



Crivceanscaia Larisa, Rusu Liuba
**LEZIUNILE PULMONARE CAUZATE DE ASOCIEREA INFECȚIEI PERINATALE ȘI
VENTILAȚIA MECANICĂ DE DURATĂ LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE**

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

SUMMARY

**PULMONARY DAMAGE CAUSED BY BOTH PERINATAL INFECTION AND LONG TERM
MECHANICAL VENTILATION ON PREMATURES**

This study, evaluated the hypothesis that chorioamnionitis promotes chronic lung disease (CLD) and interacts with other risk factors for CLD, including mechanical ventilation and neonatal infection. Study is based on 470 premature, born in IMSP IMC, in years 2016-2017, at ≤ 34 weeks gestational age. Newborns were divided into 2 groups: 1st – newborns requiring < 7 days of mechanical ventilation, and 2nd – newborns requiring > 7 days of mechanical ventilation. The results of the study revealed a decreased CLD risk associated with histological chorioamnionitis and increased risk associated with mechanical ventilation > 7 days and culture-documented sepsis. Newborns are at greatest risk for CLD when they are exposed to both chorioamnionitis and either mechanical ventilation > 7 days or neonatal infection.

REZUMAT

Acest studiu a evaluat ipoteza că corioamnionita promovează DBP și interacționează cu alți factori de risc pentru DBP, inclusiv ventilația mecanică și infecția neonatală. În studiu au fost incluși 470 copii care s-au născut la clinica IMSP IMC, în anii 2016-2017, cu termen de gestație mai mic de 34 săptămâni. Copiii au fost grupați în 2 grupe – 1 grup a inclus nou-născuții care au necesitat ventilație mecanică până la 7 zile, grupul 2 – nou-născuți care au necesitat mai mult de 7 zile de aflare la ventilație mecanică. Rezultatele studiului au arătat o asociere mai mică a DBP cu corioamnionita histologică și o corelație mai mare cu aflarea la ventilație mecanică ≥ 7 zile și cu sepsisul confirmat prin hemocultură. Copiii au un risc mai mare de DBP atunci când sunt expuși atât la corioamnionită cât și la ventilația mecanică de durată, sau sepsis neonatal. Studiul a arătat că ventilația mecanică de durată sau infecția neonatală crește riscul de DBP la copiii prematuri supraviețuitori și acești 2 factori interacționează cu infecția antenatală pentru majorarea acestui risc.

Este acceptată unanim opinia că nașterile premature, în special până la 34 s.g. se asociază cu prezența corioamnionitei [1]. Prin urmare se poate de considerat că corioamnionita poate avea caracter recidivant. Goldenberrg și lab. [2], într-o publicație dedicată corioamnionitei, ajung la concluzia că, posibil, unele femei până la graviditate au avut endometrită, care pe parcursul sarcinii a evoluat într-o formă latentă cronică de corioamnionită. Corioamnionita latentă cronică, asociată cu prematuritatea poate apărea ca rezultat al interacțiunii factorilor de mediu și caracteristicilor genetice imunomodulatorii ale mamei și fătului. Scopul următoarelor studii este de a stabili un diagnostic diferențial și de a aprecia ce-l face pe pacient receptiv la acțiunea corioamnionitei.

Studiile clinice ce demonstrează corelația dintre corioamnionită și DBP conduc la ideea că corioamnionita poate influența semnificativ asupra leziunilor pulmonare, care mai apoi vor duce la dezvoltarea DBP.

Aproximativ 20% din nou-născuții cu GFMN și GEMN pot manifesta semne de afectare pulmonară cronică la 36 săptămâni (postmenstrual) [3]. Prezența DBP este influențată atât de factori antenatali cât și postnatali [4,5]. Infecția și inflamația antenatală reduc riscul de deficit de surfactant [6,7], probabil prin explozia cortisolului fetal [6-9]. Reducerea semnelor de suferință respiratorie poate fi corelată cu reducerea riscului de DBP. Cu toate acestea, markerii infecției antenatale [10-13] sunt asociați cu risc crescut de DBP în rândul nou-născuților prematuri. Infecția neonatală, inclusiv sepsisul și pneumonia, de asemenea sunt factori de risc pentru DBP. Cauza leziunilor pulmonare atât în infecția antenatală cât și postnatală, se consideră a fi citochinele proinflamatorii [14-17]. Aceste citochine pot fi produse de către macrofage în plămâni sau căile aeriene, sau transportate în pulmoni prin intermediul circulației pulmonare.

Inițial ventilația mecanică ca factor de risc pentru DBP a fost descoperită de către Northway ș.a. [17].

Creșterea presiunii intrapulmonare și leziunile tisulare cauzate de barotraumă și toxicitatea oxigenului conduc la eliberarea mediatorilor proinflamatori care sunt asociați cu dezvoltarea DBP. Prin urmare, ventilația mecanică de asemenea poate contribui la inflamația pulmonară.

Noi am evaluat contribuția relativă a infecției ante- și postnatale și a ventilației mecanice în declanșarea DBP. În acest articol am rezumat efectele corioamnionitei, duratei de aflare la ventilație mecanică și sepsisului postnatal asupra dezvoltării DBP la nou-născuții prematuri cu greutate foarte mică și extrem de mică la naștere.

Rezultate și discuții

Analiza univariabilă a demonstrat că corioamnionita histologic este asociată cu risc scăzut de DBP,

în timp ce ventilația mecanică ≥ 7 zile împreună cu sepsisul postnatal au fost asociați cu risc crescut. Corioamnionita histologică a fost asociată cu durata între ruptura membranelor fetale și travaliu ≥ 1 h, inițierea prematură a travaliului și cultura pozitivă pentru *Ureaplasma*, la acei copii la care au fost colectate hemoculturile. Corioamnionita se depistează mai rar la primipare, la mamele care au urmat tratament de fertilizare și la cele care au fost supuse operației cezariene.

În studiul nostru au fost incluși 470 nou-născuți cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni. Dintre aceștia, 31.3% (147 nou-născuți) au avut confirmată infecția corioamniotică. Incidența corioamnionitei a scăzut nesemnificativ în anul 2017 vs 2016 (31,2% vs 31.4%).

Tabelul 1.

Incidența corioamnionitei la nou-născuții prematuri ≤ 34 s.g. născuți la IMSP IMC în perioada 2016-2017.

	2016 (191 nou-născuți)		2017 (279 nou-născuți)		Total (470 nou-născuți)	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Corioamnionita stabilită histologic	60	31.4%	87	31,2%	147	31.3%
Fără corioamnionită	131	68.6%	192	68.9%	323	68.7%
Total	100%					

Sepsisul postnatal, corioamnionita și ventilația mecanică mai mult de 7 zile se pare să poseze efect combinat asupra riscului DBP. Stratificarea populației după corioamnionită, durata de ventilare ≥ 7 zile și sepsisul postnatal au manifestat cea mai înaltă rată de DBP în rândul copiilor care au fost expuși concomitent la aceste 3 nosologii. Cel mai mare risc îl prezintă însă expunerea la 2 din acești 3 factori: durata de ventilare ≥ 7 zile și sepsisul postnatal. Corelația între corioamnionită și DBP este mai slabă în cazul sepsisului cu lipsa culturii pozitive sau cu infecție clinică suspectă. Rata cea mai mică de DBP se întâlnește la copiii cu o durată mai mică de 7 zile a ventilației mecanice sau cei care au manifestat corioamnionită, dar nu au dezvoltat sepsis postnatal.

Putem observa că din totalul copiilor care au avut corioamnionită și s-au aflat la ventilație mecanică mai mult de 7 zile, 5 copii (55%) au dezvoltat DBP, în comparație cu cei 22% care s-au aflat la ventilație mecanică mai puțin de 7 zile ($p < 0.05$). În cazul în care nou-născuții au manifestat sepsis în perioada neonatală, riscul de DBP a fost mai mare la nou-născuții care a fost asociată corioamnionita. La nou-născuții care au avut corioamnionită, dar nu au manifestat sepsis neonatal rata DBP este de 22.2% vs 33.3% la nou-născuții la care s-a stabilit sepsis neonatal în baza tabloului clinic și 44.4% în baza culturii pozitive ($p < 0.01$). Aceste rezultate susțin ipoteza că riscul DBP crește la asocierea corioamnionitei cu infecția neonatală generalizată, în special dacă este confirmată prin hemocultură. Efectul lezional asupra

pulmonilor imaturi este influențat negativ de către aflarea la ventilație mecanică de durată.

Tabelul 2.

Incidența DBP în dependență de prezența /lipsa corioamnionitei, de durata ventilației mecanice și de sepsisul neonatal

	Corioamnionita		DBP		p	
	Nr.	%	Nr.	%		
Total	147	100	9	100		
Durata de VM						
< 7 zile	10	7%	CoA+	2	22%	<0.05
			CoA-	1	11%	
≥ 7 zile	19	13%	CoA+	5	55%	
			CoA-	1	11%	
Sepsis neonatal						
Culturi pozitive	39	26,3%	4	44,4%	<0.01	
Diagnostic clinic	16	11%	3	33,3%		
Absent	92	63%	2	22,2 %		

Concluzii: În rezultatul studiului s-a ajuns la concluzia că ventilația mecanică de durată sau infecția neonatală crește riscul de DBP la copiii prematuri supraviețuitori și acești 2 factori interacționează cu infecția antenatală făcând să sporească acest risc.

Bibliografie

1. Wenstrom, K. D., Andrews, W. W., Hauth, J. C., Goldenberg, R. L., DuBard, M. B., & Cliver, S. P. (1998). Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178(3), 546–550.
2. Gonzalez, A., Sosenko, I. R. S., Chandar, J., Hummler, H., Claire, N., & Bancalari, E. (1996). Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *Journal of Pediatrics*, 128(4), 470–478.
3. Hack, M., Horbar, J. D., Malloy, M. H., Tyson, J. E., Wright, E., & Wright, L. (1991). Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics*, 87(5), 587–597.
4. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46:641-3.
5. Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. (2000). *Ann Rev Physiol*, 62:825-46.
6. Watterberg, K. L., Scott, S. M., & Naeye, R. L. (1997). Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 99(2), E61–E65.
7. Peltoniemi, O. M., Lano, A., Yliherva, A., Kari, M. A., & Hallman, M. (2016). Randomised trial of early neonatal hydrocortisone demonstrates potential undesired effects on neurodevelopment at preschool age. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*,
8. Jefferies, A. L. (2012). Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatrics & Child Health*, 17(10), 573–574.
9. Aucott, S. W., Watterberg, K. L., Shaffer, M. L., & Donohue, P. K. (2010). Early cortisol values and long-term outcomes in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 30(7), 484–488.
10. Jung, E. Y., Park, K. H., Han, B. R., Cho, S. H., Yoo, H. N., & Lee, J. (2017). Amniotic fluid infection, cytokine levels, and mortality and adverse pulmonary, intestinal, and neurologic outcomes in infants at 32 weeks' gestation or less. *Journal of Korean Medical Science*, 32(3), 480–487. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.480>
11. Matsuda T, Nakajima T, Hattori S, Hanatani K, Fukazawa Y, Kobayashi K, et al. Necrotizing funisitis: clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1402-7.
12. Watterberg, K. L., Demers, L. M., Scott, S. M., & Murphy, S. (1996). Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*, 97(2), 210–215.
13. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:825-30.
14. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity: the role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr* 2000; 159:798-802.
15. Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999; 158(1 Suppl):S18-22.
16. Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:293-6.
17. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357-68.