

ФАКТОРИ РИЗИКА МОРТАЛИТЕТА КОД ПРЕМАТУРНЕ НОВОРОЂЕНЧАДИ СА РЕСПИРАЦИОНИМ ДИСТРЕС СИНДРОМОМ ЛЕЧЕНИХ МЕХАНИЧКОМ ВЕНТИЛАЦИЈОМ

Душко ФИДАНОВСКИ, Владислав МИЛЕВ, Александар САЈКОВСКИ, Антони ХРИСТОВСКИ, Аспасија СОФИЈАНОВА, Љиљана КОЈИЋ, Мица КИМОВСКА

Одељење за интензивну терапију, Клиника за дечје болести, Клинички центар, Скопље, Македонија

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ рада је био да се утврде фактори ризика морталитета код прематурне новорођенчади са респирационим дистрес синдромом (*RDS*) лечених механичком вентилацијом. Испитано је 126 прематурне новорођенчади гестацијске старости од 31,7 недеља (31,1-32,2; 95% *CI*) и тежине на рођењу од 1684,6 грама (1578,4-1790,8; 95% *CI*), који су лечени на Одељењу за интензивну терапију Клинике за дечје болести у Скопљу, са клиничким и рендгенолошким знацима *RDS*, код којих је била потребна интубација и механичка вентилација. Синтетски или природни препарат сурфактанта је употребљен у лечењу 83 новорођенчета (65%). Евалуиране су основне одлике, исход лечења и фактори ризика морталитета код новорођенчади с овим обољењем. Од 126 лечене новорођенчади, умрло је 74 беба (58%), а морталитет је био највиши код новорођенчади тежине до 1500 *g* (76%). Метод логистичке регресије показао је да су фактори који значајно повећавају ризик од смрти тежина на рођењу до 1500 *g* ($p < 0,0001$), вентилациони индекс (V_I) $\leq 0,2$ *mm Hg* ($p = 0,008$) и тзв. синдром губитка ваздуха (*air-leak syndrome*) ($p = 0,01$). Бронхопулмонална дисплазија (*BPD*) је компликација која је у вези са преживљавањем новорођенчади ($p = 0,001$). Упркос примени савремених терапијских поступака, смртност новорођенчади оболелих од *RDS* (а самим тим и њихова потреба за интензивном терапијом) у Македонији је и даље врло висока. Предузимањем одговарајућих мера за смањење прематуритета, као и даљим развијањем Службе за неонатусну интензивну негу свакако ће се допринети смањењу смртности код новорођенчади оболеле од тешког облика *RDS*.

Кључне речи: новорођенчад, респирациони дистрес синдром, фактори ризика, морталитет

УВОД

Респирациони дистрес синдром (*RDS*) је један од најчешћих узрока респирационе инсуфицијенције и потребе за механичком вентилацијом код новорођенчади [1]. Ово обољење је такође најчешћи узрок смрти или појаве тешких компликација код прематурне новорођенчади [2, 3].

Пренатусна употреба кортикостероидних лекова и постнатусна примена различитих препарата сурфактанта довела је до смањења инциденције и тежине *RDS* и повећања процента преживљавања новорођенчади, посебно оних са веома малом (*very low body weight* – *VLBW*) и екстремно малом (*extremely low body weight* – *ELBW*) тежином на рођењу [4, 5]. Нови режими механичке вентилације (*PTV*, *PSVG*, *HFOV*) и примена вентилације азот-оксидом (*NO*) и вентилације течношћу додатно побољшавају исход лечења и редукују тешки морбидитет, бронхопулмоналну дисплазију (*BPD*) и различите облике тзв. синдрома губитка ваздуха (*air-leak sy*) код новорођенчади са *RDS* [6, 7].

За разлику од развијених земаља, у земљама у развоју нема довољно података о инциденцији *RDS*, посебно о заступљености *RDS* у укупном морбидитету и морталитету код новорођенчади. То је, највероватније, резултат неадекватног евидентирања, проблема дијагностиковања *RDS* и кратког преживљавања ове новорођенчади.

У поређењу са развијеним земљама, у земљама у развоју, упркос примени савремених начина лечења ове новорођенчади, проценат компликација и морталитета од неонатусног *RDS* је далеко већи. Прежи-

вљавање новорођенчади са *RDS* и потребом за механичком вентилацијом је од 25%, код новорођенчад са тежином мањом од 1000 *g*, до 53%, код новорођенчади са тежином већом од 2500 *g* [8]. Информације о узроцима високог морталитета новорођенчади са *RDS* у земљама у развоју су ограничене. Перинатусни фактори ризика, ограничена средства за неонатусну интензивну негу и други превентивни фактори су главни узроци неонатусног морталитета [9, 10].

Одељење за интензивну терапију Клинике за дечје болести у Скопљу је установа терцијарног типа, која је јединствени центар у Македонији за хоспитализацију и лечење тешко болесне деце и новорођенчади. Располаже са 16 места за интензивну терапију, од којих је десет намењено лечењу новорођенчади. Од 1995. године примењује се вентилација позитивним притиском (*PPV*), а од 1996. за лечење *RDS* повремено су на располагању синтетски или природни препарати сурфактанта. Године 2001. уведен је организован сервис за хитан транспорт новорођенчади којима је потребна интензивна нега, који располаже одговарајућом опремом и едукованим тимом лекара.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се одреди инциденција тешког облика *RDS* код прематурне новорођенчади, утврде основне одлике новорођенчади са *RDS*, исход лечења и фактори ризика за морталитет новорођенчади с овим обољењем.

МЕТОД РАДА

У периоду од 1996. до 2003. године, од 1.722 новорођенчета хоспитализована на Одељењу за интензивну терапију Клинике за дечје болести у Скопљу, код 693 (40,2%) је дијагностикован *RDS*. Од тога, код 210 новорођенчади са *RDS* (30,3%) биле су потребне интубација и механичка вентилација позитивним притиском, а 126 новорођенчади (код 83 новорођенчета примењен је и сурфактант; 65,8%) испуњавало је критеријуме потребне за укључивање у студију.

Испитано је 126 прематурне новорођенчади са клиничким и рендгенолошким знацима *RDS* код којих је била потребна механичка вентилација. Највећи број новорођенчади (80; 63,4%) је пренесен из два породилишта терцијарног нивоа у Скопљу, а остала су доведена из већих породилишта секундарног нивоа из других градова у земљи. Средња гестациска старост (ГС) била је $31,5 \pm 2,5$ недеља, а средња порођајна тежина (ПТ) 1663 ± 489 g.

Критеријуми за одабир испитаника за ову студију били су: прематурна новорођенчад (рођена пре 37. недеље); знаци респирационог дистреса (цијаноза, тахипнеја, диспнеја, јечење) непосредно после рађања; типичан рендгенолошки налаз за *RDS* било ког степена (по Едвардсу) [11]; потреба за интубацијом и механичком вентилацијом уз $FiO_2 > 0,4$; примењен сурфактант у прва 24 часа после рођења.

Новорођенчад са тешким урођеним манама срца, са другим урођеним аномалијама или са тешким облицима интракранијалне хеморагије – веће од II степена по Папилу (*Pappile*) [12] – била су искључена из студије.

Надгледање новорођенчади са *RDS* на Одељењу за интензивну терапију Клинике за дечје болести у Скопљу базира се на стандардним протоколима са посебним освртом на терморегулацију, оксигенотерапију овлаженим и загрејаним кисеоником, минималној манипулацији и неинвазивном кардиореспирационом мониторингу. Код све новорођенчади била је примењена механичка вентилација, лимитирана притиском и временски циклирана.

Критеријуми за ендотрахејску интубацију и механичку вентилацију били су клиничка слика респирационог дистреса и потреба за оксигенотерапијом уз $FiO_2 > 0,4$ и гасне анализе крви са вредностима $pH < 7,25$, $paCO_2 > 6$ kPa и $paO_2 < 8$ kPa. Синхронизирана интермитентна механичка вентилација позитивним притиском (*SIPPV*) била је примењена на почетку лечења код сваког новорођенчета са следећим параметрима: *F* (респирациона фреквенција) 60 респирација у минути, *PIP* (максимални инспираторни притисак) 20-25 cm H_2O , *I:E* (однос инспиријум–експиријум) 1:2, FiO_2 (фракција инспирираног кисеоника) 0,4-1, *Tinsp* (време инспиријума) 0,2-0,3 секунде. Даље промене параметара механичке вентилације биле су прављене према клиничкој слици и гасним анализама крви новорођенчади.

Код новорођенчади са клиничким и рендгенолошким знацима *RDS* код којих је била потребна механичка вентилација уз $FiO_2 > 0,4$, више од четири часа примењивао се синтетски (*Exosurf*) или природни (*Survanta*) препарат сурфактанта (највише две дозе).

Код 43 новорођенчета са *RDS* (34%) није примењен сурфактант јер препарата у датом периоду није било.

За добијање основних перинатусних података о мајкама и новорођенчади коришћене су акушерске историје, а за израду основних биохемијских и микробиолошких анализа коришћена је артеријска и капиларна крв новорођенчади.

Додатна испитивања, као што су рендгенографија плућа и ултрасонографска снимања кардиоваскуларног система и централног нервног система, урађена су према потребама лечења.

Дефиниције

Артеријско-алвеоларни однос парцијалног притиска кисеоника ($a/A O_2$), вентилациони индекс (*VI*) и други респирациони параметри (FiO_2 , *MAP* – средњи притисак дисајних путева, *PIP* и др.) бележени су приликом пријема у болницу, као и у даљем току лечења новорођенчади. Однос $a/A O_2$ израчунат је као однос вредности paO_2 (парцијалног притиска кисеоника) и AO_2 (алвеоларне концентрације кисеоника), где је AO_2 израчуната по формули: $AO_2 = FiO_2 - (paCO_2/0,8)$. Индекс вентилације је израчунат по формули: $VI = (FiO_2 \times MAP) / paO_2$ [13].

Сепса је дијагностикована на основу неспецифичних клиничко-лабораторијских знакова (хипотермије или хипертермије, дистензије абдомена, промене боје коже, потребе за јачом респирационом подршком, анемије са променом броја леукоцита и тромбоцита, пораста вредности *C*-реактивног протеина) и позитивног налаза хемокултуре. Интракранијумска хеморагија дијагностикована је на основу трансфонтанелног ехосонографског налаза на мозгу. Перзистентни артеријски (Боталијев) канал (ПАК) је утврђен на основу видљивих пулзација прекордијума, значајног шума на срцу и ехосонографског налаза на срцу. Некротички ентероколитис (НЕК) дијагностикован је на основу клиничких знакова (дистензија абдомена, повраћање) и радиолошких знакова интестиналне пнеуматозе. Плућна хеморагија је дијагностикована на основу сукрвице у ендотрахејском тубусу и рендгенолошких промена на плућима. *BPD* је дефинисана као потреба за кисеоником у узрасту од 28 дана, уз типичан рендгенолошки налаз на плућима [14].

Статистичка анализа

Клиничке одлике и пријављене компликације, у зависности од исхода лечења новорођенчади, поређене су израчунавањем релативног ризика (*RR*) и 95-процентног интервала поверљивости (95% *CI*). Одлике подгрупа новорођенчади са различитом порођајном тежином поређене су помоћу Студентовог *t*-теста за континуиране и χ^2 -теста за категоризоване податке. Маргинални и значајни фактори, утврђени униваријантним анализом, даље су евалуирани помоћу мултиваријантне (*stepwise backwards*) логистичке регресионе анализе. Сви подаци су статистички обрађени у програмском пакету *SPSS 11.0*, а за статистичку значајност узета је вредност $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказане основне одлике новорођенчади у зависности од тежине на рођењу. Заступљеност пренатусне кортикотерапије је мала (16; 12,6%). *Argar* скор у првом минуту ($4,6\pm 1,9$) и петом минуту ($5,5\pm 1,4$) је мали код све новорођенчади, са

значајно нижим вредностима код новорођенчади чија је тежина на рођењу била мања од 1500 g ($3,7\pm 1,6$ и $4,9\pm 1,2$). Када је у питању почетна тежина *RDS*, код новорођенчади са различитом тежином на рођењу нема значајне разлике. Морталитет новорођенчади са *RDS* је 58,2%; према очекивањима, највећи је код новорођенчади са тежином до 1500 g (76%), а најма-

ТАБЕЛА 1. Поређење основних одлика, тежине болести и исхода у различитим тежинским групама.
TABLE 1. Comparison of main characteristics, severity of illness and outcome in different birth weight categories.

| | | I група I group ≤1500 g (n=63) | I група I group 1501-1999 g (n=34) | I група I group ≥2000 g (n=28) | Сви Total (n=126) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| Место рођења (Скопље) Place of birth (Skopje) | (n/%) | 59/93.6* | 27/79.4 | 11/39.3 | 80/63.4 |
| Пол (мушки) Gender (male) | (n/%) | 35/55.5 | 26/26.4 | 19/67.8 | 81/63.7 |
| Антенатусна терапија стероидним лековима Antenatal therapy with steroids | (n/%) | 14/22.2 * | 2/5.8 | 0 | 16/12.6 |
| Начин порођаја (царски рез) Mode of delivery (Sectio cesarea) | (n/%) | 14/22.2 | 13/38.2 | 5/17.8 | 32/25 |
| <i>Argar</i> у првој минути Argar at first minute | ($\bar{X}\pm SD$) | 3.7 ± 1.6 | 5 ± 1.8 | 5.8 ± 1.7 **** | 4.6 ± 1.9 |
| <i>Argar</i> у петом минути Argar at fifth minute | (n/%) | 4.9 ± 1.2 | 5.8 ± 1.3 | 6.3 ± 1.5 **** | 5.5 ± 1.4 |
| Сурфактант Surfactant | (n/%) | 40/63.5 | 24/70.5 | 10/35.7 | 83/65.3 |
| <i>pH</i> на пријему Admission pH | ($\bar{X}\pm SD$) | 7.12 ± 0.1 | 7.11 ± 0.1 | 7.14 ± 0.08 | 7.12 ± 0.09 |
| <i>VI</i> на пријему (mm Hg) Admission VI (mmHg) | ($\bar{X}\pm SD$) | 0.24 ± 0.14 | 0.22 ± 0.07 | 0.24 ± 0.1 | 0.23 ± 0.09 |
| <i>FiO₂</i> на пријему Admission <i>FiO₂</i> | ($\bar{X}\pm SD$) | 0.85 ± 0.12 | 0.85 ± 0.1 | 0.86 ± 0.07 | 0.85 ± 0.1 |
| <i>a/A O₂</i> на пријему (mm Hg) Admission <i>a/A O₂</i> (mmHg) | ($\bar{X}\pm SD$) | 0.08 ± 0.03 | 0.07 ± 0.02 | 0.08 ± 0.03 | 0.08 ± 0.03 |
| <i>MAP</i> на пријему (cm H ₂ O) Admission <i>MAP</i> (cm H ₂ O) | ($\bar{X}\pm SD$) | 12.5 ± 1.8 | 12.7 ± 2.4 | 12.4 ± 2.2 | 12.5 ± 2.1 |
| Рендгенолошки тежински скор плућа на пријему Admission chest X-ray score | ($\bar{X}\pm SD$) | 3.2 ± 0.6 | 3.4 ± 0.7 | 3 ± 0.5 | 3.2 ± 0.6 |
| Сепса Sepsis | (n/%) | 26/41.2 | 17/50 | 20/71.4 | 64/50.4 |
| Синдром губитка ваздуха Air-leak syndrome | (n/%) | 11/17.4 | 9/26.4 ** | 1/3.5 | 22/17.7 |
| <i>IVH</i> (било који степен) IVH (any grade) | (n/%) | 6/9.5 | 5/14.7 | 5/17.8 | 16/12.6 |
| ПАК PDA | (n/%) | 17/27 | 5/14.7 | 4/14.2 | 28/22 |
| <i>BPD</i> | (n/%) | 12/19 *** | 2/5.8 | 2/7 | 15/12 |
| НЕК NEC | (n/%) | 6/9.5 | 1/3 | 1/3.5 | 8/6.3 |
| Плућна хеморагија Pulmonary hemorrhage | (n/%) | 9/14.5 | 3/8.8 | 2/7.1 | 14/11.1 |
| Смртност Mortality | (n/%) | 48/76 ** | 18/53 | 7/25 | 74/58.2 |

VI – вентилациони индекс, *FiO₂* – фракција инспирираног кисеоника, *a/A O₂* – артерио-алвеоларни однос парцијалног притиска кисеоника, *MAP* – средњи притисак у дисајним путевима, *IVH* – крварење у можданом коморама, ПАК – перзистентни артеријски канал, *BPD* – бронхопулмонална дисплазија, НЕК – некротички ентероколитис

VI – ventilatory index, *FiO₂* – fraction of inspired oxygen, *a/A O₂* – arterial to alveolar ratio of oxygen concentration, *MAP* – mean airway pressure, *IVH* – intraventricular hemorrhage, PDA – patent ductus arteriosus, *BPD* – bronchopulmonary dysplasia, NEC – enterocolitis necroticans

* $p < 0,05$ упоређено са другим тежинским категоријама; * $p < 0.05$ vs. other birth weight categories

** $p < 0,01$ упоређено са тежинском групом III; ** $p < 0.01$ vs. birth weight group III

*** $p = 0,05$ упоређено са тежинском групом II; *** $p = 0.05$ vs. birth weight group II

**** $p < 0,01$ упоређено са тежинском групом I; **** $p < 0.01$ vs. birth weight group I

њи код новорођенчади са тежином већом од 2000 g (25%). Нема значајне разлике у заступљености компликација у групама новорођенчади са различитом тежином на рођењу, осим за тзв. синдром губитка ваздуха, који је значајно чешћи код новорођенчади са тежином између 1501 и 2000 g (26,4%). *BPD* је значајно чешћи код новорођенчади са најмањом тежином на рођењу (19%).

У табели 2 су приказане основне одлике, почетна тежина болести и најчешће компликације код новорођенчади са *RDS* у зависности од исхода лечења. Новорођенчад која нису преживела имала су значајно мању тежину на рођењу, гестацијску старост и ниже вредности *Apgar* скорa у првом и петом минути. Индекс вентилације (*VI*) је значајно већи (тежи об-

лик плућне болести) код новорођенчади која су умрла, а почетне вредности односа *a/A O₂*, *MAP*, рендгенолошког скорa тежине и потребе за кисеоником се не разликују значајно код новорођенчади са различитим исходом лечења. Ризик од појаве сепсе и *BPD* био је значајно већи код новорођенчади која су преживела, а ризик од синдрома губитка ваздуха и плућне хеморагије код оних која су умрла.

У табели 3 су приказани резултати добијени применом метода логистичке регресије за факторе који су значајно утицали на исход лечења. Тежина на рођењу, почетне вредности *VI* и неке компликације болести су фактори ризика који су означени као значајни за исход лечења код новорођенчади са *RDS*. Тежина до 1500 g, почетни *VI* $\geq 0,2$ mm Hg, као и знаци

ТАБЕЛА 2. Поређење основних обележја и фактора ризика у односу на исход лечења (преживели–умрли) код новорођенчади са респирационим дистрес синдромом.

TABLE 2. Comparison of main characteristics and risk factors in relation to outcome (survival vs. non-survival) in neonates with respiratory distress syndrome.

| | | Преживели Survivors (n=74) | Умрли Non-survivors (n=52) | RR (95% CI) | p |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------|
| Место рођења (Скопље) Place of birth (Skopje) | (n/%) | 61/82.4 | 39/75 | 1.56 (0.6-4.06) | 0.3 |
| Пол (мушки) Gender (male) | (n/%) | 44/58.6 | 37/70 | 0.59 (0.26-1.35) | 0.17 |
| Начин порођаја (царски рез) Mode of delivery (Sectio cesarea) | (n/%) | 19/25.6 | 13/24.5 | 0.97 (0.4-2.36) | 0.9 |
| Антенатусна терапија стероидним лековима Antenatal therapy with steroids | (n/%) | 10/13.5 | 6/11.3 | 1.2 (0.37-4) | 0.7 |
| Тежина на рођењу (g) Body weight (g) | ($\bar{X} \pm SD$) | 1419 \pm 350.2 | 2003 \pm 515.2 | | <0.001 |
| Гестацијска старост (недеља) Gestational age (weeks) | ($\bar{X} \pm SD$) | 30.3 \pm 2.1 | 33 \pm 2.2 | | <0.001 |
| <i>Apgar</i> у првој минути <i>Apgar</i> at first minute | ($\bar{X} \pm SD$) | 3.9 \pm 1.6 | 5.5 \pm 1.8 | | <0.01 |
| <i>Apgar</i> у петом минути <i>Apgar</i> at fifth minute | ($\bar{X} \pm SD$) | 5.1 \pm 1.1 | 6.1 \pm 1.4 | | 0.01 |
| <i>pH</i> на пријему Admission <i>pH</i> | ($\bar{X} \pm SD$) | 7.12 \pm 0.1 | 7.12 \pm 0.09 | | 0.9 |
| <i>VI</i> на пријему (mm Hg) Admission <i>VI</i> (mm Hg) | ($\bar{X} \pm SD$) | 0.24 \pm 0.09 | 0.2 \pm 0.07 | | 0.05 |
| <i>FiO₂</i> на пријему Admission <i>FiO₂</i> | ($\bar{X} \pm SD$) | 0.87 \pm 0.1 | 0.83 \pm 0.1 | | 0.08 |
| <i>MAP</i> на пријему (cm H ₂ O) Admission <i>MAP</i> (cm H ₂ O) | ($\bar{X} \pm SD$) | 12.7 \pm 1.9 | 12.3 \pm 2.2 | | 0.3 |
| <i>a/A O₂</i> на пријему (mm Hg) Admission <i>a/A O₂</i> (mm Hg) | ($\bar{X} \pm SD$) | 0.08 \pm 0.03 | 0.08 \pm 0.03 | | 0.9 |
| Рендгенолошки скор плућа на пријему Admission chest X-ray score | ($\bar{X} \pm SD$) | 3.2 \pm 0.7 | 3.1 \pm 0.03 | | 0.5 |
| Сурфактант Surfactant | (n/%) | 45/61 | 38/71.7 | 0.57 (0.25-1.32) | 0.15 |
| Сепса Sepsis | (n/%) | 28/37.8 | 35/66 | 0.3 (0.13-0.66) | 0.001 |
| Синдром губитка ваздуха Air-leak syndrome | (n/%) | 18/24.3 | 4/7.5 | 3.86 (1.12-14.55) | 0.01 |
| <i>IVH</i> | (n/%) | 10/13.5 | 6/11.3 | 1.2 (0.37-4.03) | 0.74 |
| <i>BPD</i> | (n/%) | 5/6.8 | 10/19 | 0.3 (0.08-1.06) | 0.03 |
| ПАК PDA | (n/%) | 15/20.2 | 13/24.5 | 0.76 (0.3-1.93) | 0.5 |
| НЕК NEC | (n/%) | 6/8.1 | 2/3.7 | 0.59 (0.44-19.5) | 0.24 |
| Плућна хеморагија Pulmonary hemorrhage | (n/%) | 11/15 | 3/5.6 | 3.43 (0.83-16) | 0.05 |

ТАБЕЛА 3. Логистички регресиони модел за факторе морталитета код новорођенчади са респирационим дистрес синдромом.
TABLE 3. Logistic regression model for mortality in newborns with respiratory distress syndrome.

| Фактори Factors | B | SE | odds ratio | p | CI |
|-------------------------------------------------------------------|--------|-------|------------|---------|------------|
| Синдром губитка ваздуха Air-leak syndrome | -1.750 | 0.703 | 0.74 | 0.01 | 0.4-0.7 |
| Плућна хеморагија Pulmonary hemorrhage | -1.576 | 0.885 | 0.2 | 0.07 | 0.036-1.17 |
| Apgar скор у првој минути Apgar score at first minute | 0.854 | 0.504 | 2.35 | 0.09 | 0.87-6.31 |
| Тежина на рођењу ($\leq 1,5$ kg) Body weight (≤ 1.5 kg) | 2.448 | 0.615 | 11.5 | <0.0001 | 3.46-38.6 |
| VI ($\geq 0,2$ mm Hg) VI (≥ 0.2 mm Hg) | -1.428 | 0.538 | 0.24 | 0.008 | 0.08-0.7 |
| BPD | 3.270 | 0.970 | 26.3 | 0.001 | 3.9-175.9 |

CI – интервал поверења; SE – стандардна грешка; CI – confidence interval; SE – standard error

синдрома губитка ваздуха значајно повећавају морталитет код новорођенчади са RDS. BPD је фактор који је значајно повезан са преживљавањем новорођенчади.

ДИСКУСИЈА

Инциденција RDS који је дијагностикован на основу клиничке слике и рендгенолошког налаза на плућима код новорођенчади на Одељењу за интензивну терапију Клинике за дечје болести у Скопљу је велика (40,3%). Нема прецизних података о инциденцији прематуритета, нити о инциденцији RDS у Македонији, али, према налазима ове студије, RDS је много чешћи узрок хоспитализације на Одељењу за интензивну терапију, у односу на налазе других студија [15, 16]. Треба, свакако, узети у обзир да је дијагноза RDS постављена на основу клиничко-рендгенолошких параметара, што може бити узрок чешћег дијагностиковања овог обољења.

За велики проценат новорођенчади са RDS узрок такође може бити мала заступљеност пренатусне кортикотерапије (12,6% код свих и само 5,5% код новорођенчади са тежином на рођењу од 1501 до 1999 g). У контролисаним клиничким студијама постоје јасни докази да пренатусна примена кортикостероидних лекова смањује инциденцију RDS, као и тежину болести [17, 18].

Морталитет новорођенчади са RDS у Македонији је висок (58,2%) упркос примени савремених метода лечења, али је ипак на нивоу морталитета земаља у развоју [19, 20] и високоразвијеним земљама од пре 15-20 година [21]. Посебно висок морталитет (76%) забележен је код новорођенчади са тежином на рођењу мањом од 1500 g. Код новорођенчади ове тежине Apgar скор у првом и петом минути је значајно нижи у односу на новорођенчад са већом тежином на рођењу. Мала тежина у комбинацији са перинатусном асфиксијом је фактор ризика који може значајно да утиче на инциденцију, тежину и исход RDS [22, 23].

Мултиваријантном логистичком анализом фактора маргиналног или високог значаја униваријантне анализе новорођенчади са RDS добијен је значајан утицај на исход лечења само неких од њих. Од пери-

натусних фактора ризика само тежина на рођењу до 1500 g је фактор који значајно повећава морталитет код новорођенчади. Сасвим је разумљиво да су новорођенчад са врло малом тежином била и у најтежем почетном стању (више вредности VI), што је такође фактор који је значајно утицао на морталитет новорођенчади у нашој студији. У студијама сличним нашој тежина на рођењу мања од 1000 g, тежина болести изражена различитим показатељима оксигенације, Apgar скор, хипотензија и акутна инсуфицијенција бубрега су значајни фактори ризика за морталитет код новорођенчади са RDS [24-26].

Уско повезано са малом тежином на рођењу и почетном тежином болести је постојање тзв. синдрома губитка ваздуха (*air-leak sy*), који значајно повећава морталитет код новорођенчади у студији. Већа заступљеност синдрома губитка ваздуха (26,4%) јавља се код новорођенчади са тежином на рођењу од 1501 до 1999 g, у односу на новорођенчад са мањом или већом тежином. Доминација ове компликације код новорођенчади средњетежинске групе највероватније произлази од дужег преживљавања ове новорођенчади у поређењу са новорођенчади са мањом тежином на рођењу, док се код новорођенчади са већом тежином мања заступљеност ове компликације и очекује. Синдром губитка ваздуха је једна од најчешћих компликација код прематурне новорођенчади са RDS код којих је била потребна IPPV [26] и један је од најчешћих узрока смрти, посебно код новорођенчади гестацијске старости до 30 недеља [27]. Заступљеност синдрома губитка ваздуха код новорођенчади у нашој студији је висока (17,7%), на нивоу је оног у студијама у којима сурфактант није био примењен [16], односно у студијама рађеним када он још није био доступан за рутинску употребу [6, 28]. Један од доказаних главних ефеката лечења сурфактантом је значајна редукција синдрома губитка ваздуха код лечене новорођенчади са RDS [29]. У нашој студији број новорођенчади лечене сурфактантом је мали (око 60%), посебно новорођенчади са већом малом тежином на рођењу, која су највише подложна ризику за појаву ове компликације. Слаба заступљеност терапије сурфактантом у нашој популацији новорођенчади може да буде један од разлога за велику заступљеност синдрома губитка ваздуха.

Од осталих компликација само *BPD* има значајан утицај на морталитет код новорођенчади. *BPD* је значајно повезан са повећањем стопе преживљавања новорођенчади са *RDS*. Ипак, код новорођенчади са *BPD* је много мањи ризик од леталног исхода у односу на новорођенчад са другим компликацијама. Познато је да тежи облици *BPD* значајно повећавају морталитет код новорођенчади са *RDS* [30]. Такође, постоје јасни докази да је продужавање преживљавања код новорођенчади веома мале тежине на рођењу у вези са повећањем инциденције *BPD* [31, 32]. У нашој студији повезаност *BPD* са смањењем морталитета објашњава се већим ризиком за појаву *BPD* код новорођенчади која су дуже живела и била дуже изложена интензивној терапији.

ЗАКЉУЧАК

Упркос примени савремених метода интензивне терапије, морталитет код новорођенчади са *RDS* у Македонији и даље је на високом нивоу, али се не разликује значајно од стопе морталитета у другим земљама у развоју. Побољшање перинатусне неге и смањење перинатусних фактора ризика, пренатусно повећање примене кортикостероидних лекова, као и постнатусно повећање примене сурфактанта довели би до даљег побољшања исхода неонатусног *RDS* код нас.

ЛИТЕРАТУРА

- Maiya PP, Vishwanath D, Hegde S, et al. Mechanical ventilation on newborns: experience from level II NICU. *Indian Pediatr* 1995; 32(12):1275-8.
- Perelman RH, Palta M, Kirby R, Farrell PM. Discordance between male and female deaths due to the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1986; 78(2):238-44.
- Guyer M, Martin JA, Mac Dorman MF, Anderson RN, Strobino DM. Annual summary of vital statistics – 1996. *Pediatrics* 1997; 100(6):905-18.
- Modanlou HD, Beharyy K, Padilla G, Iriye B. Combined effects of antenatal corticosteroids and surfactant supplementation on the outcome of very low birth weight infants. *J Perinatol* 1996; 16(6):422-8.
- Malloy MH, Freeman DH. Respiratory distress syndrome mortality in the United States, 1987 to 1995. *J Perinatol* 2000; 20(7):414-20.
- Greenough A. Respiratory support techniques for prematurely born infants: new advances and perspectives. *Acta Paediatr Taiwan* 2001; 42(4):201-6.
- Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48(3):279-86.
- Nangia S, Sali A, Dutta AK, et al. Neonatal mechanical ventilation – experience at level II care centre. *Indian J Pediatr* 1988; 65(2):291-6.
- Mlay GS, Mawi KP. Respiratory distress syndrome among neonates admitted at Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 2000; 46(5):303-7.
- Malaysian Very Low Birth Weight Study Group. A national study of risk factors associated with mortality in very low birthweight infants in the Malaysian neonatal intensive care unit. *J Pediatr Child Health* 1997; 33(1):18-25.
- Edwards KD, Saskia V, Hilton W, Merritt TA. Respiratory distress syndrome treated with human surfactant: radiographic findings. *Radiology* 1985; 157:329-34.
- Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B. Incidence and evolution of subependymal hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 grams. *J Pediatrics* 1978; 92:529-34.
- Konishi M, Chida S, Shimada S, Kasai T. Surfactant replacement therapy in premature babies with RDS: factors affecting the response to surfactant and comparison of outcome from 1982-86 and 1987-91. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34(6):617-30.
- Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* 1990; 65:1076-81.
- Luerti M, Parazzini F, Agarossi A, Bianchi C, Rocchetti M, Bevilacqua G. Risk factors for respiratory distress syndrome in the newborn. A multicenter Italian survey. Study group for lung maturity of the Italian Society of Perinatal Medicine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72(5):359-64.
- Bhutta Z, Yusuf K, Iqtidar A. Is management of neonatal respiratory distress syndrome feasible in developing countries? Experience from Karachi (Pakistan). *Paediatric Pulmonology* 1999; 27:305-11.
- Menaguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, et al. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality. *Sao Paulo Med J* 2003; 121(2):45-52.
- Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(4):401-10.
- Riyas PK, Vijayakumar KM, Kulkarni ML. Neonatal mechanical ventilation. *Indian J Pediatr* 2003; 70(7):537-40.
- Mlay GS, Mawi KP. Respiratory distress syndrome among neonates admitted at Muhimbili Medical Centre, Dar Es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 2000; 46(5):303-7.
- Greenough A, Robertson NR. Morbidity and survival in neonates ventilated for the respiratory distress syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6468):597-600.
- Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Danci C. Epidemiology of neonatal respiratory disorders. A multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Biol Neonate* 1998; 74(1):7-15.
- Dawodu A, Varady E, Verhase M, al-Gazali LI. Neonatal audit in the United Arab Emirates: a country with rapidly developing economy. *East Mediterr Health J* 2000; 6(1):55-64.
- Maier RF, Rey M, Metzke BC, Obladen M. Comparison of mortality risk: a score for very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(3):F146-50.
- Chye JK, Lim CT. Very low birth weight infants-mortality and predictive risk factors. *Singapore Med J* 1999; 40(9):565-70.
- Krishnan L, Francis PP, D'Souza NA, Bhaskaranand N. Assisted ventilation in neonates: the Manipal experience. *Indian J Pediatr* 1994; 61(4):379-86.
- Sly PD, Drew JH. Airleak in the neonatal respiratory distress syndrome. *Anaesth Intensive Care* 1984; 12(1):41-5.
- Kishan J, Valdez ME, Mir NA, Elzouki AY. Mechanical ventilation in newborn infants. *Afr J Med Sci* 1988; 17(2):83-8.
- Halliday HL. Surfactant replacement therapy. *Pediatric Pulmonology* 1995; 11:96-7.
- Farstad T, Bratlid D. Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. *Acta Paediatr* 1994; 83:19-24.
- Young TE, Kruyer LS, Marshall DD, Bose CL. Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with comparisons with 1984. *Pediatrics* 1999; 104(2): e17.
- Tapia JL, Sanchez I, Lara X, Aguayo G. Incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61(3):130-3.

MORTALITY RISK FACTORS IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME TREATED BY MECHANICAL VENTILATION

Duško FIDANOVSKI, Vladislav MILEV, Aleksandar SAJKOVSKI, Antoni HRISTOVSKI,
Aspasija SOFIJANOVA, Ljiljana KOJIĆ, Mica KIMOVSKA

Intensive Care Unit, University Children's Hospital, Clinical Centre, Skopje, FYR Macedonia

INTRODUCTION

Respiratory distress syndrome (RDS) is the most common cause of respiratory failure and requirement for mechanical ventilation (MV) of newborns. RDS is also common cause of mortality and severe morbidity in premature infants. In developing countries, despite facilities for respiratory care of newborn infants, RDS mortality rate and percentage of complications still remain high in comparison to the developed countries. Survival rates of RDS infants requiring MV ranged from 25% in those newborns with birth weight <1000 grams up to 53% in those with birth weight >2500 grams. There have been limited data about causes of high mortality rate in infants with RDS from developing countries.

AIM

The objectives of the study were to determine (I) the incidence of severe RDS at Pediatric Intensive Care Unit (PICU), University Children's Hospital Skopje (UCHS) and main characteristics of infants with RDS, as well as (II) the survival rate and mortality risk factors of these infants.

MATERIAL AND METHODS

The study included 126 premature infants with clinical and radiological signs of RDS requiring mechanical ventilation who were admitted to PICU, UCHS between January 1996 and December 2003. The mean gestational age (GA) of the infants was 31.5 ± 2.5 weeks, and the mean birth weight (BW) was 1663 ± 489 grams. The management of newborns with RDS at PICU, UCHS, follows the standard protocol, with emphasis on minimal manipulation, maintenance of thermoneutral environment, administration of humidified oxygen and non-invasive cardiorespiratory monitoring. Pressure-limited time-cycled mechanical ventilation with pediatric/neonatal ventilators was performed in all infants. In those newborn infants with clinical and radiological signs of RDS and need for MV with $FiO_2 > 0.4$, synthetic (Exosurf) or natural (Survanta) surfactants were administered. Out of all newborns, 43 infants (34%) were not treated with surfactant, because it was not available at that time.

RESULTS

In the period 1996-2003, out of 1722 consecutive admissions to PICU, 693 hospitalized infants had neonatal RDS (40.2%). A total of 210 (30.3%) infants with RDS required intubation and PPV, and 126 met the inclusion criteria for this study. Surfac-

tant replacement therapy (up to two doses) was given to 83 (65.8%) infants. Most of neonates (80 or 63.4%) were born at two maternity hospitals in Skopje, and others were transferred from regional maternity hospitals in Macedonia. The relation between perinatal characteristics, disease severity and outcome was illustrated in Table 2. There was higher risk of mortality in infants with lower birth weight, lower Apgar score (minutes 1 and 5), and shorter gestational age. Expected admission values of VI as well as other parameters of illness severity were not significantly associated with higher risk of mortality. The newborns with air-leak sy (any form) and pulmonary hemorrhage had significantly higher risk of dying, while the risk of mortality was significantly lower in infants with sepsis and BPD as complications in studied cohort. The findings of logistic regression analysis for mortality risk factors were presented in Table 3. The minimal model identified a number of factors as independently associated with significantly higher risk of mortality. Infant birth weight ≤ 1500 grams, admission VI ≥ 0.2 mmHg and air leak sy (any form) as complication significantly increased the risk of dying in infants with RDS. BPD was significantly associated with survival in studied cohort.

CONCLUSION

In spite of the implementation of high technology in Neonatal Intensive Care in our country, the mortality rate of the infants with RDS is high, but is not different from that in developing countries. The improvement of perinatal care and diminution of risk factors, common use of surfactant as well as antenatal steroids could most probably result in better outcome of neonatal RDS.

Key words: newborn infants, respiratory distress syndrome, risk factors, mortality

Duško FIDANOVSKI
Klinika za dečje bolesti
Odeljenje za intenzivnu terapiju
Klinički centar Skopje
Vodnjanska 17, 1000 Skopje
Makedonija
Tel: (389) 2 3147 720; (389) 2 3147 824
Faks: (389) 2 3129 027
E-mail: dfidan@freeemail.org.mk