.
 41. de Mello RR, Rodrigues Reis AB, da Silva KS. Cognitive performance of premature infants: association between bronchopulmonary dysplasia and cognitive skills. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135:383–90.
 42. Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Heal*. 2004;114–20.
 43. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, i wsp. Cognitive and Academic Consequences of Bronchopulmonary Dysplasia and Very Low Birth Weight: 8-Year-Old Outcomes. *Pediatrics*. 2003;112:359–66.
 44. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, i in. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017;181:12–28.
 45. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, i wsp. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345:7976.
 46. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, i wsp. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics*. 2001;108:26.

-
47. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA, i wsp. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:40–5.
 48. Woynarowska M, Rutkowski M, Szamotulska K. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates. *Med Wieku Rozw.* 2008;12:933–41.
 49. Kiciński P, Kęsiak M, Nowiczewski M, i wsp. Dysplazja oskrzelowo-płucna u noworodków z bardzo i ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała – analiza wybranych czynników ryzyka. *Pol Med J.* 2017;XLII:71–5.
 50. Lardon-Fernandez M, Uberos J, Molina-Oya M, i wsp. Epidemiological factors involved in the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth-weight preterm infants. *Minerva Pediatr.* 2017;69:42–9.
 51. Zhang H, Fang J, Su H, i wsp. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at <1500 g (1999-2009). *Pediatr Int.* 2011;53:915–20.
 52. Aly H, Massaro AN, Patel K, i wsp. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics.* 2005;115:1660–5.
 53. Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X, i wsp. Trends in survival among extremely-low-birth-weight infants (less than 1000 g) without significant bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2012;12:690.
 54. Kim JK, Chang YS, Sung S, i wsp. Trends in survival and incidence of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants at 23-26 weeks gestation. *J Korean Med Sci.* 2016;31:423–9.
 55. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, i wsp. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169:1011.
 56. Robbins M, Trittman J, Martin E, i wsp. Early extubation attempts reduce length of stay in extremely preterm infants even if re-intubation is necessary. *J Neonat Perinat Med.* 2015;8:91–7.
 57. López ES, Rodríguez EM, Navarro CR, i wsp. Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics.* 2011;66:823–7.
 58. Kwinta P, Grudzień A, Pawlik D, i wsp. Prevalence and risk factors of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight newborns of regional birth cohort of south-east Poland | Występowanie i czynniki ryzyka dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków urodzonych w województwie małopolskie. *Przegl Lek.* 2009;66:14–20.
 59. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46:641–3.
 60. Goldstein ND, Kenale KM, Locke R, i wsp. The Joint Effects of Antenatal Steroids and Gestational Age on Improved Outcomes in Neonates. *Matern Child Health J.* 2017;
 61. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, i wsp. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.*

-
- 2018;116:1–8.
62. Huang J, Zhang L, Kang B, i wsp. Association between perinatal hypoxic- ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:1–15.
 63. Katheria AC, Harbert MJ, Nagaraj SB, i wsp. The Neu-Prem Trial: Neuromonitoring of Brains of Infants Born Preterm During Resuscitation—A Prospective Observational Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;0:1–8.
 64. Iyer KK, Roberts JA, Hellström-Westas L, i wsp. Early detection of preterm intraventricular hemorrhage from clinical electroencephalography. *Crit care med*. 2015;43:2219–27.
 65. Brouwer AJ, Groenendaal F, Benders MJNL, i wsp. Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: What is new? *Neonatology*. 2014;106:296–303.
 66. Papille L, Burstein J, Burstein R, i wsp. Incidence and evolution of subependimal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 gr. *J Pediatr*. 1978;92:529–34.
 67. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, i wsp. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics*. 2014;133:55–62.
 68. Radic JAE, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15:580–8.
 69. Wang L-W, Lin Y-C, Tu Y-F, Wsp. I. Isolated Cystic Periventricular Leukomalacia Differs from Cystic Periventricular Leukomalacia with Intraventricular Hemorrhage in Prevalence, Risk Factors and Outcomes in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;111:86–92.
 70. Wang LW, Lin YC, Wang ST, i wsp. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. *Neonatology*. 2018;114:17–24.
 71. Hielkema T, Hadders-Algra M. Motor and cognitive outcome after specific early lesions of the brain - a systematic review. *Dev Medi Child Neurol*. 2016;58:46–52.
 72. Hellstrom A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of Prematurity. *Lancet*. 2013;382:1445–57.
 73. Edalat F. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;40:1301–15.
 74. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, i wsp. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2011;31:251–7.
 75. Coşkun Y, Dalkan C, Yabaş Ö, i wsp. A predictive score for retinopathy of prematurity

-
- by using clinical risk factors and serum insulin-like growth factor-1 levels. *Int j ophthalmol*. 2017;10:1722–7.
76. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, i wsp. Impact at Age 11 Years of Major Neonatal Morbidities in Children Born Extremely Preterm. *Pediatrics*. 2011;127:1247–57.
 77. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, i wsp. Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Front pediatr*. 2018;6:1–12.
 78. Polat TB, Celik IH, Erdeve O. Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants. *T. 58, Pediatr Int*. 2016. s. 589–94.
 79. El-Mashad AE-R, El-Mahdy H, El Amrousy D, i wsp. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176:233–40.
 80. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;CD010061.
 81. Stankowski T, Aboulhassan SS, Fritzsche D, i wsp. Chirurgiczne zamknięcie przetrwałego przewodu tętniczego u noworodków z ekstremalnie niską urodzeniową masą ciała, poniżej 750 gramów. *Kardiolog Pol*. 2014;76:750–4.
 82. Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J*. 2012;53:826–31.
 83. Lee J young, Park KH, Kim A, i wsp. Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2017;58:57–62.
 84. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, i wsp. Increased Odds of Necrotizing Enterocolitis After Transfusion of Red Blood Cells in Premature Infants. *Pediatrics*. 2011;127:635–41.
 85. Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, i wsp. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol*. 2013;33:786–90.
 86. Blau J, Calo JM, Dozor D, i wsp. Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion. *J Pediatr*. 2011;158:403–9.
 87. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;CD001241.
 88. Tewari VV, Dubey SK, Kumar R, i wsp. Early versus late enteral feeding in preterm intrauterine growth restricted neonates with antenatal doppler abnormalities: An open-label randomized trial. *J Trop Pediatr*. 2018;64:4–14.
 89. Bizzarro MJ. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116:595–602.
 90. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. Evaluation

-
- of Neonatal Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:367–89.
91. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, i wsp. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32:675–82.
 92. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, i wsp. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr*. 2014;90:50–7.
 93. Strauss RG. Anaemia of prematurity: Pathophysiology and treatment. *Blood Rev*. 2010;24:221–5.
 94. Ehrenkranz RA. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116:1353–60.
 95. Tita A, Andrews W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37:339–54.
 96. Xu Y-P. Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Born at Less Than 32 Weeks Gestation. *Glob Pediatr Heal*. 2016;3:1–5.
 97. Trembath A, Laughon M. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia Understanding and interpreting the predictors of BPD? *Clin Perinatol*. 2012;39:585–601.
 98. Cho KH, Jaewoo A, Heui S, i wsp. Association between Birth Weight and Bronchopulmonary Dysplasia in <32 Weeks of Singleton Infants. *Perinatology*. 2017;28:35–40.
 99. Arnon S, Dolfin T, Reichman B, i wsp. Delivery room resuscitation and adverse outcomes among very low birth weight preterm infants. *J Perinatol*. 2017;37:1010–6.
 100. Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ, i wsp. Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr*. 2012;160:239–44.
 101. Richard M, Ramful D, Robillard PY, i wsp. Prevalence, severity, and predictors of bronchopulmonary dysplasia in an ultramarine cohort of very preterm infants. *Arch Pediatr*. 2013;20:928–37.
 102. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, i wsp. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr*. 2011;100:53–8.
 103. Torchin H, Ancel P, Jarreau P. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics*. 2016;137.
 104. O'Shea JE, Davis PG, Doyle LW. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012;71:210–4.
 105. Yen TA, Yang HI, Hsieh WS, i wsp. Preeclampsia and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in VLBW Infants: A Population Based Study. *PLoS One*. 2013;8:e75168.
 106. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, i wsp. Association Between Pulmonary Ureaplasma Colonization and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Pediatr Inf Dis J*. 2014;33:697–702.

-
107. Inatomi T, Oue S, Ogihara T, i wsp. Antenatal exposure to *Ureaplasma* species exacerbates bronchopulmonary dysplasia synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012;71:267–73.
 108. Jung E, Choi CW, Kim SY, i wsp. Coexistence of *Ureaplasma* and chorioamnionitis is associated with prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Int*. 2017;59:34–40.
 109. Kasper DC, Mechtler TP, Böhm J, i wsp. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med*. 2011;39:331–6.
 110. Ananth C V., Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:773–82.
 111. Hammond G, Langridge A, Leonard H, i wsp. Changes in risk factors for preterm birth in Western Australia 1984-2006. *BJOG*. 2013;120:1051–60.
 112. Auger N, Le TUN, Park AL, i wsp. Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:67.
 113. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, i wsp. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2010;86:13–5.
 114. Penders J, Thijs C, Vink C, i wsp. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2006;118:511–21.
 115. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, i wsp. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:86.
 116. Lee E, Kim BJ, Kang MJ, i wsp. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:471–7.
 117. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, i wsp. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014;63:559–66.
 118. Toscano M, De Grandi R, Peroni DG, i wsp. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition. *BMC Microbiol*. 2017;17:205.
 119. Tucker Edmonds B, McKenzie F, Macheras M, i wsp. Morbidity and mortality associated with mode of delivery for breech periviable deliveries. *Am J Obs Gynecol*. 2015;213:70.
 120. Hunter T, Shah J, Synnes A, i wsp. Neonatal outcomes of preterm twins according to mode of birth and presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;1–7.
 121. De Luca R, Boulvain M, Irion O, i wsp. Incidence of Early Neonatal Mortality and Morbidity After Late-Preterm and Term Cesarean Delivery. *Pediatrics*. 2009;123:1064–71.
 122. Malloy MH. Impact of cesarean section on intermediate and late preterm births: United States, 2000-2003. *Birth*. 2009;36:26–33.

-
123. Werner EF, Han CS, Satitz D, i wsp. Health Outcomes for Vaginal Compared With Cesarean Delivery of Appropriately Grown Preterm Neonates. *Ob Gynecol.* 2013;121:1195–200.
 124. Cho SJ, Shin J. Initial Resuscitation at Delivery and Short Term Neonatal Outcomes in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Kor Med Sci.* 2015;Suppl. 1:45–51.
 125. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, i wsp. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obs Gynecol.* 2005;192:1162–6.
 126. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia - The case in favour. *Paediatr Resp Rev.* 2014;15:49–52.
 127. Ahn HM, Park EA, Cho SJ, i wsp. The association of histological chorioamnionitis and antenatal steroids on neonatal outcome in preterm infants born at less than thirty-four weeks' gestation. *Neonatology.* 2012;102:259–64.
 128. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: A 13-Year Hospital Cohort Study. *Pediatrics.* 2009;123:1314–9.
 129. Choi CW. Chorioamnionitis: Is a major player in the development of bronchopulmonary dysplasia? *Kor J Pediatr.* 2017;60:203–7.
 130. Lacaze-Masmonteil T. That chorioamnionitis is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia - The case against. *Paediatr Resp Rev.* 2014;15:53–5.
 131. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:8–17.
 132. Prendergast M, May C, Broughton S, i wsp. Chorioamnionitis, lung function and bronchopulmonary dysplasia in prematurely born infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:270–4.
 133. Torchin H, Lorthe E, Goffinet F, i wsp. Histologic Chorioamnionitis and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: The Epidemiologic Study on Low Gestational Ages 2 Cohort. *J Pediatr.* 2017;187:98–104.
 134. Hanke K, Hartz A, Manz M, i wsp. Preterm prelabor rupture of membranes and outcome of very-low-birth-weight infants in the German Neonatal Network. *PLoS One.* 2015;10:e0122564.
 135. Sim WH, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, i wsp. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *J Perinat Med.* 2017;45:29–44.
 136. Wong LF, Holmgren CM, Silver RM, i wsp. Outcomes of expectantly managed pregnancies with multiple gestations and preterm premature rupture of membranes prior to 26 weeks. *Am J Obs Gynecol.* 2015;215:215.
 137. Newman DE, Paamoni-Keren O, Press F, i wsp. Neonatal outcome in preterm deliveries between 23 and 27 weeks' gestation with and without preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280:7–11.

-
138. Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Ind J Pediatr.* 2009;76:695–8.
 139. Lee HJ, Kim E-K, Kim H-S, i wsp. Chorioamnionitis, respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2011;31:166–70.
 140. te Pas AB, Lopriore E, Engbers MJ, i wsp. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia: A case-control study. *PLoS One.* 2007;2:192.
 141. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, i wsp. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med.* 2011;11:7.
 142. Tapia JL, Agost D, Alegria A, i wsp. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;82:15–20.
 143. Kim H-R, Kim JY, Yun B La, i wsp. Interstitial pneumonia pattern on day 7 chest radiograph predicts bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *BMC Pediatr.* 2017;17:125.
 144. Beeton ML, Maxwell NC, Davies PL, i wsp. Role of pulmonary infection in the development of chronic lung disease of prematurity. *Eur Respir J.* 2011;37:1424–30.
 145. Davies PL, Spiller OB, Beeton ML, i wsp. Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity. *Thorax.* 2010;65:246–51.
 146. Ekekezie II, Thibeault DW, Simon SD, i wsp. Low Levels of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases With a High Matrix Metalloproteinase-9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Are Present in Tracheal Aspirate Fluids of Infants Who Develop Chronic Lung Disease. *Pediatrics.* 2004;113:1709–14.
 147. Pryhuber GS. Postnatal Infections and Immunology Affecting Chronic Lung Disease of Prematurity. *Clin Perinatol.* 2015;42:697–718.
 148. Keszler M, Sant’Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42:781–96.
 149. Shaffer TH, Alapati D, Wolfson MR. State of the Art: Neonatal Non-invasive Respiratory Support: Physiological Implications. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:837–47.
 150. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology.* 2008;93:302–8.
 151. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory Strategies in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Sem Perinatol.* 2006;30:192–9.
 152. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, i wsp. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2008;358:700–8.
 153. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;CD001243.

-
154. Manley BJ, Roberts CT, Arnolda GRB, i wsp. A multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial, comparing nasal high flow with nasal continuous positive airway pressure as primary support for newborn infants with early respiratory distress born in Australian non-tertiary special care nurse. *BMJ Open*. 2017;7:1142–51.
 155. Zheng G, Huang XQ, Zhao HH, i wsp. The effect of the treatment with heated humidified high-flow nasal cannula on neonatal respiratory distress syndrome in China: A single-center experience. *Can Respir J*. 2017;DOI10.11.5.
 156. Wilkinson D, Andersen C, O'donnell CPF, i wsp. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;CD006405.
 157. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, i wsp. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula Versus Nasal CPAP for Respiratory Support in Neonates. *Pediatrics*. 2013;131:1482–90.
 158. Lavizzari A, Veneroni C, Colnaghi M, i wsp. Respiratory mechanics during NCPAP and HHHFNC at equal distending pressures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:315–20.
 159. Stevens TP, Blennow M, Myers EW, i wsp. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD003063.
 160. Chun J, Sung SI, Ho YH, i wsp. Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1,250 grams. *J Kor Med Sci*. 2017;32:1288–94.
 161. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, i wsp. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2011;128:1069–76.
 162. Sandri F, Plavka R, Ancora G, i wsp. Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2010;125:1402–9.
 163. Guinsburg R, de Almeida MFB, de Castro JS, i wsp. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:1005–9.
 164. Isayama T, Lee SK, Mori R, i wsp. Comparison of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Between Canada and Japan. *Pediatrics*. 2012;130:957–65.
 165. Ahola T, Fellman V, Kjellmer I, i wsp. Plasma 8-isoprostane is increased in preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalacia. *Pediatr Res*. 2004;56:88–93.
 166. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, i wsp. Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:560–2.
 167. Bocca B, Ciccarelli S, Agostino R, i wsp. Trace elements, oxidative status and antioxidant capacity as biomarkers in very low birth weight infants. *Env Res*. 2017;156:705–13.

-
168. Turgut M, Başaran O, Çekmen M, i wsp. Oxidant and antioxidant levels in preterm newborns with idiopathic hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Heal.* 2004;40:633–7.
 169. Kim ES, Kim EK, Choi CW, i wsp. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2010;157.
 170. Kalhan TG, Bateman DA, Bowker RM, i wsp. Effect of red blood cell storage time on markers of hemolysis and inflammation in transfused very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2017;82:964–9.
 171. Collard KJ. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. *World J Clin Pediatr.* 2014;3:19–29.
 172. Cunningham KE, Okolo FC, Baker R, i wsp. Red blood cell transfusion in premature infants leads to worse necrotizing enterocolitis outcomes. *J Surg Res.* 2017;213:158–65.
 173. Sellmer A, Tauris LH, Johansen A, i wsp. Necrotizing enterocolitis after red blood cell transfusion in preterm infants with patent ductus arteriosus: a case series. *Acta Paediatr.* 2012;101:570–2.
 174. Wang Y-C, Chan O-W, Chiang M-C, i wsp. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58:216–22.
 175. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, i wsp. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* 2016;315:889.
 176. Duan J, Kong X, Li Q, i wsp. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep.* 2016;6:22717.
 177. Duan J, Kong X, Li Q, i wsp. Association between Hemoglobin Levels in the First 3 Days of Life and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016;33:998–1002.
 178. Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, i wsp. Effects of Red Blood Cell Transfusions on the Risk of Developing Complications or Death: An Observational Study of a Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2016;34:88–95.
 179. Del Vecchio A, Henry E, D’Amato G, i wsp. Instituting a program to reduce the erythrocyte transfusion rate was accompanied by reductions in the incidence of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:77–9.
 180. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;CD004863.
 181. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;CD004868.

-
182. Rayjada N, Barton L, Chan LS, i wsp. Decrease in incidence of bronchopulmonary dysplasia with erythropoietin administration in preterm infants: A retrospective study. *Neonatology*. 2012;102:287–92.
 183. Jackson W, Hornik CP, Messina JA, i wsp. In-hospital outcomes of premature infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2017;37:853–6.
 184. Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants. *Sem Neonatol*. 2003;8:137–45.
 185. Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, i wsp. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1–7.
 186. Uberos J, Lardon-Fernandez M, Machado-Casas I, i wsp. Nutrition in very low birth weight infants: Impact on bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Pediatr*. 2014;68.
 187. Mohamed I, Elremaly W, Rouleau T, i wsp. Oxygen and parenteral nutrition two main oxidants for extremely preterm infants: „It all adds up”. *J Neonat Perinat Med*. 2015;8:189–97.
 188. Wadhawan R, Oh W, Perritt R, i wsp. Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2007;27:359–64.
 189. Soraisham AS, Lodha AK, Singhal N, i wsp. Neonatal outcomes following extensive cardiopulmonary resuscitation in the delivery room for infants born at less than 33 weeks gestational age. *Resuscitation*. 2014;85:238–43.
 190. Siew ML, Van Vonderen JJ, Hooper SB, i wsp. Very preterm infants failing CPAP show signs of fatigue immediately after birth. *PLoS One*. 2015;10.
 191. Guinsburg R, Fernanda M, Almeida B De, i wsp. T-piece versus self-inflating bag ventilation in preterm neonates at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;DOI10.1136.
 192. Szyld E, Aguilar A, Musante GA, i wsp. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr*. 2014;165:234–9.
 193. Thakur A, Saluja S, Modi M, i wsp. T-piece or self inflating bag for positive pressure ventilation during delivery room resuscitation: An RCT. *Resuscitation*. 2015;90:21–4.
 194. Hawkes CP, Ryan CA, Dempsey EM. Comparison of the T-piece resuscitator with other neonatal manual ventilation devices: A qualitative review. *Resuscitation*. 2012;83:797–802.
 195. Gursoy T, Hayran M, Derin H, i wsp. A clinical scoring system to predict the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol*. 2015;32:659–66.
 196. Yuksel B, Greenough A, Karani J. Prediction of Chronic Lung-Disease From the Chest Radiograph Appearance At 7 Days of Age. *Acta Paediatr*. 1993;82:944–7.
 197. Sinkin R, Cos C, Phelps D. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics*. 1990;86:728–36.
 198. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, i wsp. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by

-
- postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1715–22.
199. Onland W, Debray TP, Laughon MM, i wsp. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr*. 2013;13:207.
 200. Dorling JS, Field DJ. Value and validity of neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;93:80–2.
 201. Dorling JS. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:11–6.