# VAISIAUS UŽDEGIMINIO ATSAKO SINDROMO ĮTAKA NEIŠNEŠIOTO NAUJAGIMIO PSICHOMOTORINEI RAIDAI ATSKIRAIS KŪDIKYSTĖS LAIKOTARPIAIS

***INGRIDA PILYPIENĖ[1], NIJOLĖ DRAZDIENĖ[2], IRENA DUMALAKIENĖ[3], NIJOLĖ VEZBERGIENĖ[4], DAIVA BARTKEVIČIENĖ[5,6], MINDAUGAS ŠILKŪNAS[5,6]***

*[1]Vilniaus miesto universitetinė ligoninė, naujagimių skyrius, [2]Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika, [3]Vilniaus universiteto Imunologijos institutas, [4]Vilniaus universiteto Vaikų ligoninė, Neonatologijos centras, [5]Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Centro filialas, [6]Vilniaus universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinika*

***Rakražodžiai:*** *priešlaikinis gimdymas, intrauterininė infekcija, citokinai, vaisiaus uždegiminis atsakas, psichomotorinis vystymasis.*

***Santrauka***

*Intrauterininė infekcija gali sukelti vaisiaus infekciją ir uždegimą, inicijuoti vaisiaus uždegiminį atsaką, apibrėžiamą vaisiaus uždegiminio atsako sindromu – VUAS. VUAS pasekmė - sunkūs vaisiaus ir naujagimio pažeidimai bei atokūs liekamieji kūdikio sveikatos sutrikimai, tokie kaip cerebrinis paralyžius ir lėtinė plaučių liga.*

*Mikroorganizmai ir jų išskiriamos medžiagos skatina vaisiaus mononuklearus gaminti uždegimo žymenis: citokinus, chemokinus, kurie padidina hematoencefalinio barjero pralaidumą, skatina oligodendrocitų pažeidimą ir sutrikdo mielino gamybą. Naujagimiams, kuriems buvo diagnozuota PVL, baltojoje smegenų medžiagoje nustatyti padidėję TNF-α, IL-6, IL-1β ir IL-2 kiekiai. Dėl baltosios smegenų medžiagos pažeidimo, vaikui augant, išryškėja eilė sutrikimų: ribotos aplinkos pažinimo galimybės, elgsenos sutrikimai, vaizdo suvokimo sunkumai arba cerebrinis paralyžius. Uždegimo žymenų nustatymas vaisiaus kraujyje gali padėti išaiškinti šių sutrikimų priežastis.*

*Darbo tikslas: ištirti ir įvertinti VUAS įtaką neišnešioto naujagimio psichomotorinei raidai 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje bei nustatyti psichomotorinio vystymosi atsilikimo riziką šiais kūdikystės laikotarpiais.*

*Tyrimo metodai. 2007 - 2009 m. Vilniaus m. universitetinėje ir Vilniaus universiteto vaikų ligoninėse buvo ištirti 144 24-34 savaitę gimę naujagimiai, vėliau kūdikiai. Naujagimių virkštelės kraujo imunologinis tyrimas atliktas VU Imunologijos institute. Virkštelės kraujo IL-6 kiekiai nustatyti ELISA metodu. 6 ir 12 mėnesių koreguoto amžiaus kūdikių psichomotorinės raidos vertinimas atliktas Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje pagal Miuncheno funkcinės raidos diagnostikos metodiką.*

*Rezultatai. 6 mėnesių KA kūdikių, kurių virkštelės kraujyje IL-6 buvo ≥11 pg/ml (VUAS gr.), judesių ir socialinių funkcinių sričių vystymasis atsiliko nuo kontrolinės grupės ($p<0,05$), tačiau vidutinio raidos amžiaus skirtumas reikšmingai nesiskyrė nuo kitų ($p=0,093$). 12 mėnesių KA VUAS gr. kūdikių judėjimo, socialinių, kalbos supratimo funkcijų vystymasis reikšmingai atsiliko nuo kontrolinės ($p<0,01$), o vidutinis raidos amžiaus skirtumas tarp lyginamųjų grupių tapo reikšmingas ($p<0,01$). Įvertinus kūdikių gestacijos amžių, nustatyta reliatyvi rizika, prognozuojant 12 mėn. koreguoto amžiaus kūdikių bendrai psichomotorinės raidos atsilikimą ≥2 mėn. (RR 2,7; 95 proc. PI 1,6-4,7; $p<0,001$), prognozuojant judesių raidos atsilikimą ≥2 mėn. (RR 3,8; 95 proc. PI 2,0-7,2; $p<0,001$), prognozuojant psichosocialinės raidos atsilikimą ≥2 mėn. (RR 2,8; 95 proc. PI 1,5-5,0; $p<0,01$).*

*Išvados. 1) 12 mėn. koreguoto amžiaus VUAS pažeistų kūdikių, kurie gimė 24-34 nėštumo savaitę, psichomotorinės raidos vidutinis amžius yra reikšmingai mažesnis nei kitų prieš laiką gimusių kūdikių. 6 mėn. koreguotame amžiuje VUAS pažeistų kūdikių psichomotorinės raidos vidutinis amžius nesiskiria nuo kitų; 2) naujagimiams, kuriems galima įtarti VUAS, tai yra virkštelės kraujo IL-6 ≥11 pg/ml, 12 mėn. KA didėja psichomotorinio*

Adresas susirašinėti: Ingrida Pilypienė, el. p.: ingrida.pilypiene@gmail.com

*vystymosi atsilikimo reliatyvi rizika; 3) gimus neišnešiotam naujagimiui, prognozuojant 12 mėn. KA psichomotorinę raidą, virkštelės kraujyje yra tikslinga tirti IL-6 kiekius.*

*ĮVADAS*

Neišnešioto naujagimio gimimas ir ilgalaikiai jo sveikatos sutrikimai bei sunkūs liekamieji reiškiniai – viena aktualiausių akušerijos ir neonatologijos problemų. Citokinų tyrimai priešlaikinio gimdymo, neišnešioto naujagimio sergamumo priežasčių išaiškinimui yra paskutiniojo dešimtmečio mokslinių tyrimų dėmesio centre. Uždegimo žymenų nustatymas nėščiųjų kraujo serume, makšties – gimdos kaklelio išskyrose, vaisiaus vandenyse, vaisiaus kraujyje suteikė galimybę klinicistams prognozuoti priešlaikinį gimdymą, pogimdymines komplikacijas, vaisiaus ir naujagimio pažeidimą.

Nurodoma, kad intrauterininė infekcija gali sukelti vaisiaus infekciją ir uždegimą, inicijuoti vaisiaus uždegiminį atsaką, kuris apibrėžiamas vaisiaus uždegiminio atsako sindromu – VUAS. VUAS – labiausiai pažengusi vaisiaus reakcija į uždegiminį procesą. Naujagimiai, kuriems buvo diagnozuotas VUAS, dažniau sirgo kvėpavimo sutrikimų sindromu, naujagimių sepsiu, pneumonija, bronchų – plaučių displazija, nekroziniu enterokolitu, jiems dažniau diagnozuotos intraskilvelinės kraujosrūvos ir periventrikulinė leukomaliacija (PVL) [1].

Mikroorganizmai ir jų išskiriamos medžiagos skatina vaisiaus mononuklearus gaminti uždegimo žymenis: interleukiną - 1 (IL-1), interleukiną – 6 (IL-6), auglio nekrozės veiksnį alfa (angl**.** *tumor necrosis factor alpha - TNF-α*) ir kitus citokinus. Jie padidina hematoencefalinio barjero pralaidumą, skatina oligodendrocitų pažeidimą ir sutrikdo mielino gamybą. Eilė tyrimų nurodo, kad naujagimiams, kuriems buvo diagnozuota PVL, baltojoje smegenų medžiagoje nustatyti padidėję TNF-α, IL-6, IL-1β ir IL-2 kiekiai [2,3]. Dėl baltosios smegenų medžiagos pažeidimo, vaikui augant, išryškėja eilė sutrikimų: ribotos aplinkos pažinimo galimybės, elgsenos sutrikimai, vaizdo suvokimo sunkumai arba cerebrinis paralyžius [4-6]. Uždegiminių citokinų padaugėja motinos kraujo serume, makšties – gimdos kaklelio išskyrose, vaisiaus vandenyse, vaisiaus kraujyje. Todėl perinatalinės uždegiminės reakcijos nustatymas ir įvertinimas galėtų pagelbėti nustatant kai kurių naujagimio, vėliau kūdikio, sveikatos sutrikimų priežastį.

VUAS apibrėžiamas IL-6 kiekio padidėjimu vaisiaus kraujo plazmoje ≥ 11 pg/ml [7]. Histologinė VUAS išraiška – virkštelės kraujagyslių uždegimas, arba funizitas [8]. IL-6 – ūmios uždegiminio atsako fazės žymuo, kuris skatina ūmios fazės reaktantų (pvz., CRB) gamybą kepenyse. IL-6 yra plejotropinis citokinas, apie 26 kDa dydžio, kurį sintezuoja atsakydami į mikrobų poveikį vienbranduoliai fagocitai, endotelio ląstelės, fibroblastai, taip pat atkrintamosios plokštelės, choriono, vaisiaus vandenmaišio ir trofoblasto ląstelės.

Svarbu kuo anksčiau įvertinti naujagimio uždegiminio pažeidimo galimybę dėl grėsmingų VUAS komplikacijų. Tačiau kol kas citokinų tyrimai kasdieninėje klinikinėje praktikoje neatliekami. Publikuotų tyrimų, kuriuose nurodomas perinatalinės uždegiminės reakcijos ir tolimesnės neišnešioto naujagimio psichomotorinės raidos tarpusavio ryšys tap pat nėra daug [9-11]. Vienuose tyrimuose virkštelės kraujo citokinai iš viso nebuvo tiriami, kituose uždegimo žymenys buvo tiriami ne vaisiui, o naujagimio motinai ar naujagimiui pirmomis gyvenimo dienomis, todėl tyrimų rezultatų interpretacija yra skirtinga. Kūdikių psichomotorinės raidos vertinimas taip pat buvo atliekamas naudojant skirtingas raidos vertinimo metodikas.

**Tyrimo tikslas -** ištirti ir įvertinti VUAS įtaką neišnešioto naujagimio psichomotorinei raidai 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje. Tyrimo uždaviniai: 1. Palyginti VUAS pažeistų ir nepažeistų naujagimių psichomotorinę raidą 6 ir 12 mėn. koreguotame amžiuje. 2. Nustatyti psichomotorinio vystymosi atsilikimo riziką VUAS pažeistiems naujagimiams 6 ir 12 mėn. koreguotame amžiuje.

*TYRIMO OBJEKTAS IR METODIKA*

Tyrimo objektą sudaro virkštelės kraujo citokinų ir 24-34 nėštumo savaitę gimusių naujagimių psichomotorinės raidos 6 ir 12 mėnesių koreguotame amžiuje (KA) tyrimai.

Perspektyvusis atsitiktinės atrankos tyrimas vykdytas Vilniaus miesto universitetinėje ir Vilniaus universiteto vaikų ligoninėse 2007-2010 metais. Tiriamąjį kontingentą sudarė 144 Vilniaus m. universitetinėje ligoninėje 24-34 nėštumo savaitę gimę naujagimiai.

Naujagimių virkštelės kraujo imunologinis tyrimas atliktas VU Imunologijos institute.

6 ir 12 mėnesių KA kūdikių psichomotorinės raidos vertinimas atliktas Vilniaus universiteto Vaikų ligoninėje.

Visi naujagimiai, vėliau kūdikiai, buvo tiriami pagal tą pačią schemą:

1. Peržiūrėti kiekvieno naujagimio virkštelės kraujo citokino IL-6 tyrimai.
2. Priklausomai nuo citokino IL-6 koncentracijos virkštelės kraujyje, tiriamieji buvo priskirti VUAS (IL-

6≥11 pg/ml) arba kontrolinei (IL-6<11 pg/ml) grupei.

3. Įvertinta 6 ir 12 mėnesių KA kūdikių raida.
4. Įvertinta VUAS įtaka 6 ir 12 mėnesių KA kūdikių psichomotorinei raidai.

Naujagimiui gimus, punktuota virkštelės vena. Paimtas kraujo bandinys ne vėliau kaip per 1 val. buvo centrifuguojamas 14 min. 1500 aps./min. greičiu VMUL laboratorijoje. Kraujo plazma buvo išpilstoma į 1,5 ml mikromėgintuvėlius ir laikoma -80°C temperatūroje. Surinkus 80 bandinių, atliktas kiekybinis citokino IL-6 tyrimas. IL-6 kiekiai nustatyti imunofermentiniu (ELISA) metodu.

Kiekybiniam virkštelės kraujo plazmos citokinoIL-6 nustatymui naudotas komercinis IL-6 ELISA rinkinys (Human IL-6, Bender MedSystems, Austrija). Tyrimai buvo atliekami remiantis rinkinių gamintojo rekomendacijomis. ELISA tyrimų rezultatai buvo vertinami 450 nm bangos ilgio spektrofotometru (BioTek Instrments, JAV). Tiriamų mėginių IL-6 kiekis buvo apskaičiuojamas pagal gautas standartines kreives, naudojant specialią ELISA rezultatų įvertinimo programą Gen5 Microplate Data Collection & Analysis Software (BioTek Instruments, JAV).

Pirmajame psichomotorinės raidos vertinimo etape dalyvavo 131 kūdikis. 6 mėn. KA kūdikių raidos vertinimas vyko VUVL. Raidos vertinimą pagal Miuncheno funkcinės raidos diagnostikos metodiką [12] atliko raidos vertinimo sertifikatą turintis gydytojas pediatras-neonatologas. Kūdikių raidos funkcinių sričių amžius fiksuotas tyrimo anketoje.

Antrajame psichomotorinės raidos vertinime dalyvavo 144 kūdikiai. 12 mėn. KA kūdikių raidos vertinimas pagal Miuncheno funkcinės raidos diagnostikos metodiką vyko taip pat VUVL. Kūdikių raidos funkcinių sričių amžius fiksuotas tyrimo anketoje.

6 mėnesių KA kūdikiams buvo vertinama šių funkcinių sričių raida: ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo, suvokimo, kalbėjimo ir socialinės srities. 12 mėn. KA kūdikiams vertinta ir kalbos supratimo sritis.

Pagal funkcinių sričių tarpusavio ryšį, kūdikių raidos sutrikimas priskirtas 1 iš šių sutrikimų grupių: 1) judesių raidos sutrikimas; 2) psichosocialinės raidos sutrikimas. Kūdikio raidos vertinimo rezultatai apibendrinti tyrimo anketoje.

Tyrimas buvo atliekamas Lietuvos bioetikos komitete patvirtintu leidimu 2007-06-20 Nr.14. Visos naujagimių motinos sutikimą dalyvauti tyrime patvirtino raštu. Tyrimą finansavo Lietuvos valstybinis mokslo ir studijų fondas.

**Statistinė duomenų analizė.** Tyrimo duomenys buvo kaupiami kompiuterinėje duomenų bazėje *Microsoft Excel*, 2003. Statistinė duomenų analizė atlikta standartinėmis statistinėmis programomis SPSS (15.0 versija) ir STATISTIKA (6.0 versija).

Tolydiems dydžiams vertinti taikytos šios statistinės charakteristikos: vidurkis (V), min, max, mediana, standartinis nuokrypis (SN), 95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI).

Tikrinat hipotezes apie parametrų pasiskirstymo normalumą naudotas Kolmagorovo-Smirnovo (*Kolmagorov-Smirnov*) testas. Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių kintamųjų palyginimui taikytas parametrinis Stjudento *t* (*Student's test*) ir neparametrinis Mano-Vitnio (*Mann-Whitney*) testas. Daugkartiniams poriniams palyginimams naudoti aposteriorinis Bonferoni testas (angl. *post hoc*) ir Kruskalo-Voliso (*Kruskal-Wallis*) testas. Dviejų priklausomų kiekybinių požymių palyginimui taikėme parametrinį porinį Stjudento (*Student's*) ir neparametrinį Vilkoksono (*Wilcoxon*) testą. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumą vertinome chi kvadrato ($\chi^2$) kriterijumi. Priklausomai nuo imčių dydžio buvo taikytas tikslus (mažoms imtims) ir asimptominis $\chi^2$ kriterijus.

Tikrinat statistines hipotezes, reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05.

Įvertinus naujagimių gestacijos amžių, 6 ir 12 mėn. KA kūdikių psichomotorinės raidos atsilikimo reliatyvi rizika (RR) nustatyta remiantis vienaveiksniu Kokso (*Cox*) regresijos modeliu.

*REZULTATAI*

**Tiriamųjų bendri gimimo duomenys.** Tiriamieji naujagimiai pagal lytį pasiskirstė gana vienodai. Berniukai sudarė 49,4 proc. visų tiriamųjų, mergaitės atitinkamai 50,6 proc. Skirtumas tarp palyginamųjų grupių nenustatytas (p=0,82).

Tiriamųjų gestacijos amžiaus vidurkis buvo 31,3±2,9 (min -24, max – 34, mediana – 32 I-III - kvartiliai 29,8-34, 95 proc. PI 30,9-31,8) savaitės ir jis reikšmingai (p<0,001) trumpesnis buvo VUAS grupėje - 29,5±3,1 sav., lyginant su kontroline gr. – 32,2±2,4 savaitės. Vidutinis tirtų naujagimių gimimo svoris buvo 1814,9±619,6 (min -550, max – 3470, mediana – 1920, I-III - kvartiliai 1300-2280, 95 proc. PI 1717,6-1912,3) g. VUAS gr. naujagimių svoris buvo reikšmingai (p<0,001) mažesnis nei kontrolinės gr. (1 lentelė). Naujagimių gimimo svoris ir gestacijos amžius teigiamai ir reikšmingai tarpusavyje siejosi (r=0,8; p<0,001, VUAS gr. r=0,9; p<0,001, kontrolinės gr. r=0,7; p<0,001).

22,9 proc. VUAS gr. naujagimių įvertinimo pagal Apgar skalę balų suma po 1 ir po 5 minučių buvo mažesnė nei 14 balų, t.y. jiems kliniškai diagnozuota įvairaus

**1 lentelė. Naujagimių gimimo duomenys.**

| Rodmuo | Iš viso n=158 | VUAS grupė n=52 | Kontrolinė grupė n=106 | p reikšmė |
|---|---|---|---|---|
| Svoris,V±SN, g | 1814,9± 619,6 | 1424,7± 564,0 | 2006,3± 554,1 | <0,001 |
| Ūgis,V±SN, cm | 42,5± 5,1 | 39,3± 5,5 | 44,1± 4,2 | <0,001 |
| Galvos apimtis,V± SN, cm | 29,7±3,2 | 27,7± 3,2 | 30,7±2,7 | <0,001 |
| Apgar po 1 min ir po 5 min (suma),V±SN, balai | 15,8±2,4 | 14,4±3,1 | 16,5±1,5 | <0,001 |
| Virkštelės arterijos kraujo pH, V±SN | 7,3±0,1 | 7,31±0,09 | 7,34±0,07 | 0,2 |

***V±SN – vidurkis±standartinis nuokrypis***

laipsnio hipoksija. Kontrolinėje gr. mažiau nei 14 balų įvertinti tik 5,6 proc. naujagimių. Tačiau, lyginant abiejų grupių naujagimių virkštelės arterijos kraujo pH, skirtumas tarp lyginamųjų grupių nenustatytas (p>0,05). Nustatėme, kad virkštelės arterijos kraujo pH ≤7,20 VUAS gr. naujagimiams buvo 4 kartus dažnesnis nei kontrolinės (atitinkamai 12,0 proc. ir 2,9 proc., p=0,026).

**VUAS ir 6 mėn. KA kūdikių raida.** Šiame tyrimo etape dalyvavo 131 kūdikis. 37 kūdikiai buvo VUAS grupės, 94 naujagimiai priklausė kontrolinei grupei.

6 mėnesių KA buvo vertinama 7 funkcinių sričių raida: ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo, suvokimo, kalbėjimo ir socialinės srities.

Šiame amžiaus laikotarpyje normali ropojimo raida nustatyta 100 (76,3 proc.) tiriamųjų. VUAS grupėje normali ropojimo raida nustatyta 22 (59,5 proc.) kūdikiams, o kontrolinėje 78 (83 proc.) kūdikiams. VUAS grupėje net 13,5 proc. vaikų ropojimas atsiliko 2 ir daugiau mėnesių. Kontrolinėje grupėje tokie vaikai sudarė 5,4 proc. Ropojimo raidos skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas (p<0,05).

Normali sėdėjimo raida nustatyta 110 (84,0 proc.) tiriamųjų. VUAS grupėje normaliai sėdėjo 27 (73,0 proc.) kūdikių, o kontrolinėje 83 (88,6 proc.) kūdikiai. VUAS grupėje sėdėjimo raida daugiau nei 1 mėnesį atsiliko 13,5 proc. vaikų, kai kontrolinėje grupėje tokių vaikų buvo 1,1 proc. Sėdėjimo raidos skirtumas tarp lyginamųjų grupių buvo reikšmingas (p<0,01).

Vertinta tiriamųjų vaikščiojimo raida. Normaliai vaikščiojimo funkcijos vystėsi 98 (74,8 proc.) vaikams. VUAS grupėje normaliai vaikščiojimo funkcijos vystėsi 24 (64,9 proc.) kūdikiams, kontrolinėje 74 (78,7 proc.) kūdikiams. VUAS grupėje vaikščiojimo raida atsiliko 2 ir daugiau mėnesiais 8,1 proc. vaikų, kai kontrolinėje tokių vaikų buvo 3,2 proc., tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo pakankamai reikšmingas (p>0,05).

Kūdikių smulkiosios motorikos ypatumus apibūdina griebimo funkcija. Mūsų tirtiems kūdikiams griebimas vystėsi geriau nei kitos judesių funkcijos. Normalus griebimas nustatytas 114 (87,0 proc.) tiriamųjų, tačiau VUAS grupėje rezultatai buvo reikšmingai blogesni

**2 lentelė. 6 mėnesių KA kūdikių raida**

| Funkcinė sritis/amžius | Iš viso n=131 | VUAS grupė n= 37 | Kontrolinė grupė n=94 | p reikšmė |
|---|---|---|---|---|
| Ropojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN<br>Mediana<br>[min - max] | 5,67± 0,66<br>6<br>[3-6] | 5,43± 0,80<br>6<br>[3-6] | 5,77± 0,58<br>6<br>[3-6] | 0,005 |
| Sėdėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN<br>Mediana<br>[min - max] | 5,79± 0,51<br>6<br>[4-6] | 5,59± 0,72<br>6<br>[4-6] | 5,87± 0,37<br>6<br>[4-6] | 0,020 |
| Vaikščiojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN<br>Mediana<br>[min - max] | 5,69± 0,58<br>6<br>[3-6] | 5,54± 0,73<br>6<br>[3-6] | 5,76± 0,50<br>6<br>[4-6] | >0,05 |
| Griebimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN<br>Mediana<br>[min - max] | 5,83± 0,48<br>6<br>[3-6] | 5,65± 0,68<br>6<br>[3-6] | 5,90± 0,36<br>6<br>[4-6] | 0,003 |
| Suvokimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN<br>Mediana<br>[min - max] | 5,82± 0,47<br>6<br>[4-6] | 5,65± 0,63<br>6<br>[4-6] | 5,89± 0,37<br>6<br>[4-6] | 0,006 |
| Kalbėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN<br>Mediana<br>[min - max] | 5,37± 0,76<br>6<br>[3-6] | 5,24± 0,80<br>5<br>[4-6] | 5,43± 0,74<br>6<br>[3-6] | >0,05 |
| Socialinis amžius, mėn. Vidurkis ±SN<br>Mediana<br>[min - max] | 5,76± 0,57<br>6<br>[3-6] | 5,57± 0,69<br>6<br>[4-6] | 5,83± 0,50<br>6<br>[3-6] | 0,009 |

(p<0,05). 9 (27 proc.) VUAS grupės vaikams nustatyta nepakankama griebimo funkcija, kontrolinėje grupėje griebimas atsiliko 7 (7,4 proc.) vaikams.

Kūdikio percepcijos (suvokimo) raidos atsilikimą gali sąlygoti socialinio kontakto trūkumas arba vaiko protinį atsilikimą lemiantys veiksniai. Mūsų tyrimo metu percepcijos sutrikimas nustatytas 18 (13,7 proc.) tiriamųjų, žymiai dažniau VUAS grupėje (27 proc. ir 8,5 proc., p<0,05).

Kūdikio kalbėjimo raidą gali įtakoti tiek socialiniai veiksniai, tiek sutrikęs judesių funkcijų vystymasis. Normalus kūdikių kalbėjimo amžius nustatytas tik 70 (54,3 proc.) vaikų, žymaus skirtumo tarp grupių nebuvo (p>0,05). Vis dėlto VUAS grupėje 2 ir daugiau mėnesiais kalbėjimo raidos atsilikimas buvo dažnesnis (21, 6 proc. ir 12,8 proc.).

6 mėnesių socialinį amžių atitiko 107 (81,7 proc.) tiriamųjų. VUAS grupėje socialiai normaliai vystėsi 25 (67,6 proc.) vaikai, kontrolinėje grupėje normalus socialinis kontaktas nustatytas 82 (87,2 proc.) vaikams. Skirtumas tarp lyginamųjų grupių buvo reikšmingas (p<0,05).

Raidos funkcinių sričių amžiaus vidurkių lyginamoji analizė pateikiama 2 lentelėje.

Vertinant 6 mėn. KA kūdikių raidą, galima pastebėti, kad VUAS gr. kūdikiams blogiau vystėsi judesių funkcinės sritys, taip pat šioje grupėje atsiliko socialinė tiriamųjų raida, kas galėjo sąlygoti prastesnį suvokimo funkcijų vystymąsi.

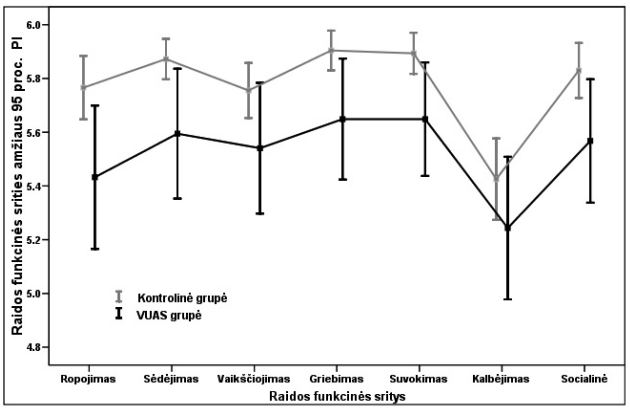
6 mėnesių KA kūdikių raidos kreivės pateikiamos 1 pav.

Apibendrinant 6 mėnesių KA kūdikių raidą, galima teigti, kad VUAS gr. kūdikių funkcinių raidos sričių vystymasis atsiliko nuo kontrolinės, tačiau vidutinio raidos amžiaus skirtumas tarp lyginamųjų grupių nebuvo pakankamai reikšmingas (p=0,093).

**VUAS ir 12 mėnesių koreguoto amžiaus kūdikių raida.** Antras - 12 mėnesių KA kūdikių raidos vertinimo - etapas vyko taip pat Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje. Šiame tyrimo etape dalyvavo 144 kūdikiai. 42 kūdikiai buvo VUAS grupės, 102 kūdikiai priklausė kontrolinei grupei.

12 mėnesių KA buvo vertinama 8 funkcinių sričių raida: ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo, suvokimo, kalbėjimo, kalbos supratimo ir socialinės srities.

Šiame amžiaus laikotarpyje normali ropojimo raida nustatyta 113 (78,5 proc.) tiriamųjų. VUAS gr. normali ropojimo raida nustatyta tik 59,5 proc. kūdikių – tiek pat kiek ir 6 mėn. KA. Kontrolinėje gr. normaliai ropojančių kūdikių kiekis išliko panašus kaip ir 6 mėn. KA - 86 proc. VUAS gr. padaugėjo vaikų, kurių ropojimas atsiliko 2 ir daugiau mėnesių nuo 13,5 proc. iki 28 proc. Kontrolinėje gr. tokių vaikų buvo tik apie 7 proc. Ropojimo raidos skirtumas tarp grupių ir šiame amžiuje buvo reikšmingas (p<0,001).



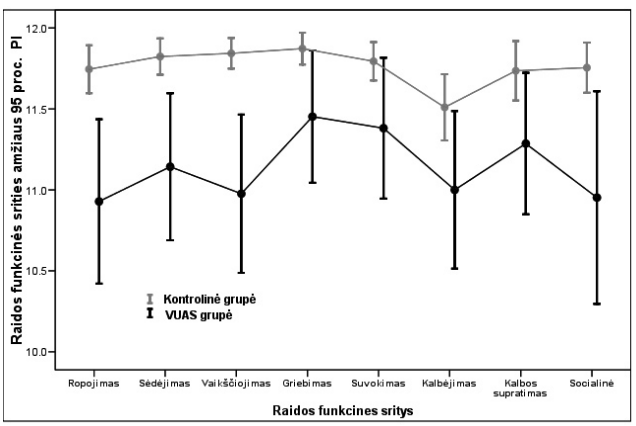

**1 pav. 6 mėn. KA kūdikių raidos kreivės.**

**3 lentelė. 12 mėnesių KA kūdikių raidos lyginamoji analizė.**

| Funkcinė sritis/amžius | Iš viso n=144 | VUAS grupė n= 42 | Kontrolinė grupė n=102 | p reikšmė |
|---|---|---|---|---|
| Ropojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,51± 11,14 12 [7-12] | 10,93± 1,63 12 [7-12] | 11,75± 0,75 12 [8-12] | <0,001 |
| Sėdėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,62± 0,97 12 [6-12] | 11,14± 1,46 12 [6-12] | 11,82± 0,57 12 [9-12] | <0,001 |
| Vaikščiojimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,59± 1,01 12 [6-12] | 10,98± 1,57 12 [6-12] | 11,84± 0,48 12 [9-12] | <0,001 |
| Griebimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,75± 0,84 12 [7-12] | 11,45± 1,31 12 [7-12] | 11,87± 0,50 12 [9-12] | 0,039 |
| Suvokimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,67± 0,92 12 [6-12] | 11,38± 1,40 12 [6-12] | 11,79± 0,60 12 [8-12] | >0,05 |
| Kalbėjimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,36± 1,23 12 [6-12] | 11,00± 1,56 12 [6-12] | 11,51± 1,04 12 [6-12] | >0,05 |
| Kalbos supratimo amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,60± 1,10 12 [6-12] | 11,29± 1,40 12 [6-12] | 11,74± 0,93 12 [6-12] | 0,008 |
| Socialinis amžius, mėn. Vidurkis ±SN Mediana [min - max] | 11,52± 1,36 12 [7-12] | 10,95± 2,11 12 [7-12] | 11,75± 0,79 12 [7-12] | 0,001 |

12 mėn. KA normali sėdėjimo raida nustatyta 117 (81,3 proc.) tiriamųjų. VUAS gr. sumažėjo normalios sėdėjimo raidos kūdikių iki 61,9 proc. (buvo 73 proc.), o kontrolinėje gr. normaliai šioje srityje besivystančių kūdikių santykis išliko panašus – 89,2 proc. VUAS gr. sėdėjimo raida 2 ir daugiau mėnesius atsiliko 21,5 proc. vaikų, kai kontrolinėje gr. tokių vaikų buvo apie 5 proc. Sėdėjimo raidos skirtumas tarp lyginamųjų grupių šiame amžiaus laikotarpyje buvo reikšmingas (p<0,01).

12 mėn. KA tiriamųjų vaikščiojimo raidoje atsirado reikšmingi skirtumai. VUAS gr. sumažėjo vaikų, kuriems normaliai vystėsi vaikščiojimo funkcijos, nuo 64,9 proc. iki 57,1 proc., kontrolinėje gr. tokių vaikų padaugėjo nuo 78,7 proc. iki 88,2 proc. VUAS gr. vaikščiojimo raida atsiliko daugiau nei 3 mėnesius apie 10 proc. vaikų, o kontrolinėje gr. tokių vaikų iš viso nebuvo. Skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas (p<0,001).




**2 pav. 12 mėn. KA kūdikių raidos kreivės.**

**4 lentelė. Vidutinio 6 ir 12 mėnesių KA kūdikių raidos amžiaus palyginimas.**

| | Iš viso n=144 | VUAS gr. n= 42 | Kontrolinė gr. n=102 | p reikšmė |
|---|---|---|---|---|
| Vidutinis 6 mėn. KA kūdikių raidos amžius, mėn. Vidurkis±SN Mediana [min - max] | 5,71± 0,46 6 [4-6] | 5,53± 0,62 6 [4-6] | 5,78± 0,36 6 [4-6] | 0,093 |
| Vidutinis 12 mėn. KA kūdikių raidos amžius, mėn. Vidurkis±SN Mediana [min - max] | 11,58± 0,92 12 [6-12] | 11,14± 1,36 12 [6-12] | 11,76± 0,58 12 [8-12] | <0,01 |

12 mėn. KA mūsų tiriamiems kūdikiams griebimo funkcijos vertinimas išliko gana geras. Normalus griebimas nustatytas beveik 90 proc. tiriamųjų. VUAS gr. šiame amžiaus laikotarpyje padaugėjo vaikų, kuriems normalizavosi griebimo funkcija nuo 73 proc. iki 81 proc. Tačiau 7 proc. šios grupės vaikų nustatytas griebimo funkcijos atsilikimas daugiau nei 3 mėn., o kontrolinėje grupėje tokių vaikų nebuvo. Skirtumas tarp lyginamųjų grupių buvo reikšmingas (p<0,01).

Kūdikių percepcijos raidos skirtumas tarp lyginamųjų grupių išliko ir 12 mėn. KA (p<0,05). Suvokimo raida atsilikusi 2 ir daugiau mėn. buvo 16 proc. VUAS gr. kūdikių. Kontrolinėje gr. tokių vaikų buvo tik 2 proc. Tačiau, lyginant šio laikotarpio percepcijos raidos amžiaus vidurkius, reikšmingas skirtumas tarp grupių nenustatytas (p>0,05).

12 mėn. KA normalus kūdikių kalbėjimo vystymasis išaugo nuo 54,3 proc. iki 68,1 proc. visų vaikų. Žymaus skirtumo tarp grupių nebuvo (p>0,05).Vis dėlto VUAS gr. 2 ir daugiau mėnesiais kalbėjimo raidos atsilikimas buvo dažnesnis (26 proc. ir 10 proc. atitinkamai). Palyginus abiejų grupių kalbėjimo amžiaus vidurkius, galima būtų galvoti, kad VUAS turėjo tendenciją neigiamai veikti vaiko kalbėjimo raidą (p=0,07).

12 mėn. KA buvo vertinama kalbos supratimo funkcija, kurią gali neigiamai įtakoti tiek vaiko protinis atsilikimas, tiek socialiniai veiksniai. Ši raidos sritis 6 mėn. KA dar nebuvo vertinama. Pagal amžių normalus kalbos supratimas nustatytas 118 (81,9 proc.) vaikų. VUAS gr. blogai kalbą suprato 31 proc. vaikų, kontrolinėje - 12,7 proc. vaikų. Skirtumas tarp grupių buvo ties patikimumo riba (p=0,05). Tačiau, lyginant kalbos supratimo amžiaus vidurkius, skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas (p<0,01).

12 mėn. KA kūdikių socialinį amžių atitiko 79,2 proc. tiriamųjų. Skirtumas tarp lyginamųjų grupių buvo reikšmingas (p<0,01). VUAS gr. vaikų socialinė raida išliko blogesnė.

12 mėn. KA kūdikių raidos funkcinių sričių amžiaus vidurkių lyginamoji analizė pateikiama 3 lentelėje.

12 mėnesių KA kūdikių raidos kreivės pateikiamos 2 pav.

Apibendrinant 12 mėnesių KA kūdikių raidą, galima teigti, kad VUAS grupėje judėjimo funkcijų vystymasis reikšmingai atsiliko nuo kontrolinės, taip pat šioje grupėje atsiliko socialinė vaikų raida, kas galėjo sąlygoti prastesnį kalbos supratimo funkcijos vystymąsi. Percepcijos ir kalbėjimo raida tarp lyginamųjų grupių skyrėsi nereikšmingai.

Mus domino vidutinio 6 ir 12 mėn. KA kūdikių raidos amžiaus skirtumas tarp tiriamų grupių. Vidutinio kūdikių raidos amžiaus palyginimas pateikiamas 4 lentelėje.

Apibendrinant 4 lentelėje pateiktus duomenis, galima teigti, kad 6 mėn. KA kūdikių vidutinis raidos amžius buvo mažesnis nei kontrolinės, tačiau šis skirtumas nebuvo pakankamai reikšmingas (p=0,093), tačiau 12 mėn. KA kūdikių vidutinis raidos amžiaus skirtumas tarp lyginamųjų grupių tapo reikšmingas (p<0,01).

Savo tyrime nustatėme 12 mėn. KA kūdikių 2 ir daugiau mėnesių raidos atsilikimo reliatyvią riziką, kai virkštelės kraujo IL-6≥11 pg/ml. Nustatėme RR, prognozuojant šio amžiaus kūdikių bent vieną psichomotorinio vystymosi atsilikimą 2 mėn. ir daugiau, prognozuojant judesių raidos atsilikimą 2 mėn. ir daugiau, prognozuojant psichosocialinio vystymosi atsilikimą 2 mėn. ir daugiau. Kokso regresinės analizės modelis, prognozuojant 12 mėn. KA kūdikių raidos sutrikimus, atsižvelgiant į naujagimio gestacijos amžių, pateikiamas 5 lentelėje.

5 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad, esant VUAS, tos pačios gestacijos 12 mėn. KA kūdikiams reikšmingai didėja psichomotorinio vystymosi atsilikimo rizika.

**5 lentelė. VUAS ir 12 mėn. KA kūdikių raidos sutrikimų prognozė.**

| VUAS (virkštelės kraujo IL-6≥11 pg/ml) | 12 mėn. KA kūdikių raidos sutrikimo RR [95 proc. PI] |
|---|---|
| **Bent vienas psichomotorinio vystymosi atsilikimas ≥2 mėn.** | |
| Ne | 1 |
| Taip | 2,7 [1,6-4,7]** |
| **Judesių raidos atsilikimas ≥2 mėn.** | |
| Ne | 1 |
| Taip | 3,8 [2,0-7,2]** |
| **Psichosocialinės raidos atsilikimas ≥2 mėn.** | |
| Ne | 1 |
| Taip | 2,8 [1,5-5,0]* |

***RR – reliatyvi rizika; *p<0,01; **p<0,001***

*REZULTATŲ APTARIMAS*

Paskutiniojo dešimtmečio publikuotuose tyrimuose daug diskutuojama apie infekcijos vaidmenį nervų sistemos raidos sutrikimų patogenezei [13-16]. Pateikti duomenys rodo, kad antenatalinė uždegiminė reakcija ir kai kurios neuropsichinės ligos bei protinis atsilikimas augant yra susiję [17-21]. R. Mitendorfas su bendraautoriais savo tyrime nustatė, kad vaisiaus acidemija gimimo momentu neturėjo įtakos blogesniam psichomotorinės raidos įvertinimui 18 mėnesių amžiaus vaikams, todėl tyrimo metu buvo padaryta prielaida, kad sutrikusį vaiko psichomotorinį vystymąsi lemia kiti veiksniai [22]. Kitose publikacijose nurodoma, kad vaisiaus uždegiminė reakcija didino sulėtėjusios raidos galimybę 2 metų amžiaus vaikams [10], ir, kad padidėję IL-6 kiekiai naujagimio kraujo serume po gimimo ir sutrikęs pažintinių bei psichomotorinių funkcijų vystymasis 2 metų amžiaus vaikams yra susiję [9].

Mūsų tyrime nustatėme, kad 6 mėn. KA VUAS gr. kūdikiams blogiau vystėsi judesių funkcijos, taip pat šioje grupėje atsiliko socialinė tiriamųjų raida, kas galėjo sąlygoti prastesnį suvokimo funkcijų vystymąsi. Tačiau lygindami abiejų grupių kūdikių vidutinį raidos amžių, reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatėme (p=0,093). Duomenys apie antenatalinės infekcijos ir 6 mėnesių KA kūdikių raidos ryšį įvairiuose publikuotuose tyrimuose pateikiami skirtingi. J. Liu ir bendraautoriai nustatė virkštelės kraujo uždegiminių citokinų IL-1β, IL-8, TNF-α ir prastesnio psichomotorinio kūdikių vystymosi 6 mėnesių amžiuje ryšį [11]. Kūdikių raidos įvertinimui taikytas Denverio raidos atrankos testas. Tačiau S. C. Deksteris su kolegomis ryšio tarp chorioamnionito ir blogesnio vaiko neurologinės raidos įvertinimo 7 mėnesių KA nenurodo. Šio tyrimo metu virkštelės kraujo citokinai nebuvo tiriami [23]. Kiti autoriai taip pat nenurodo ryšio tarp blogesnio nervų sistemos vystymosi 6 mėnesių KA vaikams ir chorioamnionito [24]. Gali būti, kad 6 mėn. KA yra ta vaiko amžiaus riba, kai raidos sutrikimo požymiai dar nėra pakankamai išreikšti. Šį teiginį patvirtintų tai, kad mūsų tyrime abiejų grupių tiriamųjų raidos amžiaus vidurkiai 6 mėn. KA nesiskyrė (p>0,05).

12 mėnesių KA kūdikiams buvo vertinama 8 funkcinių sričių raida: ropojimo, sėdėjimo, vaikščiojimo, griebimo, suvokimo, kalbėjimo, kalbos supratimo ir socialinės srities. Ir šiame amžiaus laikotarpyje VUAS gr. kūdikių raida buvo blogesnė nei kontrolinės grupės. 12 mėn. KA VUAS gr. kūdikių judesių raida buvo blogesnė nei 6 mėn. KA. Buvo nustatytas reikšmingas skirtumas tarp lyginamųjų grupių net 6 funkcinėse raidos srityse. Kokso regresinės analizės pagalba nustatėme, kad virkštelės kraujo IL-6 kiekis ≥11 pg/ml reikšmingai didino 12 mėn. KA kūdikiams bet kurio psichomotorinio vystymosi atslikimo ≥2 mėn. reliatyvią riziką 2,7 (95 proc. PI 1,6-4,7) karto, o judesių raidos atsilikimo - 3,8 (95 proc. PI 2,0-7,2) karto. Percepcijos ir kalbėjimo raida tarp lyginamųjų grupių skyrėsi nežymiai, tačiau kalbos supratimo ir socialinės srities raida VUAS gr. kūdikių reikšmingai atsiliko, o regresinės analizės modelis parodė, kad virkštelės kraujo IL-6 kiekis ≥11 pg/ml psichosocialinės raidos atsilikimą ≥2 mėn. didino 2,8 (95 proc. PI 1,5-5,0) karto. Tuo įrodėme, kad VUAS ir 12 mėn. KA kūdikių psichomotorinio vystymosi atsilikimas yra susiję.

I. Hansen-Pupp su kolegomis savo tyrimu nustatė, kad padidėję virkštelės kraujo TNF-α kiekiai didino psichomotorinio vystymosi atsilikimo galimybę 3,3 (95 proc. PI 1,1-10,2) karto 2 metų KA vaikams, kurie gimė vidutiniškai 27 savaitę. Tyrime taip pat buvo nustatyta, kad padidėję virkštelės kraujo IL-6 kiekiai psichomotorinės raidos sutrikimo galimybę didino nežymiai - 1,7 (95 proc. PI 1,0-2,9) karto [25]. D. R. Hardingas su bendraautoriais nurodo, kad didėjantys IL-6 kiekiai vyresnių nei 7 parų neišnešiotų naujagimių kraujo serume neturėjo įtakos pažintinių funkcijų vystymuisi 1 ir 2 metų KA. Tyrimo metu virkštelės kraujo citokinai nebuvo tiriami [26]. Mūsų tyrimo metu virkštelės kraujo citokinų tyrimai buvo atliekami ne vieno, bet skirtingo gestacijos amžiaus naujagimiams, todėl logistinės regresijos modelis, prognozuojant psichomotorinės raidos atsilikimą nebuvo taikytas dėl virkštelės kraujo citokinų ir gestacijos amžiaus multikolinearumo. Prognozuojant raidos atsilikimą, naudojomės Kokso regresine analize, nustatėme reliatyvią riziką, todėl mūsų duomenys kiek skiriasi nuo literatūroje pateikiamų. Tačiau, apibendrindami galime teigti, kad VUAS neigiamai veikia 12 mėn. KA kūdikių kurie gimė 24-34 nėštumo savaitę, psichomotorinę raidą.

Anksčiau minėjome, kad 6 mėn. KA kūdikių vidutinio raidos amžiaus skirtumas tarp grupių nebuvo pakankamai reikšmingas (p=0,093), tačiau 12 mėn. KA kūdikių vidutinis raidos amžius tarp lyginamųjų grupių jau reikšmingai skyrėsi (p<0,01). Vadinasi, vaikui augant, su VUAS susiję psichomotorinės raidos atslikimo požymiai ryškėja.

*IŠVADOS*

1. 12 mėn. koreguoto amžiaus VUAS pažeistų kūdikių, kurie gimė 24-34 nėštumo savaitę, psichomotorinės raidos vidutinis amžius yra reikšmingai mažesnis nei kitų prieš laiką gimusių kūdikių. 6 mėn. koreguotame amžiuje VUAS pažeistų kūdikių psichomotorinės raidos vidutinis amžius nesiskiria nuo kitų.
2. Naujagimiams, kuriems galima įtarti VUAS, tai yra virkštelės kraujo IL-6 ≥11 pg/ml, 12 mėn. KA didėja psichomotorinio vystymosi atslikimo reliatyvi rizika.
3. Gimus neišnešiotam naujagimiui, prognozuojant 12 mėn. KA psichomotorinę raidą, virkštelės kraujyje yra tikslinga tirti IL-6 kiekius.

Savo tyrimu nustatėme, kad padidėjusios virkštelės kraujo citokino IL-6 koncentracijos atspindi vaisiuje vykstančius uždegiminius - imunologinius procesus, kurie stipriai veikia neišnešioto naujagimio psichomotorinę raidą. Virkštelės kraujo citokino IL-6 koncentracijų tyrimai gali padėti prognozuoti neišnešioto naujagimio psichomotorinio vystymosi atsilikimą. Tai sudarytų galimybes planuoti rizikos grupės kūdikių psichomotorinio vystymosi priežiūros taktiką bei numatyti korekcinio gydymo galimybes. VUAS įtaka psichomotorinei raidai tolimesniais vaiko augimo lai-

kotarpiais turėtų būti tolimesnių tyrimų dėmesio centre.

**Padėka**

Nuoširdžiai dėkojame Mokslo ir studijų fondui už tyrimo finansavimą ir Kamieninių ląstelių bankui "Imunolita" už mokslines konsultacijas.

Literatūra

1. Gomez R., Romero R., Ghezzi F. The fetal inflammatory response syndrome // Am J Obstet Gynecol. 1998; 179: 194-202.
2. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, et al. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:406–11.
3. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurology 2009;8:110–24.
4. Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002; 8:46–50.
5. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. Lancet 1999; 353:1653–7.
6. O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KC, Paneth N, Leviton A; ELGAN study Investigators. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. Early Hum Dev. 2009; 85(11):719-25.
7. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amnionic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth [Abstract]. Am J Obstet Gynecol 1997;176:514.
8. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzi F, Berry SM, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11: 18-25.
9. Lodha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. Acta Pediatr 2010; 99(3):338-43.
10. Clark EA, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Sorokin Y, Peaceman A. Association of fetal inflammation and coagulation pathway gene polymorphisms with neurodevelopmental delay at age 2 years. Am J Obstet Gynecol 2010;203(1):83.e1-83.e10.
11. Liu J, Feng ZC. Increased umbilical cord plasma interleukin-1 beta levels was correlated with adverse outcomes of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Trop Pediatr 2010;56(3):178-82.
12. T. Hellbruegge, F. Lajosi, D. Menara, R. Schamberger, T. Rautenstrauch. Miuncheno funkcinė raidos diagnostika /Pirmieji gyvenimo metai. Vilnius, 2001.
13. Yoon BH, Romero R, Park JS et al. Fetal exposure to intra -amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of tree years. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182: 675-81.
14. Bartha AI,Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, Ferriero DM. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. Pediatr Res. 2004 Dec;56(6):960-6.
15. Mittendorf R., Montag AJ, MacMillan W et al. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1438-46.
16. Berger A, Witt A, Haiden N, Kaider A, Klebermasz K, Fuiko R, et al. Intrauterine infection with Ureaplasma species is associated with adverse neuromotor outcome at 1 and 2 years adjusted age in preterm infants. J Perinat Med 2009;37 (1): 72–8.
17. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. Ann NY Acad Sci 2001; 933: 222–34.
18. Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, et al. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. Am J Psychiatry 2006;163(5):927-9.
19. Ponzio NM, Servatius R, Beck K, Marzouk A, Kreider T. Cytokine levels during pregnancy influence immunological profiles and neurobehavioural patterns of the offspring. Ann N Y Acad Sci. 2007;1107:118-28.
20. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics 2007;120:1183–215.
21. Kuban KCK, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. J Pediatr 2009;154:535–40.
22. Mittendorf R, Won SY, Gianopoulos JG, Pryde PG, Roizen N. Relationships between umbilical cord arterial blood pH levels at delivery and Bayley Psychomotor Development Index scores in early childhood. J Perinat Med 2008;36(4):335-40.
23. Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. Obstet Gynecol 2000; 96(2):172-7.
24. Mu SC, Lin CH, Chen YL, Ma HJ, Lee JS, Lin MI, et al. Impact on neonatal outcome and anthropometric growth in very low birth weight infants with histological chorioamnionitis. 2008;107(4):304-10.
25. Hansen-Pupp I, Hallin AL, Hellstrőm-Westas L, Cilio C, et. al. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants. Pediatr Res 2008; 64:183-8.
26. Harding DR, Dhamrait S, Whitelaw A, Humphries SE, Marlow N, Montgomery HE. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? Pediatrics 2004;114(4):941-7.

*THE EFFECT OF FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME TO PSYCHOMOTOR EVOLUTION OF PRETERM NEWBORNS IN DIFFERENT STAGES OF THEIR EARLY DEVELOPMENT*

*Ingrida Pilypienė, Nijolė Drazdienė, Irena Dumalakienė, Nijolė Vezbergienė, Daiva Bartkevičienė, Mindaugas Šilkūnas*

*Summary*

*Key words: preterm delivery, intrauterine infection, cytokines, fetal inflammatory response, periventricular leukomalacia.*

*Intrauterine infection may induce fetal infection and inflammation as well as initiate the fetal inflammatory response that is defined as fetal inflammatory response syndrome (FIRS). FIRS could be the cause of heavy fetal injuries and create health disorders for the preterms such as cerebral paralysis and chronic lung disease.*

*Microoorganisms and their isolated substances induce fetal mononuclear cells to produce inflammatory markers, i.e. cytokines and chemokines possessing the ability to increase the permeability of hematoencephalic barrier, to induce the injury of oligodendrocytes and destroy the production of myelin. Newborns with the diagnosed PVL were found to have the increased amounts of TNF-α, IL-6, IL-1β and IL-2 in their white matter. Because of the damage of the brain white matter the following disorders in the development of the child could occur: limited environmental cognition, behavioural disorders, distorted image perception or cerebral paralysis. The detection of inflammatory markers in fetal blood could help to elucidate the causes of these disorders.*

*The aim of this study was to investigate and assess the effect of*

*FIRS for the psychomotor evolution of 6 and 12 months preterms and to define the risk of retardation in their development.*

*Methods of investigation. 144 preterm infants, born at 24-34 weeks of gestation, were subjected for investigation at Vilnius City University Hospital and Vilnius University Children hospital in the period of 2007-2009. Immunological studies of umbilical cord blood samples were performed at the Institute of Immunology of Vilnius University. The levels of IL-6 in umbilical cord blood were determined by ELISA. Psychomotor development of 6 and 12 month corrected age babies was evaluated at Vilnius University Children hospital by the Munich functional development technique.*

*Results.Psychomotor development of 6 month corrected age preterm infants was retarded as compared with the control group ($p<0.05$) in cases when IL-6 amount in umbilical cord blood was found to be >11.0 pg/ml (FIRS group), however the average age of the group did not express significant differences in the development ($p=0.093$). The development of motor and cognitive functions in 12 month corrected age FIRS group infants was significantly retarded in comparison with the control group ($p<0.01$) and average difference between the median of the age groups was found to be significant as well ($p<0.01$). Taking into the account the age of gestation at which the preterms were born, the relative risk could be predicted in prognosticating the retardation in general psychomotor development for the 12 month corrected age babies for ≥2 month (RR 2.7; 95 % PI 1.6-4.7; $p<0.001$), movement retardation for ≥2 month (RR 3.8; 95 % PI 2.0-7.2; $p<0.001$) and psychosocial development for ≥2 month (RR 2.8; 95 % PI 1.5-5.0; $p<0.01$).*

*Conclusions. 1. The age of psychomotor development of FIRS affected preterms born at the 24-34 week of gestation becomes significantly smaller in comparison with other preterms at the corrected age of 12 months. However, the psychomotor development of FIRS affected infants at 6 month of corrected age did not differ from other preterm infants; 2. Newborns affected with FIRS, i.e., when IL-6 amount in umbilical cord blood was found to be ≥11.0 pg/ml at the corrected age of 12 month express higher risk for the retardation of psychomotor development; 3. For the preterm newborns when predicting 12 months corrected age prognosis it is advisable to identify the amount of IL-6 in the umbilical cord blood.*

***Correspondence to: ingrida.pilypiene@gmail.com***

Gauta 2011-01-10

■