

Anexa nr. 2 la H.S. nr. 160/17740/26.07.2023

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul XII – Obstetrică și Ginecologie

CIOBOATĂ DANIELA-MARIANA



TEZĂ DE DOCTORAT

**STUDIU COMPARATIV PRIVIND PROGNOSTICUL NOU-
NĂSCUȚILOR LA TERMEN ȘI PREMaturi VENTILAȚI MECANIC.**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. HABIL. BOIA MĂRIOARA

Timișoara

2024

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

LISTA ABREVIERILOR ȘI SIMBOLURILOR

LISTA FIGURILOR

LISTA TABELELOR

DEDICAȚIE

MULȚUMIRI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. TULBURĂRI RESPIRATORII LA NOU-NĂSCUȚI

1.1. CONTEXTE

1.2. ETIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR RESPIRATORII FRECVENTE LA NOU-NĂSCUȚI

1.2.1. Tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTN)

1.2.2. Sindromul de detresă respiratorie (SDR)

1.2.3. Sindromul aspirației de meconiu (MAS)

1.2.4. Pneumonie congenitală

1.2.5. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN)

1.2.6. Sindromul scurgerilor de aer

CAPITOLUL 2. VENTILAȚIA MECANICĂ ÎN PERIOADA NEONATALĂ

2.1. OXIGENOTERAPIA LA NOU-NĂSCUȚI

2.2. MECANISMUL VENTILAȚIEI MECANICE NEONATALE

2.2.1. Inspirație și expirarea

2.2.2. compliantă și rezistență

2.2.3. Constanta de timp

2.2.4. Ventilarea și perfuzia

2.2.5. Oxigenarea în timpul ventilației asistate

2.3. STRATEGII DE PROTECȚIE A VENTILAȚIEI UTILIZATE PENTRU MINIMIZAREA INCIDENȚEI

COMPLICAȚIILOR ASOCIATE.

CAPITOLUL 3. COMPLICAȚII ASOCIATE VENTILAȚIEI MECANICE ÎN PERIOADA NEONATALĂ

3.1. VENTILAȚIA MECANICĂ ȘI RISCUL DE LEZIUNI CEREBRALE

3.1.1. Tehnici neonatale de monitorizare a fluxului sanguin cerebral

3.1.2. Mecanisme potențiale ale leziunilor cerebrale în ventilația mecanică

3.2. RETINOPATIA DE PREMATURITATE (ROP)

3.2.1. Introducere

3.2.2. Factorii implicați în fiziopatologia ROP

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 4. EFECTUL PRESIUNII NAZALE CONTINUE POZITIVE LA NIVELUL CĂILOR RESPIRATORII ASUPRA RETINOPATIEI DE PREMATURITATE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE: O ANALIZĂ COMPARATIVĂ CU VENTILAȚIE MECANICĂ ȘI TERAPIE CU CANULĂ NAZALĂ CU DEBIT ÎNALT

4.1 INTRODUCERE

4.2. MATERIAL ȘI METODE

4.2.1 Analiza statistică

4.3. REZULTATE

4.3.1. Analiza univariată

4.3.2. Analiza variabilelor multiple

4.4 DISCUȚII

4.5. CONCLUZII

CAPITOLUL 5. PREZICEREA INCIDENȚEI RETINOPATIEI DE PREMATURITATE UTILIZÂND NIVELURILE PLASMATICE ALE FACTORULUI DE CREȘTERE ASEMĂNĂTOR INSULINEI 1 (IGF1), FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ-ALFA (TNF-ALFA) ȘI PARAMETRILOR NEONATALI

5.1. INTRODUCERE

5.2. MATERIALE ȘI METODE

5.2.1. Analiza statistică

5.3. REZULTATE

5.3.1. ROPvs. Non-ROP

5.3.2. Analiza pe clase ROP

5.3.3. Factori de risc

5.4. DISCUȚII

5.7. CONCLUZII

CAPITOLUL 6. VALOAREA PREDICTIVĂ A RAPORTULUI NEUTROFILE-MONOCITE, RAPORTUL LIMFOCITE-MONOCITE, PROTEINA C REACTIVĂ, PROCALCITONINA ȘI FACTORUL DE NECROZĂ TUMORALĂ ALFA PENTRU COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII VENTILAȚI MECANIC CU VÂRSTA DE GESTAȚIE PESTE 35 DE SĂPTĂMÂNI DE GESTAȚIE

6.1. INTRODUCERE

6.2. MATERIALE ȘI METODE

6.2.1. Analiza statistică

6.3 REZULTATE

6.4. DISCUȚII

6.5. CONCLUZII

CAHPTER 7. CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE

7.1. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

7.2. LIMITĂRILE STUDIULUI ȘI PERSPECTIVELE VIITOARE

BIBLIOGRAFIE

ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO

STUDIUL 1: EFECTUL PRESIUNII NAZALE CONTINUE POZITIVE LA NIVELUL CĂILOR RESPIRATORII ASUPRA RETINOPATIEI DE PREMATURITATE LA NOU-NĂSCUȚII PREMaturi: O ANALIZĂ COMPARATIVĂ CU VENTILAȚIE MECANICĂ ȘI TERAPIE CU CANULĂ NAZALĂ CU DEBIT MARE

CONTEXT

Introducerea ventilației mecanice în managementul afecțiunilor respiratorii neonatale a reprezentat un progres remarcabil în domeniul neonatologiei, îmbunătățind semnificativ șansele de supraviețuire în rândul nou-născuților. Cu toate acestea, este esențial să recunoaștem că ventilația mecanică poate genera leziuni cerebrale printr-un proces inflamator local, atribuit în primul rând instabilității hemodinamice care duce la complicații neurologice, pulmonare și oftalmologice. Aceste complicații subliniază necesitatea unei monitorizări atente și o îngrijire riguroasă atunci când se utilizează ventilația mecanică.

Legătura dintre utilizarea ventilației mecanice și riscul asociat cu apariția retinopatie de prematuritate (ROP) este bine documentată în literatura de specialitate. Conform acesteia utilizarea presiunii nazale continue pozitivă a căilor respiratorii (nCPAP) poate reduce acest risc. Cu toate acestea, există date limitate disponibile privind corelația dintre nCPAP și ROP. Unele rapoarte au indicat că nu există nici-o diferență semnificativă în ceea ce privește riscul asocierii ROP, nCPAP și canulei nazale cu debit înalt (HFNC). Literatura de specialitate existentă nu specifică fără echivoc care metodă de ventilație prezintă cel mai mare risc pentru dezvoltarea ROP. Prin urmare, pentru a evalua cel mai bun raport beneficiu-risc, clinicienii au nevoie de o înțelegere mai clară a riscurilor asociate fiecărei intervenții, inclusiv a impactului acestora asupra ROP.

Acest studiu își propune să investigheze relația dintre apariția ROP și diferitele moduri de suport respirator utilizate la nou-născuții prematuri, respectiv ventilația mecanică invazivă, nCCAP și HFNC. Pentru a realiza acest lucru, a fost efectuat un studiu controlat non-randomizat care a implicat un grup fără ventilație și trei grupuri de intervenție: MV, nCPAP și HFNC. Inițial, statistic s-a efectuat o regresie logistică univariată, urmată de regresie logistică multivariată pentru a lua în considerare toate covariabilele posibile din setul de date.

REZULTATE

Acest studiu urmărește incidența retinopatiei de prematuritate asociată cu diferite moduri de suport respirator la nou-născuții prematuri. Alți factori care pot fi asociați cu etiologia

retinopatiei de prematuritate au fost, de asemenea, studiate împreună cu ventilația mecanică, inclusiv sexul, vârsta gestațională, greutatea la naștere, scorul APGAR la 1 și 5 minute, numărul de transfuzii efectuate în timpul perioadei de studiu și parametrii hematologici.

Studiul arată că, în urma analizei univariate, vârsta gestațională mai mare, greutatea la naștere, scorurile Apgar la 1 și 5 minute și hemoglobina (Hb), hematocritul (HCT) și nivelurile de celule roșii din sânge sunt legate de un risc redus de retinopatie de prematuritate. În schimb, sexul masculin, transfuziile și terapia nazală cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii sunt asociate cu un risc crescut.

În analiza multivariată, numai greutatea la naștere a rămas ca factor protector și nCPAP ca factor de risc, în timp ce ventilația mecanică și canula nazală cu debit înalt nu au arătat asocieri semnificative cu ROP.

Ventilația mecanică invazivă, un factor de risc cunoscut pentru ROP, nu a fost asociat semnificativ cu aceasta în urma analizei univariate, prezentând un odd ratio (OR) de 1,942 (CI 95%, 0,948-3,978; P=0,07). Rezultatele sugerează că un eșantion mai mare ar putea dezvălui o asociere semnificativă. HFNC, de asemenea, nu a arătat nicio relație semnificativă cu ROP, având un OR de 1,314 (95% CI, 0,524-3,297; P=0,560).

Tabel 1. Rezultatele analizei de regresie logistică binară multivariată care arată asocierile dintre diferite intervenții sau diverși factori și ROP

Caracteristici	AOR (95% CI)	P value
Sex, masculin/feminin	2.646 (0.955–7.326)	0.061
Vârsta de gestație	1.169 (0.874–1.564)	0.293
Greutatea la naștere	0.998 (0.996–0.999)	<0.05
Scorul APGAR la un 1 min	0.775 (0.500–1.201)	0.254
Scorul APGAR la 5 min	0.782 (0.398–1.537)	0.476
Hb în prima zi de viață	0.764 (0.373–1.565)	0.462
HCT în prima zi de viață	1.017 (0.776–1.333)	0.901
RBC în prima zi de viață	1.810 (0.354–9.264)	0.476
Transfuzii da/nu	2.413 (0.874–6.667)	0.089
Terapia nCPAP da/nu	7.264 (2.622–20.120)	<0.001

Analiza multivariată a identificat nCPAP, cu un raport al odds ratio ajustate (AOR) de 7,264 (95% CI, 2,622-20,120; $P < 0,001$), ca unic factor de risc, în ciuda recunoașterii sale scăzute în studiile anterioare. Unele studii sugerează chiar că nCPAP reduce patologiile retiniene. Riscul ROP ridicat indicat de creșterea de 7 ori datorată nCCAP corespunde unui interval de încredere larg, datorită dimensiunii relativ mici a eșantionului (tabelul 1).

Descoperirile studiului oferă o perspectivă nouă asupra relației dintre ventilație și ROP. În timp ce literatura asociază în mod obișnuit ventilația mecanică invazivă și HFNC cu ROP, studiul evidențiază că nCPAP are cea mai puternică corelație cu incidența ROP. Acest rezultat este neașteptat, având în vedere o revizuire sistematică recentă în care meta-analiza a trei studii nu a găsit nicio diferență semnificativă dintre ROP și nCPAP și HFNC.

CONCLUZII

După efectuarea unei analize de regresie multivariată, sa constatat că numai greutatea la naștere și terapia nCPAP au fost asociate semnificativ cu ROP. Rezultatele au arătat că greutatea mai mare la naștere a fost slab protectoare împotriva ROP, în timp ce terapia nCPAP a fost identificată ca un factor de risc puternic pentru ROP. În plus, s-a observat că ventilația mecanică și HFNC nu au fost asociate cu un risc crescut de ROP.

STUDIUL 2. PREDICȚIA RISCULUI DE RETINOPATIEI DE PREMATURITATE UTILIZÂND NIVELURILE PLASMATICE ALE FACTORULUI DE CREȘTERE ASEMĂNĂTOR INSULINEI 1 (IGF1), FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ-ALFA (TNF-ALFA) ȘI PARAMETRILOR NEONATALI

CONTEXT

Retinopatia de prematuritate (ROP) este o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, provocând cecitate infantilă, în special la nou-născuții prematuri. Afecțiunea este complexă și implică factori genetici, metabolici și de mediu. Utilizarea oxigenoterapiei și a suportului respirator este crucială în procesul etiopatologic. Creșterea incidenței ROP a condus la studii cu rolul de a descoperii indicatori predictivi timpurii ai afecțiunii.

Factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF1) și factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-alfa) sunt indicatori importanți în dezvoltarea ROP datorită rolului lor în angiogeneză și inflamație. Înțelegerea corelației dintre IGF1, TNF-alfa, debutul și progresia ROP ar putea revoluționa strategiile de management și tratament. Alți markeri biologici, cum ar fi lactat dehidrogenaza (LDH), creatinfosfokinaza (CPK) și glicemia, sugerează, prezența tulburărilor metabolice la nou-născuții prematuri și rol etiopatogenic al acestora. Studiul își propune să stabilească o corelație între nivelurile IGF1 și TNF-alfa și riscul ROP la prematuri cu sindrom de detresă respiratorie care sunt tratați cu diferite moduri de suport respirator.

REZULTATE

Acest studiu are drept scop identificarea unor parametri de laborator și a markerilor biologici care ar putea fi corelați cu diferite grade de severitate ale retinopatiei de prematuritate (ROP), aruncând o lumină asupra factorilor care pot influența progresia și riscul acesteia. Rezultatele privind nivelurile de lactat dehidrogenază (LDH), glucoză, TNF-alfa și IGF1 ne îmbunătățesc înțelegerea dezvoltării ROP.

În special, nivelurile LDH, între zilele 7-10 după naștere, au fost semnificativ mai mari la nou-născuții cu ROP, în special la cei cu ROP de gradul III, marcând LDH-ul ca marker al stresului și deteriorării celulare.

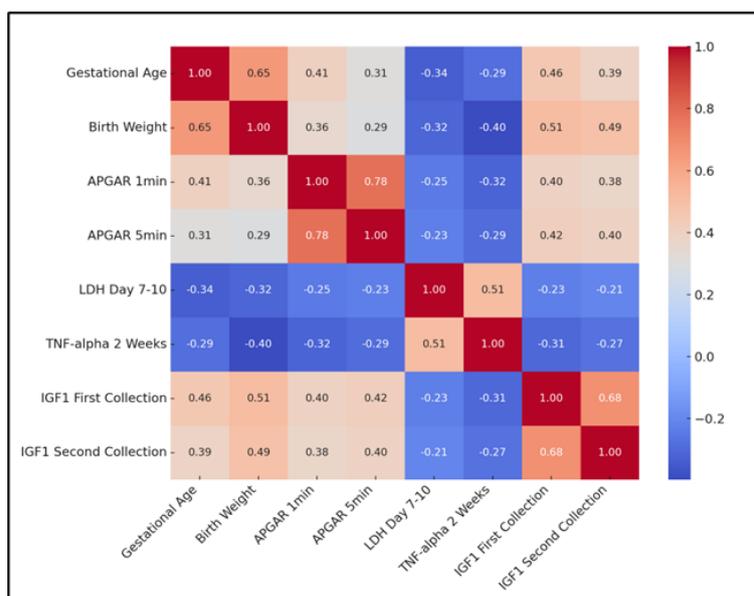
Analiza asupra nivelurilor serice ale TNF-alfa recoltate în prima zi de viață și la două săptămâni, a relevat valori mai ridicate în grupul cu ROP, subliniind rolul inflamației în patogeniza retinopatiei de prematuritate. Analiza IGF1 a evidențiat valori constant mai scăzute la nou-născuții cu retinopatie de prematuritate, subliniind rolul său protector împotriva bolii. Acest lucru subliniază importanța IGF1 în dezvoltarea vasculară și creșterea neonatală,

sugerând că niveluri crescute de IGF1 ar putea ajuta la prevenirea sau reducerea severității ROP. Studiul subliniază valoarea predictivă a nivelurilor IGF1 și TNF-alfa în dezvoltarea retinopatiei de prematuritate.

Datele statistice au arătat valori serice semnificativ mai scăzute ale IGF1 în grupul de studiu cu ROP (61,4 ng/ml pentru grupul cu orice grad de ROP vs. 91,6 ng/ml pentru grupul fără ROP), în concordanță cu literatura de specialitate care leagă valorile serice scăzute ale IGF1 cu formele severe de ROP. Aceste constatări sunt relevante din punct de vedere clinic pentru îmbunătățirea evaluării riscurilor și a strategiilor de intervenție timpurie în cazul nou-născuții prematuri cu risc.

Mai mult, asocierea puternică dintre valorile TNF-alfa și severitatea ROP indică rolul crucial al inflamației, sugerând potențiale intervenții terapeutice pentru reducerea acesteia. Nivelurile factorului de creștere asemănător insulinei 1 (IGF1) la două intervale au fost protectoare împotriva ROP, cu coeficienți beta de 0,37 ($p = 0,0032$) și 0,32 ($p = 0,0028$), indicând un risc ROP redus la valori serice mai mari ale IGF1. Analizele de sensibilitate și specificitate arată că TNF-alfa și IGF1 sunt biomarkeri predictivi eficienți pentru ROP la nou-născuții prematuri, fiecare cu o AUC (zona de sub curbă) de 0,616. Pragurile optime au fost de 24,9 pg/ml pentru TNF-alfa și 31,1 ng/ml pentru IGF1, ambii markeri demonstrând sensibilitate ridicată (88,2%), dar specificitate mai mică (63,7%) în identificarea ROP (figura 1).

Figura 1. Matrice de corelație



CONCLUZII

Studiul a constatat corelații semnificative între vârsta gestațională mai scăzută, nivelurile ridicate de lactat dehidrogenază (LDH), nivelurile ridicate de TNF-alfa și un risc crescut de a dezvolta ROP. În schimb, nivelurile ridicate de IGF1 au fost asociate cu un risc redus, în timp ce nivelurile ridicate de TNF-alfa au fost legate de un risc mai mare. Studiul a evidențiat potențialul biomarkerilor precum IGF1 și TNF-alfa de a servi drept indicatori predictivi pentru ROP, oferind oportunități de intervenție timpurie și strategii îmbunătățite de gestionare în îngrijirea neonatală.

STUDIUL 3. VALOAREA PREDICTIVĂ A RAPORTULUI NEUTROFILE-MONOCITE, RAPORTUL LIMFOCITE-MONOCITE, PROTEINA C REACTIVĂ, PROCALCITONINA ȘI FACTORUL DE NECROZĂ TUMORALĂ ALFA PENTRU COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII VENTILAȚI MECANIC NĂSCUȚI DUPĂ 35 DE SĂPTĂMÂNI DE GESTAȚIE

CONTEXT

Ventilația mecanică este importantă în neonatologie, oferind suport respirator esențial nou-născuților cu tulburări ale funcției pulmonare. Deși este necesară, această intervenție uneori este asociată cu complicații datorate pe de-o parte naturii delicate a sistemului respirator imatur al al nou-născutului și pe de altă parte riscurilor asociate cu ventilația mecanică în sine. Deși ventilația mecanică a revoluționat tratamentul nou-născuților în stare critică, nu este lipsită de provocări și riscuri, în special în ceea ce privește complicațiile neurologice.

Nou-născuții pot prezenta probleme neurologice, cum ar fi encefalopatia hipoxică-iscemică, hemoragia intraventriculară și leucomalacia periventriculară, cu un impact semnificativ asupra prognosticului neurodezvoltării pe termen lung. Fiziopatologia acestor complicații implică mecanisme multiple, inclusiv toxicitatea oxigenului, efectele mecanice directe și inflamația sistemică. Este esențial capersonalul din domeniul medical să identifice nou-născuții cu risc crescut de afecțiuni și complicații neurologice pentru a dezvolta metode terapeutice specifice cu rol în a reduce acest risc.

În acest context, utilizarea raportului neutrofile-monocite (RMN), raportului limfocite-monocite (LMR) și biomarkerii inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă (CRP), procalcitonina și factorul de necroză tumorală alfa pot constitui metode potențiale pentru identificarea precoce a nou-născuților cu risc. Acești markeri oferă informații despre starea inflamatorie a nou-născutului și răspunsul imun.

REZULTATE

Acest studiu pune în lumină relația complexă dintre răspunsurile fiziologice neonatale la stres și infecție și potențialul markerilor inflamatori de a prezice complicațiile neurologice la nou-născuții ventilați mecanic.

Deși măsurătorile inițiale de 24 de ore nu au arătat rezultate semnificative statistic pentru toți parametrii, au existat indicii că niveluri ridicate ale CRP și procalcitoninei la nou-născuții se asociază și cu complicații neurologice. Deși aceste tendințe nu au atins

semnificația statistică convențională, ele sugerează un răspuns inflamator subiacent care poate fi mai pronunțat la nou-născuții cu risc, așa cum se observă la pacienții adulți.

În ceea ce privește recoltările markerilor inflamatori la 72 de ore de viață, s-a observat că valorile CRP, procalcitoninei și a numărului de leucocite au atins o semnificație statistică, indicând un răspuns inflamator mai pronunțat. Acest lucru sugerează că acești markeri ar putea indica complicații neurologice dincolo de primele câteva ore de viață, permițând intervenția predictivă.

Constatările semnificative privind raportul neutrofile-monocite (NMR) și raportul limfocite-monocite (LMR) susțin includerea lor în utilizarea de rutină în cazul no-născuților. În special, un NRM a prezentat un risc relativ de 2,16, indicând că nou-născuții cu valori ale raportului NMR ridicate au fost de două ori mai susceptibili de a dezvolta complicații neurologice. Această asociere a avut un interval de încredere de 95% de 1,18 până la 4,09 și o valoare p de 0,022, subliniind ca raportul NMR poate fi utilizat ca un marker predictiv al complicațiilor neurologice. În mod similar, un raport LMR crescut a arătat un risc relativ de 1,94, indicând că la nou-născuții cu valori crescute ale raportului LMR au fost de două ori mai susceptibil de a dezvolta complicații neurologice (valoarea p = 0,008).

TNF-alfa a apărut ca un indicator fiabil al complicațiilor neurologice în perioada neonatală timpurie. După finalizarea tuturor analizelor, TNF-alfa a prezentat cel mai substanțial raport de risc de 3,32, indicând faptul că nou-născuții cu niveluri TNF-alfa peste limita optimă au fost de peste trei ori mai susceptibili de a dezvolta complicații neurologice, cu un interval de încredere de 95% de 2,06 până la 6,39 și o valoare p extrem de semnificativă mai mică de 0,001 (tabelul 2).

Tabelul 2. Analiza de regresie pentru dezvoltarea complicațiilor neurologice

Factors above the best cutoff	Hazard Ratio	95% CI	P-value
CRP	1.41	1.06–4.81	0.030
Procalcitonin	1.30	0.94–3.17	0.093
NMR	2.16	1.18–4.09	0.022
LMR	1.94	1.32–4.26	0.008
TNF-alpha	3.32	2.06–6.39	<0.001

Acești biomarkeri ar putea fi utilizați în timp real pentru a ghida deciziile clinice pentru monitorizarea și gestionarea nou-născuților cu risc de complicații neurologice. Scopul este de a îmbunătăți prognosticul nou-născuților ventilați mecanic.

CONCLUZII

Acest studiu indică faptul că TNF-alfa și raportul neutrofile-monocite pot prezice în mod eficient complicațiile neurologice la nou-născuții ventilați mecanic. Atunci când sunt evaluați în primele 72 de ore după naștere, acești markeri sunt cruciali pentru identificarea timpurie a nou-născuților cu risc crescut. Utilizarea lor comună și accesibilitatea în practicile clinice le fac utile pentru aplicarea pe scară largă.

Încorporarea acestor biomarkeri în evaluările periodice poate îmbunătăți strategiile de terapeutice, prevenind sau atenuând complicațiile neurologice. Această abordare proactivă reflectă o schimbare către medicina personalizată în îngrijirea neonatală, unde intervențiile adaptate bazate pe profilurile individuale ale biomarkerilor pot îmbunătăți rezultatele neurodezvoltării. Constatările subliniază necesitatea monitorizării avansate a biomarkerilor în protocoalele standard de îngrijire neonatală, promovând strategii de gestionare mai detaliate pentru nou-născuții aflați în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală.