

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola



Újszülöttkori vérnyomás vizsgálata

PhD Tézisfüzet

Dr. Kiss Judit Klára

Témavezető

Dr. habil Bereczki Csaba, PhD

Szeged

2024

1. Publikációk

I. Kiss J.K., Gajda A., Mari J., Németh J. & Bereczki C. (2023)

Oscillometric arterial blood pressure in haemodynamically stable neonates in the first 2 weeks of life, *Pediatric Nephrology*, 38:3369–3378., <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05979-x>

II. Kiss J.K., Gajda A., Mari J. & Bereczki C. (2024)

Blood pressure in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia in the first three months of life, *Pediatric Nephrology*, elfogadott, nyomtatás előtt.

2. Bevezetés

A vérnyomás ismerete elengedhetetlen a koraszülöttek és érett újszülöttek kardiovaszkuláris stabilitásának megítéléséhez. A hipotenzió és a magas vérnyomás diagnosztizálása és időben történő kezelése fontos a koraszülöttség életre szóló következményeinek csökkentése érdekében. Az elmúlt 40 év során számos vizsgálat tűzte ki célul a koraszülöttek és érett újszülöttek normál vérnyomásának meghatározását, amely azonban továbbra is nagy kihívást jelent ebben a betegcsoportban. A nehézségek az eltérő mérési módszerekből és betegpopulációból, valamint a prenatális és posztnatális befolyásoló tényezők sokféleségéből adódnak. A normál vérnyomás meghatározása céljából végzett vizsgálatok között az egyik alapvető különbség a betegek beválogatási kritériumaiban van. Néhány korai vizsgálat minden beteget bevont és statisztikai módszerekkel próbálta meg azonosítani a befolyásoló tényezőket. A normál vérnyomás meghatározásának másik megközelítése a vizsgálat elvégzése során egy hemodinamikailag stabil betegcsoport kiválasztása. Számos tanulmány vizsgálta az anyai betegségeket és az édesanyáknál alkalmazott terápia újszülöttkori vérnyomásra gyakorolt hatását, de a vizsgálati eredmények még mindig ellentmondásosak.

A koraszülöttek bizonyos betegségei, mint például a bronchopulmonalis dysplasia (BPD) befolyásolhatják a vérnyomás alakulását és a betegek későbbi kardiovaszkuláris kimenetelét. Korábban több munkacsoport vizsgálta a BPD vérnyomásra gyakorolt hatását és kimutatták, hogy a BPD-ben szenvedő koraszülötteknél lényegesen nagyobb a szisztémás magas vérnyomás kialakulásának kockázata, melynek incidenciája 12-43% közötti lehet. A fejlődő koraszülöttellátás ellenére a BPD továbbra is a koraszülés egyik leggyakoribb szövődménye, világszerte a 28. terhességi hét előtt született koraszülöttek 17-75%-át érinti. A BPD és a következményes magas vérnyomás jelentősen befolyásolhatja a koraszülöttek rövid és hosszú távú életminőségét.

3. Célkitűzések

Kutatásunk főbb tudományos kérdései és a kérdések alapján megfogalmazott célok a következők:

1. Mennyi a hemodinamikailag stabil újszülöttek normál vérnyomása? Hogyan befolyásolják az újszülöttkori jellemzők (születési súly, posztnatális kor, gesztációs kor) az újszülöttek vérnyomását?

- Célkitűzésünk volt, hogy hemodinamikailag stabil újszülöttekből és koraszülöttekből álló betegcsoportban meghatározzuk a normál vérnyomást a különböző gesztációs koroknak és születési súlyoknak megfelelően.

- Célunk volt az élet első öt napjára vonatkozó vérnyomás adatokat tartalmazó percentilis táblázat elkészítése, a különböző gesztációs korokra és születési súlyokra vonatkozóan.

2. Hogyan befolyásolja az antenatális szteroid adása a koraszülöttek vérnyomását?

- Célunk volt az antenatális szteroid újszülöttkori vérnyomás stabilizáló hatásának bizonyítása.

3. A közepesen súlyos és súlyos BPD-s betegcsoport vérnyomása eltér-e a kontrollcsoporttól?

- Célunk volt a közepesen súlyos és súlyos BPD-s betegek közül álló betegcsoport vérnyomás adatainak összehasonlítása a referencia adatokkal.

4. Kimutatható-e a magas vérnyomás a BPD-s betegek vérnyomásadatainak egyedi vizsgálatával?

- Célunk volt a közepesen súlyos és súlyos BPD-s betegek vérnyomás ingadozásának vizsgálata az élet első három hónapjában. Az egyes betegek vérnyomását a 95. percentilis értékhez hasonlítottuk.

4. Anyagok és módszerek

A Szegedi Tudományegyetem Perinatális Intenzív Centrumában (PIC) két retrospektív kutatást végeztünk. Először a hemodinamikailag stabil betegcsoport normál vérnyomását és percentilis értékeit, majd a BPD újszülöttkori vérnyomásváltozásokra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Három év alatt (2019. január 1. és 2021. december 31. között) az osztályra felvett összes beteg releváns klinikai adatait és az összes vérnyomásértékét összegyűjtöttük.

Első vizsgálatunk során a normál átlag vérnyomást és a percentilis értékeket határoztuk meg hemodinamikailag stabil újszülöttekben. A megfelelő betegcsoport kiválasztásához minden olyan újszülöttet kizártunk a vizsgálatból, akiknél a hipotenzió vagy a hipertónia kockázata jelentős volt. A kizárási kritériumok a következők voltak: (1) inotróp keringéstámogatás szükségessége, (2) posztnatális szteroid adása, (3) 24 óránál hosszabb ideig tartó invazív lélegeztetés, (4) parenchymás vesebetegség, renovaszkuláris megbetegedés és

akut veseelégtelenség, (5) súlyos veleszületett szívfejlődési rendellenesség, (6) kromoszóma rendellenesség, (7) emelkedett intracraniális nyomás, (8) magas vérnyomás diagnózisa az újszülöttnél, (9) anyai kábítószer-használat és elvonási tünetek az újszülöttnél, (10) köldökartériás katéter használata, (11) súlyos és mérsékelten súlyos BPD, (12) magas vérnyomást okozó endokrin betegségek és az (13) elhalálozás. Mivel a korábbi kutatások óta eltelt időben a neonatológiai ellátás jelentősen megváltozott, nem zártuk ki azokat a beavatkozásokat, amelyek ma már a rutin ellátás részét képezik. Összegyűjtöttük anyai anamnesztikus adatokat, de a vizsgált anyai egészségügyi problémák alapján nem zártunk ki betegeket, mivel az különböző vizsgálatok még mindig ellentmondásos eredményeket adnak az újszülöttkori vérnyomásra gyakorolt hatásukat illetően.

A második vizsgálatunkba bevontunk a három év alatt a PIC-be felvételre került minden olyan 30. terhességi hét előtt született koraszülöttet, aki közepesen súlyos vagy súlyos BPD-ben szenvedett. Kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akiket a 36. posztmenstruációs hét előtt másik kórházba helyeztünk át, illetve azokat, akik meghaltak.

A vizsgálat során használt definíciók

A terhességi kor meghatározására az utolsó menstruáció és a korai szülészeti ultrahang vizsgálat alapján került sor. A teljes szteroid profilaxis a 12 óránként intramuszkulárisan beadott 4x6 mg-os dexametazon dózist jelentette. A betegek légzéztámogatási igényét egyénekenként áttekintve állítottuk fel a középsúlyos és súlyos BPD diagnózisát, a National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 2001. évi definícióját véve alapul. A vizsgált populációban minden beteg megfelelt az 1-3. stádiumú BPD kritériumainak is a NICHD 2019-es vizsgálat alapján. Az újszülöttkori magasvérnyomást a 95. percentil feletti tartós szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomásértékek esetén diagnosztizáltunk. Tartós vérnyomás emelkedésen a három vagy annál több napig fennálló 95. percentil feletti magas vérnyomás értékeket értettük. Az újszülöttkori akut veseelégtelenség (AKI) diagnosztizálására a módosított Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definíciót alkalmaztuk.

A vérnyomás mérése

A vérnyomást oszcillometrikus módszerrel (GE Dash 3000 többparaméteres monitorrendszer GE DINAMAP vérnyomás algoritmussal) mértük, megfelelő méretű mandzsettával (a mandzsetta szélessége - kar kerülete arány a legközelebb esik a 0,50-höz). A mérésre az osztály protokolljának megfelelően csendes, éber vagy alvó állapotban került sor. A vérnyomás mérésére a jobb felkart használjuk. A vérnyomásmérésre a bal karon vagy a lábszáron került sor, ha a jobb karon a mérés kontraindikált volt (pl.: szövetsérülés, perifériás kanül vagy PICC-katéter a jobb karon).

Az adatgyűjtés és az adatok kezelése

A vérnyomásértékeket, valamint a betegek és az anyák demográfiai adatait a Phillips IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) elektronikus lázlaprendszerből és a Medsol kórházi információs rendszerből gyűjtöttük ki. Az ICCA kórházi adminisztrációs rendszer automatikusan adatbázisokban tárolja a betegmonitorizálási adatokat. Az ICCA adatbázisban szereplő összes noninvazív vérnyomásértéket SQL lekérdezés segítségével nyertük ki, majd az így kapott CSV szövegfájl ellenőrzését követően saját SQL adatbázist alakítottunk ki. Egy erre a célra kifejlesztett program, a PDAnalyzer segítségével végeztük el a mért numerikus vérnyomásértékek és az adatbázisunkban található további nyers adatok alapján az összes főbb számítást. Ez az adatkezelési módszer garantálta az adatminőséget, megőrizte az adatok megbízhatóságát és pontosságát. Összesen 360507 szisztolés, diasztolés és artériás középnyomás adatot elemeztünk. A PDAnalyzer program kiszámította a napi átlagos vérnyomásértékeket, a szórást és a napi percentilis értékeket.

Az első vizsgálatunk során összegyűjtöttük az összes vérnyomásmérési adatot, az antenatális szteroidok adására vonatkozó adatokat, az 1 és 5 perces Apgar értékeket, a születési súlyt, a lélegeztetett napok számát, az újszülöttek gyógyszeres kezelését, az anyai kórtörténet releváns elemeit és az újszülöttek diagnózisát. Vizsgálatunk során meghatároztuk a napi átlag vérnyomást a 30. gesztációs hét előtt világra jött betegek olyan koraszülött csoportja esetében, ahol a betegeknek nem volt középsúlyos vagy súlyos BPD-je vagy egyéb kockázata magas vérnyomás kialakulására. Továbbá meghatároztuk ennek a betegcsoportnak a 95 vérnyomás percentilis értékét napi és heti felbontásban, lineáris regressziós egyenes segítségével. Második vizsgálatunkban ezek az eredmények referenciaként szolgáltak.

Második vizsgálatunkban a középsúlyos és súlyos BPD-s betegcsoport vérnyomásadatait vizsgáltuk. Összehasonlítottuk a BPD betegcsoport eredményeit a korábban meghatározott normál napi átlaggal, melyet a 30 hetesnél fiatalabb gesztációs korban született koraszülött betegek csoportjából számítottunk ki. Mivel a két csoport napi átlag vérnyomásgörbéje között eltérést találtunk, ezért napi és heti rendszerességgel egyénileg is megvizsgáltuk a beteg vérnyomásának alakulását.

Alkalmazott statisztikai elemzés

A legtöbb esetben a statisztikai vizsgálatot az IBM SPSS Statistics program (29-es verzió) és a Microsoft Excel Data Analysis modul segítségével végeztük el. Az egy próbás Kolmogorov-Smirnov tesztet használtuk a vérnyomás adatok normális eloszlásának bizonyítására. Folytonos változók esetén kétmintás T-próbát alkalmaztunk a minták összehasonlítására, diszkrét változók esetén pedig egyszerű binomiális tesztet. Az ellenőrzéshez a szignifikancia szintet

általában $p < 0.05$ értékre állítottuk be. Lineáris regressziós analízis segítségével hoztuk létre a trendvonalakat, hogy közelítsük a nyers vérnyomásértékekből számított számtani átlagot. A grafikonok a Microsoft Excel 2209-es verziójával készültek.

Etikai engedély

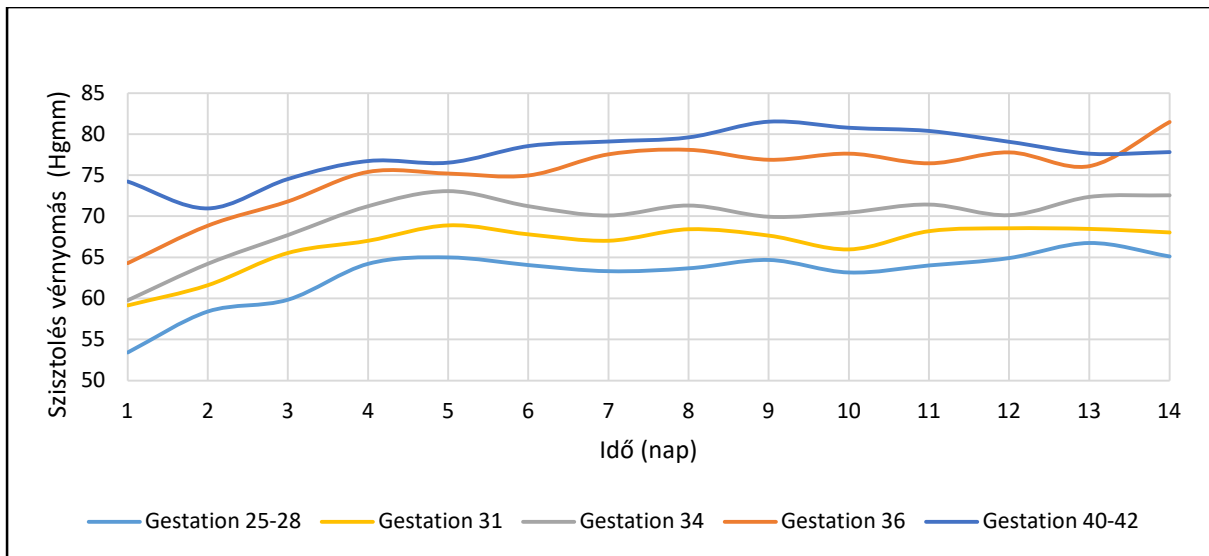
Az etikai engedélyt a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága és az Egységügyei Tudományos Tanács, Tudományos Kutatásetikai Bizottsága adta meg. Az etikai engedélyek számai: 78/2021-SZTE RKEB, BM/15221-1/2023.

5. Eredmények

Három év alatt (2019-2021) 839 beteget kezelünk a PIC osztályon. A kizárási kritériumok alkalmazása után 629 újszülött adatait vontuk be a vizsgálatba, akik közül 378 (60%) koraszülött és 251 (40%) érett újszülött volt. Az elektronikus adatbázis a három év alatt 119714 szisztolés, 119700 diasztolés és 121093 artériás középnyomás adatból (azaz összesen 360507 adatból) állt. A kizárási kritériumok alkalmazása után a fennmaradó 629 betegnél 44990 szisztolés, 44977 diasztolés vérnyomás és 44971 artériás középnyomás állt rendelkezésünkre.

A vérnyomás vizsgálata a gesztációs korok szerint az első 14 életnapon

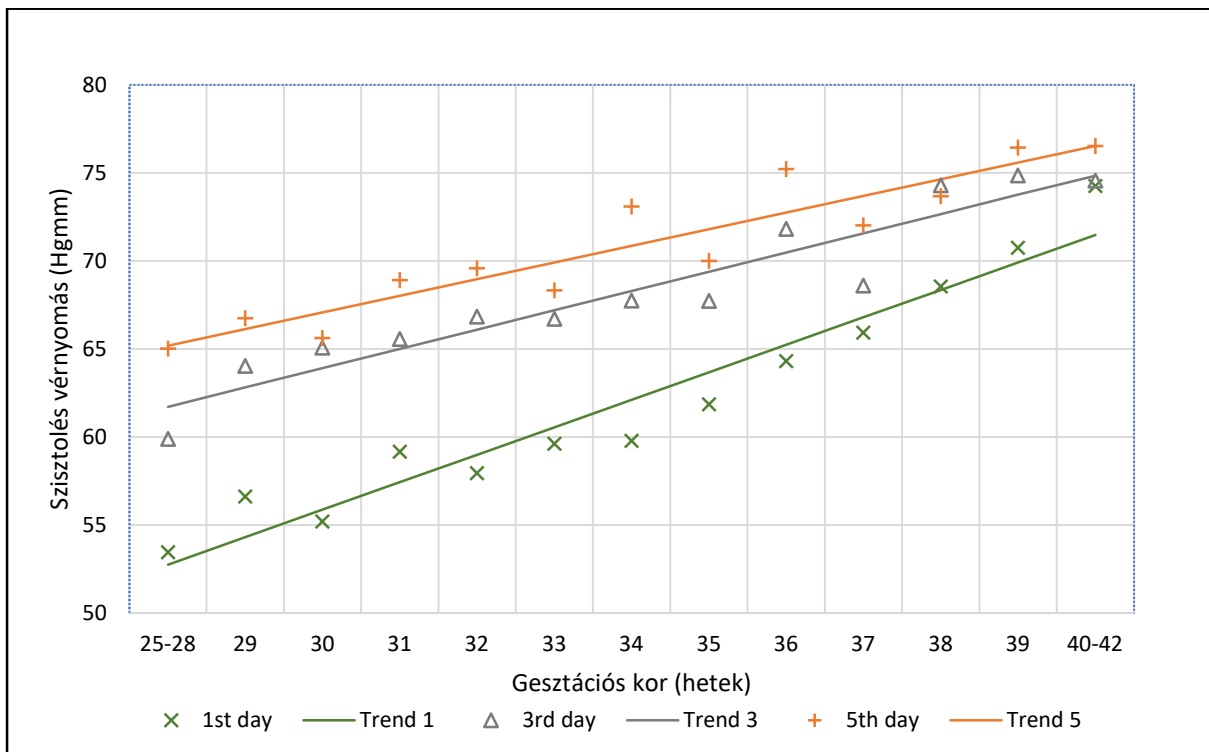
A vizsgálatunk első részében meghatároztuk a különböző gesztációs koroknak megfelelő napi átlag vérnyomásértékeket az első két élethéten és minden gesztációs korra jellemzően elkészítettük a vérnyomásgörbét. A napi vérnyomásmérésekből kiszámítottuk az adott terhességi korra jellemző napi vérnyomások matematikai átlagát és a szórását. Az extrém koraszülött csoport alacsony betegszáma miatt a 25-28. terhességi héten született koraszülötteket egy csoportban vizsgáltuk. Az alacsony mérési szám miatt a 40-42. terhességi héten világra jött újszülötteket szintén közösen vizsgáltuk. Reprezentatív példaként bemutatjuk a napi átlagos szisztolés vérnyomás görbét az idő függvényében különböző gesztációs csoportokban az első két élethéten (lásd 1. ábra). Statisztikailag szignifikáns eltérést találtunk a különböző gesztációs héten világra jött betegcsoportok átlagos vérnyomásértékei között az SPSS program kétmintás T-próbája segítségével. Megállapítottuk, hogy a vérnyomás emelkedik a születés utáni napok számával és a terhességi kor növekedésével (lásd 1. ábra). Eredményeink szerint a szisztolés vérnyomás emelkedése az élet első három napjában meredekebb a koraszülötteknél (25-36. hetes terhesség), mint az érett újszülötteknél. A szisztolés vérnyomás a koraszülötteknél napi 3.75 Hgmm-rel, az éretteknél pedig 1.60 Hgmm-rel emelkedett az első három napban. Az első öt nap után az átlagos szisztolés vérnyomás értékek enyhe csökkenést mutathatnak (lásd 1. ábra), de a tendencia az első két héten továbbra is emelkedő marad.



1. ábra Szisztolés vérnyomás görbék a különböző gesztációs korokban

Hasonló mintázatot tapasztaltunk a diasztolés vérnyomás és az artériás középnyomás adatait vizsgálva. Az első három napban a napi diasztolés vérnyomás emelkedés koraszülötteknél 3.57 Hgmm, érett újszülötteknél 1.95 Hgmm volt, a napi artériás középnyomás emelkedés pedig 3.73 Hgmm volt a koraszülötteknél és 1.93 Hgmm az érett újszülötteknél.

Vérnyomás alakulása az első öt életnapon a gesztációs kor függvényében



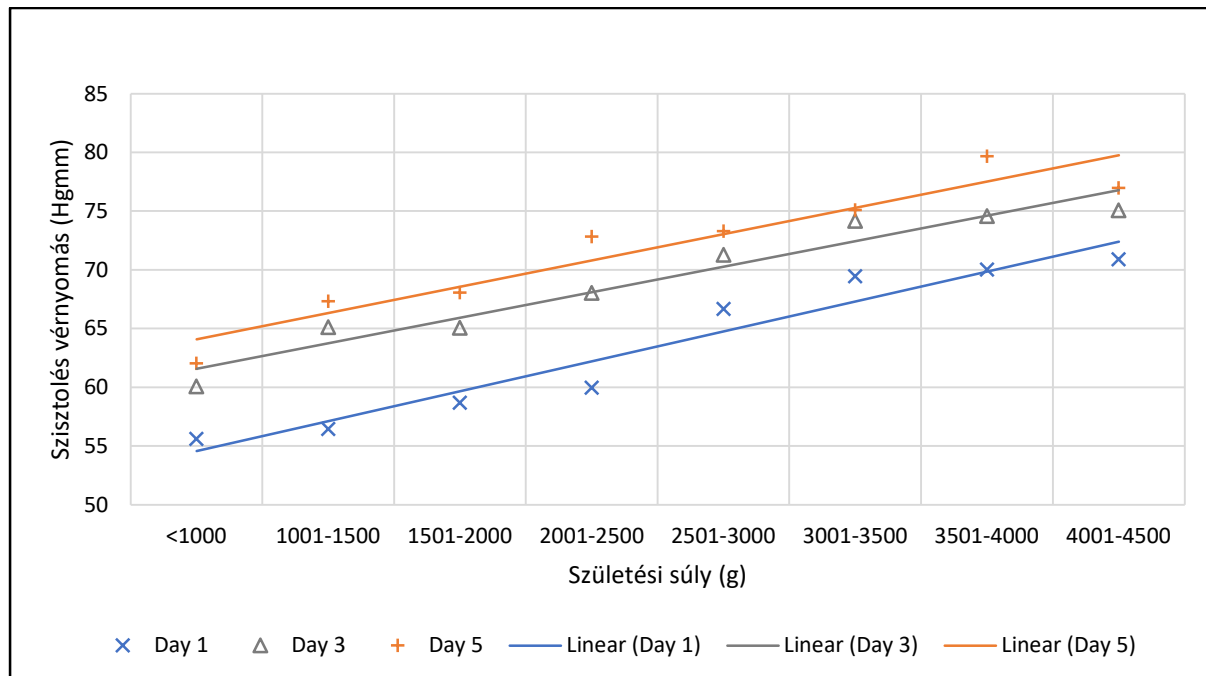
2. ábra A szisztolés vérnyomás a terhességi korok függvényében az élet első, harmadik és ötödik napján

Tekintettel arra, hogy a legkifejezettebb vérnyomás változások az első élethétben következnek be, ezt az időszakot részletesen elemeztük és az első, harmadik és ötödik napon kiszámítottuk

az átlagos napi vérnyomást. Az eredmények grafikus ábrázolása a 2. ábrán látható, mely a szisztolés vérnyomás értékeket és a lineáris regressziós egyeneseket mutatja be a különböző gesztációs korok szerint az élet első (Trend 1), harmadik (Trend 3) és ötödik (Trend 5) napján. Elemzésünk szerint a lineáris regressziós egyenesek erősen korrelálnak a napi átlagos vérnyomás adatokkal. A 2. ábrán látható módon a trendvonalak meredekebben nőnek az élet első napján, mint a harmadik vagy ötödik napon. Ebből látható, hogy az élet első, harmadik és ötödik napja közötti vérnyomáskülönbség a terhességi kor növekedésével csökken. Vizsgálatunk során létrehoztunk egy percentilis táblázatot mely az első, harmadik és ötödik életnapon megadja a 10-es, 50-es és 90-es vérnyomás percentilis értékeket mind a szisztolés, mind a diasztolés, mind az artériás középnyomás esetén. A táblázat a megjelent publikáció mellékletében megtekinthető.

Vérnyomás alakulása a születési súly függvényében

Megvizsgáltuk az újszülöttkori vérnyomás változását a születési súly növelésével, és nyolc betegcsoportot hoztunk létre. Minden betegcsoportban 500g különbség volt a születési súlyban. A vizsgálat során 613 beteg vérnyomásadatait elemeztük. A 4500g-nál nagyobb testsúlyú betegek adatait a mérések alacsony száma és a rövid kórházi tartózkodás miatt nem használtuk fel a számításhoz.



3. ábra A szisztolés vérnyomás alakulása a születési súly függvényében

A szisztolés vérnyomás értékeket és a lineáris regressziós egyeneseket a 3. ábra mutatja. A vizsgálat során létrehoztuk a különböző születési súlycsoportokra vonatkozó percentilis

táblázatot, amely az élet első harmadik és ötödik napjára vonatkozóan tartalmazza a 10-es, 50-es és a 90-es vérnyomás percentilis értékeket (lásd 1. táblázat).

1. táblázat Az átlagos vérnyomásértékek és 10., 50. és 90. percentilis értékek a születési súly szerint az élet első, harmadik és ötödik napján.

Születési súly (g)		1. nap BP				3. nap BP				5.nap BP			
		Át-lag	10. Pc	50. Pc	90. Pc	Át-lag	10. Pc	50. Pc	90. Pc	Át-lag	10. Pc	50. Pc	90. Pc
<1000	SBP	56	40	55	72	60	46	59	77	62	49	62	77
	DBP	35	21	36	48	40	27	38	56	39	29	38	51
	MBP	43	27	41	56	48	35	46	64	47	36	47	59
1001-1500	SBP	56	43	55	71	65	53	65	78	67	54	68	79
	DBP	35	24	36	45	42	32	42	53	43	33	43	54
	MBP	43	31	43	56	51	40	51	61	52	41	52	62
1501-2000	SBP	59	48	58	70	65	54	65	77	68	57	68	81
	DBP	35	26	35	44	42	33	41	52	42	32	42	53
	MBP	44	34	44	54	51	42	51	60	52	42	52	64
2001-2500	SBP	60	50	59	72	68	58	68	79	73	60	73	86
	DBP	37	27	36	46	44	35	44	53	45	35	44	57
	MBP	46	36	45	55	53	44	53	62	56	45	55	69
2501-3000	SBP	67	54	64	82	71	59	71	84	73	63	74	83
	DBP	43	30	41	58	45	34	44	56	43	35	42	54
	MBP	52	40	50	68	55	44	54	67	55	45	54	66
3001-3500	SBP	69	56	69	82	74	62	73	87	75	63	75	88
	DBP	42	32	42	52	47	37	46	58	46	37	45	56
	MBP	52	42	52	63	58	46	57	70	57	48	57	68
3501-4000	SBP	70	59	70	81	75	62	74	86	80	69	80	91
	DBP	42	32	41	52	48	37	47	59	48	39	48	59
	MBP	53	43	52	64	58	46	58	70	60	50	60	71
4001-4500	SBP	71	58	70	88	75	62	75	88	77	61	78	90
	DBP	43	35	42	54	47	36	45	59	46	36	44	58
	MBP	53	43	52	66	58	45	58	71	58	45	58	69

SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás, MBP: artériás középnyomás, BP: vérnyomás, Pc: percentil

Az antenatális szteroid profilaxis újszülöttkori vérnyomásra gyakorolt hatásának vizsgálata

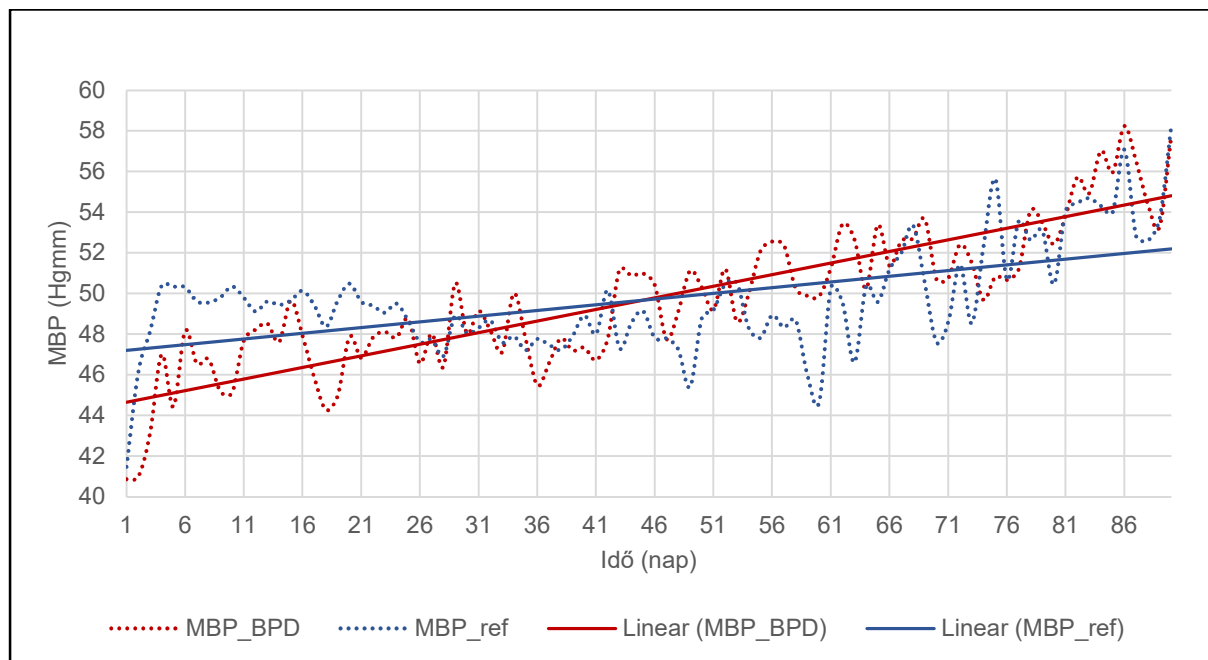
Az élet első két hetének vérnyomásai alapján összehasonlítottuk a teljes antenatális szteroid profilaxisban részesült (n=170, 55%) koraszülött (gesztációs kor: 25-34. hét, össz betegszám: 306) csoport átlagos vérnyomásértékeit, azzal a betegcsoporttal, akik nem (n=54, 18%) vagy csak részleges szteroid profilaxisban (n=82, 27%) részesültek. A két csoport vérnyomása között nem volt szignifikáns különbség.

Vérnyomásváltozások vizsgálata közepesen súlyos és súlyos BPD-s betegekben

Vizsgálatunk célja a vérnyomás változásainak vizsgálata volt a BPD-s koraszülöttek csoportjában az élet első három hónapjában. Három év alatt osztályunkra 126, 30. hétnél fiatalabb gesztációs korú koraszülött került felvételre, akik közül 26 betegnél diagnosztizáltunk közepesen súlyos vagy súlyos BPD-t. Adatbázisunk 19481 mért vérnyomásadatot tartalmazott külön-külön a szisztolés, a diasztolés vérnyomásra és az artériás középnyomásra vonatkozóan az élet első 90 napjában. Így betegenként átlagosan 749.3 vérnyomásadatot, vagyis betegenként napi 8.3 vérnyomérést elemeztünk.

Az átlagos szisztolés, diasztolés és artériás középnyomás alakulása a BPD-s betegcsoportban a referencia adatokhoz képest

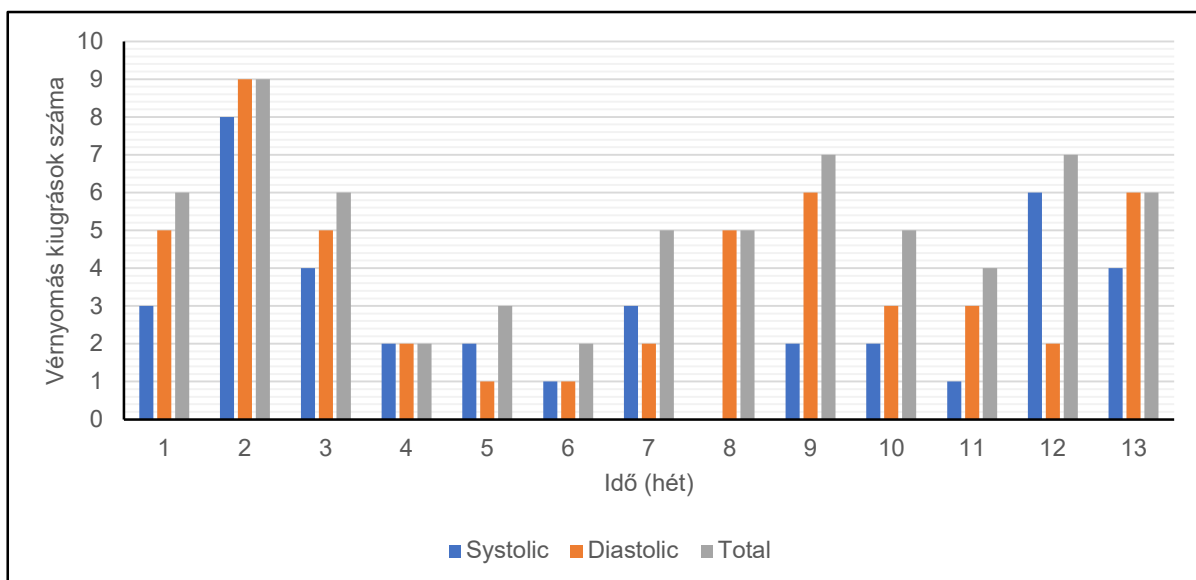
Kiszámoltuk a BPD-s betegcsoport napi átlagos szisztolés, diasztolés és artériás középnyomás értékeit. A napi átlagos vérnyomásadatok alapján két trendvonalat hoztunk létre: az egyik a BPD-s betegcsoport, a másikat a referencia vérnyomásadatok alakulását szemlélteti (lásd 4.ábra). Vizsgálatunk első részében a két vérnyomásgörbét és a hozzájuk tartozó trendvonalakat hasonlítottuk össze. A BPD-s betegek szisztolés vérnyomás trendvonala kezdetben alacsonyabb értékeket mutatott, és fokozatosan emelkedett egészen a 70. életnapig, amikor is átlépte a referencia trendvonalat. A diasztolés vérnyomás és az artériás középnyomás (lásd 4. ábra) is hasonló tendenciát mutatott, mint a szisztolés vérnyomás, de a trendvonalak hamarabb a 30., illetve 45. nap körül érték el a referencia trendvonalat.



4. ábra A BPD csoport és a referenciacsoport átlagos vérnyomásgörbéi és lineáris trendvonalai az idő függvényében. MBP: artériás középnyomás, BPD: bronchopulmonalis dysplasia, ref: referencia csoport, Linear: lineáris trendvonal

A napi vérnyomás átlag összehasonlítása a 95 percentilis értékkel

A vizsgálat második részében kiszámoltuk minden BPD-s beteg napi vérnyomás átlagát és a referencia adatokból nyert 95 percentilis értékkel hasonlítottuk össze. A 2340 betegnapot figyelembe véve 38 szisztolés (1.6%) és 50 diasztolés (2.1%) napi átlag mérés volt a 95 percentilis felett. A teljes mintánkban csak kilenc betegnél nem tapasztaltuk a napi átlag vérnyomás kiugrását (vagyis a napi szisztolés vagy diasztolés átlag vérnyomás a 95 percentilis érték fölé emelkedését). Az első három hónapban a betegek 65%-ban (n=17) volt legalább egy nap, amikor az átlag vérnyomás a hipertóniás tartományban volt. A betegcsoportban 13 betegnek (50%) a napi szisztolés átlag vérnyomása és 16 betegnek (61.5%) a napi diasztolés átlag vérnyomása haladta meg a 95 percentilis értéket. A legtöbbször alkalomszerű, napi vérnyomás kiugrásokat észleltünk. Tizenegy betegnél (42%) azonban három vagy több napig volt az átlag vérnyomás a 95 percentilis érték felett. A három vagy több napig emelkedett vérnyomású betegeket összehasonlítottuk a betegcsoport többi betegével. Statisztikailag a három vagy több napig emelkedett napi átlag vérnyomású betegcsoportnál az akut veseelégtelenség meglétének esélye szignifikánsan magasabb volt (legalább 25%). Az akut veseelégtelenség döntően (91.6%) az élet első két hetében fordult elő. Valamennyi vizsgált BPD-s beteg szérum kreatinin szintje és vizeletürítés az életkorának megfelelő normál tartományban volt az ötödik élethetét követően. Megvizsgáltuk a vérnyomás-emelkedés kezdetét, a legtöbbször a napi átlag vérnyomás az élet 2., 9., 12. és 13. hetében volt emelkedett, ami a korrigált 28., 35., 38. és 39. terhességi hétnek felel meg (lásd 5. ábra).



5. ábra A szisztolés, diasztolés és az összesített vérnyomás kiugrások száma a 13 hét alatt total: szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomáskiugrások száma

Megvizsgáltuk egyes terápiás beavatkozások (folyadék bólus, vértranszfúzió, pozitív inotróp gyógyszerek alkalmazása) és a vérnyomás kiugrások időbeliségét és megállapítottuk, hogy ezen kezelések időpontja nem egyezik a magas vérnyomásos időszakokkal. A vizsgált terápiákat főleg az élet első három hetében alkalmaztuk: a transzfúziók 44%-át, a folyadék bólusok 88%-át és a pozitív inotrop kezelés 62%-át. Mivel ezeket a terápiákat a vizsgálati időintervallumhoz képest rövid ideig alkalmaztuk, ezért ezek a tényezők nem befolyásolhatják vérnyomáselemzés eredményeit.

6. Értékelés

Két retrospektív vizsgálatot végeztünk el, amelyek során nagy adatbázis használatával meghatároztuk az újszülöttkori normál oszcillometrikus vérnyomást és a megfelelő percentilis értékeket. Vizsgálatuk továbbá az extrém koraszülöttség egyik leggyakoribb szövődményének a BPD-nek a vérnyomásra gyakorolt hatását. Első vizsgálatunkban mind a betegek száma, mind a mért adataink mennyisége összevethető az ezen a területen végzett eddigi legnagyobb vizsgálatokkal. Újszerű módszerként az elektronikus lázlaprendszerből történt adatlekérdezés segítségével nagyszámú vérnyomásadatot dolgoztunk fel és egy önálló szoftver segítségével elemeztük azokat tovább. Ez a retrospektív megközelítés lehetővé tette a nagy adathalmaz használatát, és jelentősen csökkentette az adatok pontatlanságából adódó hibák lehetőségét.

A legtöbb kutatásban ezen a területen kardiovaszkulárisan stabil betegcsoportot vizsgáltak, de a magas vérnyomás kockázatával rendelkező újszülötteket csak részben zárták ki. A korábbi vizsgálatok elvégzése óta a neonatológiában alkalmazott terápiás gyakorlat jelentős változáson ment át és nagymértékben javult a betegek túlélése. Ezen változások miatt megnőtt, a súlyos morbiditásoktól és jelentős terápiás beavatkozásoktól mentes betegcsoporton végzett új vérnyomás vizsgálatok lefolytatásának az igénye és a jelentősége.

Eredményeinket a korábban oszcillometrikus vérnyomásmérési módszerekkel végzett vizsgálatokkal hasonlítottuk össze. Kent és munkatársai egy homogén koraszülött betegcsoportot vizsgáltak, melyben sem lélegeztetett betegek, sem keringéstámogatást igénylő betegek nem voltak. A Kent és munkacsoportja által gesztációs kor szerint közzétett vérnyomásértékek közel esnek az általunk a második életnapon közölt eredményekhez. Pejovic és kutatócsoportjának célja a normál újszülött és koraszülött csoport vérnyomásértékeinek meghatározására volt. A mi vizsgálatunk során Pejovic eredményeinél magasabb vérnyomás értékeket kaptunk. Feltételeztük, hogy a különbséget az eltérő betegpopuláció, terápiás gyakorlat és a különböző oszcillometrikus eszközök használata okozhatja. A téma fontosságát és aktualitását mutatja, hogy első publikációnk megjelenése óta újabb két eredeti vizsgálat

látott napvilágot, amelyek célja a normál vérnyomásértékek meghatározása volt. Egy kanadai kutatócsoport artériás vérnyomásméréssel a koraszülöttek (<29. gesztációs hét) normál vérnyomását határozta meg az élet első három napján, amikor a jelentős hemodinamikai változások bekövetkeznek. Egy holland munkacsoport közelmúltbeli kutatása normál vérnyomás és percentilis görbéket dolgozott ki a különböző gesztációs csoportokra.

Vizsgálatunk az említett vizsgálatokhoz hasonlóan nagy adatbázist dolgozott fel, a gyakorlatban használt oszcillomerikus normál vérnyomást és a releváns percentilis értékeket határozta meg a különböző gesztációs korok és születési súlyok szerint. Egy a gyakori újszülöttkori hipertóniás esetekről szóló cikk, az első publikációnkban közölt, születési súlycsoportokra és a percentilis értékekre vonatkozó táblázatunkat felhasználta a normál vérnyomások ismertetésénél.

Az antenatális szteroidok vérnyomás stabilizáló hatása még mindig vitatott, bár a legtöbb közlemény azt mutatja, hogy az antenatális szteroid hatására az újszülöttkori vérnyomás növekszik. Az általunk elvégzett vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a komplett szteroid profilaxisban részesültek és azok között akik nem vagy csak részleges szteroid profilaxist kaptak. Vizsgálatunkban a részleges szteroid profilaxis hatását a csökkenő beteg- és mérési számok miatt nem tudtuk külön vizsgálni.

A második közleményünkben a BPD-s betegek vérnyomásváltozásait mutattuk be az élet első három hónapjában. A vizsgált időszak hossza, az adatgyűjtés gyakorisága és a vérnyomásmérések magas száma miatt a kutatásunk különbözik a többi hasonló témájú vizsgálattól. Több korábban elvégzett klinikai vizsgálat eredménye, arra utalt, hogy a BPD-ben szenvedő koraszülötteknél a hipertónia kialakulásának kockázata magasabb, de több olyan kutatás is van, amely nem mutatott ki magas vérnyomást ebben a betegcsoportban. A különbség a vizsgálatok között a BPD-re és a magas vérnyomásra használt eltérő diagnosztikus kritériumokon kívül, a vérnyomásmérési időszakok eltérő hosszából, gyakoriságából és időpontjából is adódhat. A magas vérnyomás legvalószínűbb megjelenési ideje széles skálán mozog az irodalom szerint, a 0.5 és 15 hónap között jelentkezik. Jenkins és munkatársai arról számoltak be, hogy a magas vérnyomás általában a 11.3 ± 3.2 héten, vagyis a 39.6 ± 3.6 posztmenstruációs hét körül kezdődött. Betegcsoportunkban a vérnyomás emelkedést 2., 9. és 12-13. élethéten észleltünk leggyakrabban. Ez utóbbi a 38-39. korrigált gesztációs hétnek felel meg. A vérnyomás korai emelkedése összefüggésben állhat más betegségekkel, mint például az akut veseelégtelenséggel. Az élet harmadik hónapjától kezdődő vérnyomás emelkedés azonban összefüggésbe hozható lehet a BPD-vel.

A BPD-ben szenvedő betegek magas vérnyomásának etiológiája egyelőre nem ismert pontosan, és valószínűleg számos faktor járul hozzá egyidejűleg a kialakulásához. Mivel a pulmonális hipertónia gyakran jelen van a BPD-s betegekben, az egyik lehetséges magyarázat a következményes magas vérnyomás kialakulása a megfelelő pulmonális perfúzió és oxigénellátás fenntartása érdekében. Egy másik vizsgált magyarázat a koraszülötteknél az elasztogenezis károsodása, ami az artériák merevségéhez és a vasodilatáció károsodásához vezet. Az egyik legtöbbet tanulmányozott magyarázat az, hogy a veseelégtelenség szisztémás hatásai negatívan befolyásolják a fejlődő tüdőt. Az AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates) és a PENUT (Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial) vizsgálatok másodlagos elemzése megerősítették, hogy az AKI-s koraszülötteknél nagyobb a BPD kialakulásának kockázata. Az AKI különböző mechanizmusokon keresztül járul hozzá a krónikus tüdőbetegség kialakulásához. A folyadék- és elektrolit- homeosztázis eltérései, az extravaszkuláris folyadékretenció és a megnövekedett kapilláris alveoláris permeabilitás károsodott gázcseréhez és a tüdőbetegség súlyosbodásához vezethet. Az AKI által okozott szisztémás gyulladási reakció hozzájárulhat a tüdőkárosodáshoz és a fibrózis kialakulásához. Állatkísérletes modell kimutatta, hogy az AKI befolyásolja az angiogenezist és az alveolarizációt, ami kísérleti állatokban BPD-hez hasonló fenotípushoz vezet. Az AKI-ban szenvedő újszülötteknél közel kétszer nagyobb a kockázata az újszülöttkori hipertónia kialakulásának. Vizsgálatunkban az AKI előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akinek a napi átlag vérnyomása három vagy több napig emelkedett volt, ami megerősíti az AKI szerepét a BPD és a hipertónia kialakulásában.

Farnbach és munkatársai kutatásukban az újszülöttkori hipertónia változó spektrumára hívták fel a figyelmet. Kutatásuk kimutatta, hogy a legtöbb pulmonális, vagy ismeretlen okokból hipertóniás újszülött alacsony plazma renin aktivitással és potenciálisan magas Di-2-etilhexil-ftalát (DEHP)-expozícióval rendelkezik. A DEHP egy a műanyagok lágyságát és rugalmasságát növelő adalék, amely kimosódhat az infúziós szerelvényekből és légzőkörökből. A DEHP metabolitja gátolja a 11 β HSD2 enzimet, a következményes mineralokortikoid receptor aktiváció folyadékretencióhoz és nátrium reabszorpcióhoz vezet, mindez potenciálisan szerepet játszhat a magas vérnyomás kialakulásában BPD-s betegekben.

A vizsgálatok korlátozó tényezői

A normál újszülöttkori vérnyomás vizsgálatának a korlátozó tényezői a vizsgálat retrospektív jellegéből fakadnak. Az újszülöttek ébrenléti állapota és a mérés helye nem szerepel az elektronikus dokumentációban. A vérnyomás mérésre azonban normál betegellátási

körülmények között, a PIC megfelelő protokolljainak betartásával került sor, amely biztosítja a megfelelő minőségű vérnyomás mérések elvégzését. Második vizsgálatunkban csak korlátozott következtetéseket tudunk levonni a gyógyszerek vérnyomásra gyakorolt hatásáról. Számos olyan terápia (pl. posztnatális szteroidok, diuretikumok, vértranszfúzió, folyadék bólus, inotrópok) használt a BPD-s koraszülöttek kezelése során, amely vérnyomás változást okozhat. Egy kiterjedt és prospektív tanulmányra lenne szükség ezen befolyásoló tényezők hatásának további tisztázása érdekében.

További kutatási javaslatok

Bár számos tanulmány vizsgálta az újszülöttek normál vérnyomását, további kutatásra van szükség, hogy az anyai és újszülöttkori terápiai tényezők és diagnózisok vérnyomás befolyásoló hatását pontosan megismerhessük. A részleges antenatális szteroid adagolás és annak hatása az újszülöttek hemodinamikai stabilitására szintén további kutatást igényel. Az újszülöttkori hipertónia vizsgálatának egyik legizgalmasabb kérdése a környezeti tényezők, például a ftalát hatása. Nagy jelentősége lenne a neonatológiában egy nagy esetszámú prospektív multicentrikus vizsgálatnak, amely a ftalát szerepét tisztázná az újszülöttkori hipertónia kialakulásában. Egy nagyobb, prospektív vizsgálatra van szükség az AKI, a BPD, a magas vérnyomás és a pulmonális hipertenzió közötti kapcsolat vizsgálatához. A BPD-s betegek vérnyomás alakulásának követése, és az AKI-s betegek vérnyomás változásának vizsgálata szintén javíthatná a különböző alapbetegségben szenvedő koraszülöttek vérnyomás változásainak megértését.

7. Összefoglalás

A két vizsgálatunk eredménye alapján a legfontosabb megállapításainkat a következőképpen foglaljuk össze:

1. Mennyi a hemodinamikailag stabil újszülött normál vérnyomása? Hogyan befolyásolják az újszülöttkori jellemzők (születési súly, posztnatális kor, gesztációs kor) az újszülöttek vérnyomását?

- Hemodinamikailag stabil állapotú koraszülötteknél és újszülötteknél meghatároztuk a normál napi átlag vérnyomást a különböző gesztációs korokban és születési súlyokban az első két élethéten. Szignifikáns különbséget találtunk az egyes gesztációs korok vérnyomása között. Kutatásunk további adatokat szolgáltat arról, hogy a vérnyomás hogyan változik a születési súly függvényében. Pozitív lineáris korreláció van a születési súly és az első, harmadik és ötödik életnapon mért vérnyomás között. Szignifikáns különbség van a különböző születési súlycsoportok vérnyomása között.

- A különböző gesztációs korú és születési súlyú betegek első öt életnapjára vonatkozó 10., 50. és 90. vérnyomás percentilis értékeket tartalmazó táblázatot hoztunk létre. A percentilis táblázatok új információkat tartalmaznak, mivel a Dionne által a korábbi vizsgálatok eredményéből kalkulált táblázatok, csak a második élethét után alkalmazhatóak.

2. Növeli-e az antenatális szteroid adás az újszülöttkori vérnyomást?

- Nem találtunk szignifikáns vérnyomáskülönbséget a komplett antenatális szteroid profilaxisban részesült betegek és azon betegek között, akik nem, vagy csak részleges szteroid profilaxist kaptak. Nem tudtuk igazolni az antenatális szteroid újszülöttkori vérnyomás stabilizáló hatását.

3. A mérsékelt és súlyos BPD-s betegcsoport vérnyomása eltér-e a referencia adatoktól?

- Statisztikailag szignifikáns korrelációt találtunk a BPD-s betegcsoport vérnyomásértékei és a referencia adatok között. A BPD-s csoport és a referenciacsoport vérnyomásgörbéje közötti különbség is statisztikailag szignifikáns volt.

4. Kimutatható-e a magas vérnyomás a BPD-s betegek vérnyomásának egyénekenkénti vizsgálatával?

- Az egyes BPD-s betegek átlagos napi vérnyomását a 95 percentilissel összehasonlítva 11 betegnél (42%) fordult elő három napig vagy annál hosszabb ideig tartó magas vérnyomásos periódus. Statisztikai elemzésünk szerint ezen betegeknél az akut veseelégtelenség előfordulása szignifikánsan magasabb volt.

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Bereczki Csabának, hogy lehetőséget biztosított és támogatta a vizsgálatok elvégzését. Köszönettel tartozom a publikációk és a disszertáció elkészítése során tett észrevételeiért és a tudományos útmutatásáért.

Hálás vagyok Katona Márta professzorasszonynak, hogy 15 éve meggyőzött, arról, hogy neonatológus legyek és neonatológusként példát mutatott.

Ezúton is köszönöm a PIC-ben dolgozó orvoskollégáknak és nővéreknek, különösen Dr. Gajda Annának és Dr. Mari Juditnak a támogatást.

Köszönettel tartozom testvéremnek, Kiss Györgynek a szoftverprogramozásban nyújtott segítségéért és kiváló adatkezelési tanácsaiért.

Végül, de nem utolsósorban rendkívül hálás vagyok az édesapámnak, Dr. Kiss Lajosnak a kutatói munkámhoz és annak tudományos publikációihoz nyújtott véleményéért és tanácsaiért, valamint munkáim fáradhatatlan lektorálásáért.