



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Д-р ЛИЛИЯ ГЕОРГИЕВА ВАКРИЛОВА

**РАННИ КРИТЕРИИ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА И
ПРОГНОЗАТА ПРИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА С ТЕГЛО
ПОД 1500 ГРАМА**

Дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен
“Доктор”

Област на висше образование: здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина, шифър 7.1.

Научна специалност: Микропедиатрия / Неонатология

София, 2011 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	3
I. Въведение	4
II. Литературен обзор	5
1. Анатомо-физиологични особености на фетуса, лимитиращи възможностите за преживяване при ниска гестационна възраст	5
1.1 Дихателна система	5
1.2 Централна нервна система	10
1.3 Зрение	13
2. Фактори, определящи изхода и прогнозата при новородени с VLBW и VLGA	14
2.1 Гестационна възраст и тегло	14
2.2 Специфика на проблемите при новородени с ELBW и ELGA	16
2.3 Новородените в 22-25 г.с. - медицинска, социална и етична дилема	19
2.4 Наши проучвания за изхода при новородени с тегло под 1000g	21
2.5 Перинатални и акушерски фактори, влияещи върху изхода	24
3. Методи за оценка на началната тежест на състоянието	26
3.1 CRIB	27
3.2 SNAP, SNAPPE	28
3.3 По-малко популярни системи за оценка на тежестта на състоянието	31
4. Фактори, свързани със състоянието при раждане, влияещи върху изхода	33
4.1 Apgar-скор	33
4.2 Интензивност и обем на началната реанимация	34
4.3 АКС от пъпна артерия и след раждането	34
4.4 Кръвен лактат	35
III. Цел и задачи	39
IV. Пациенти и методи	40
1. Клиничен контингент	40

2.	Изследователски методи	41
2.1.	Клинични и лабораторни методи	41
2.2.	Статистически методи	43
V. Резултати и обсъждане		46
1.	Характеристика на изследвания контингент	46
2.	Влияние на теглото и гестационната възраст върху изхода	53
3.	Влияние на фактори, свързани с пола, бременността и акушерското поведение	64
4.	Влияние на показатели за началната тежест на състоянието върху изхода	71
4.1.	Апгар-скор	71
4.2.	АКС и кръвен лактат	74
4.3.	Зависимост между обем на реанимацията след раждането и изхода	90
4.4.	Анализ на значението на началната и продължителна дихателна реанимация за изхода	96
5.	Анализ на прогностичните възможности на CRIB за риска	100
6.	Рискови фактори за възникване на усложнения	105
6.1.	Рискови фактори за възникване на ранни усложнения	105
6.2.	Честотата и рискови фактори за късни усложнения	111
6.2.1.	Бронхо-пулмонална дисплазия	112
6.2.2.	Увреждания на ЦНС	115
6.2.3.	Ретинопатия на недоносеното	119
7.	Модели за прогнозиране на риска	124
VI. Изводи		142
VII. Приноси		145
VIII. Книгопис		146
Приложения		166

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АВ	Апаратна вентилация
АКС	Алкално киселинен статус
АТФ	Аденозинтрифосфат
БПД	Бронхо-пулмонална дисплазия
г.с.	Гестационна седмица
ДЦП	Детска церебрална парализа
ИВК	Интравентрикуларен кръвоизлив
ИУР, ИУХ	Интраутеринна ретардация / хипотрофия
КС	Кортикостероиди
КЦР	Кардио-циркулаторна реанимация
НЕК	Некротизиращ ентероколит
НИО, ИО	Неонатално интензивно отделение
ПАК	Персистиращ артериален канал
ПВЛ	Перивентрикуларна левкомалация
РЗ	Родилна зала
ТФЕ, ТЕГ	Трансфонтанелна ехография
ЦНС	Централна нервна система
<hr/>	
AGA	Съответно за гестационната възраст
BE	Излишък на бази
CI	Доверителен интервал – Confidence Interval
CRIB	Клиничен рисков индекс за бебета
ELBW	Екстремно ниско тегло при раждане
ELGA	Екстремно ниска гестационна възраст при раждане
FiO₂	Фракция на кислорода в подаваната газова смес
HIF	Хипоксия индуциран фактор
NRN	Neonatal Research Network
NTISS	Неонатална терапевтично-интервенционна скор система
O₂	Кислород
OR	Отношение на рисковете (шансовете) – Odds Ratios
PaO₂	Парциално артериално налягане на кислорода
ROP	Ретинопатия на недоносеното
SatO₂	Сатурация на хемоглобина с кислород
SGA	Малко за гестационната възраст
SNAP	Скор за неонатална акутна физиология
SNAPPE	SNAP - перинатално разширение
VLBW	Много ниско тегло при раждане
VLGA	Много ниска гестационна възраст при раждане

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Напредъкът в перинаталната медицина през последните десетилетия води до съществено подобряване в неонаталната преживяемост при рискови групи новородени. Още през 60-те години новородените с тегло под 1500g и гестационна възраст по-малка или равна на 32 г.с. бяха обособени в самостоятелна рискова група със специфични проблеми и патология - новородени с много ниско тегло (VLBW) и гестационна възраст (VLGA). През следващите десетилетия се обособи и групата на деца с екстремно ниско тегло (ELBW) и гестационна възраст (ELGA). Основни моменти, свързани с този нов етап на развитие в неонатологията, са широкото пренатално приложение на кортикостероиди и постнатално на сурфактант. Въвеждат се нови методи и техники на продължителна дихателна реанимация, вкл. апаратна вентилация, на интензивна терапия и перманентно мониториране. Увеличава се преживяемостта при новородените и специално при тези с VLBW и ELBW, става възможно спасяване на новородени във все по-ниски гестационна възраст и тегло [60,66,114,168,169,176]. Приетата граница на жизнеспособност се снижава прогресивно до 26 г.с, 24 г.с, 22 г.с. Същевременно честотата на преживелите с трайни увреждания остава константна [60,62,66,238]. В резултат се увеличава пропорционално абсолютният брой както на здравите, така и на децата с трайни увреждания – белодробни, неврологични, очни. Те изискват продължително, скъпо струващо лечение не само до изписването от НИО, но и през първите години от живота. Така пациентът, семейството, здравната система и обществото плащат изключително висока финансова, социална и здравна цена.

У нас от 2009, съответно 2010, действат новите стандарти по Акушерство и гинекология и Неонатология и са променени в съответствие с европейските критерии за живородено дете. Това неминуемо ще доведе до увеличение както на неонаталната, така и на перинаталната смъртност и заболяемост. Ето защо темата за оценка на началната тежест на

състоянието, риска и прогнозата при незрели новородени става изключително актуална и дава основание за разработване на настоящия дисертационен труд.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Анатомо-физиологични особености в развитието на фетуса, лимитиращи възможностите за преживяване при ниски гестационни възраст и тегло

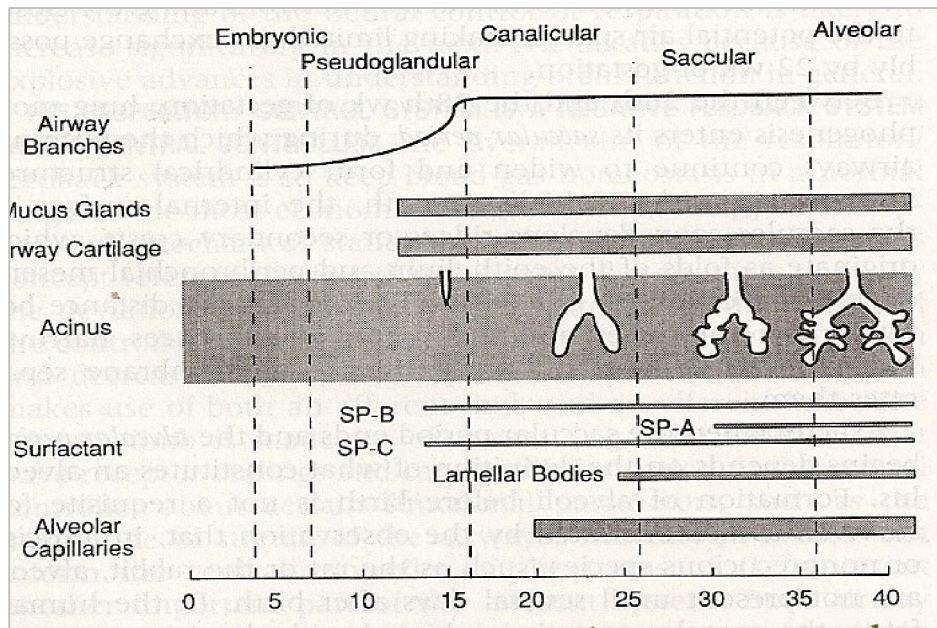
Развитието на плода следва етапи на съзряване, които завършват към термина на раждане и дават възможност за адекватна адаптация към извънматочния живот. При прематурно раждане тази адаптация е нарушена в степен пропорционална на степента на незрялост, което поражда специфични проблеми в неонаталния период. Развитието на незрелия организъм извън матката при необичайните за него условия на външната среда повишава риска от смърт, трайни увреждания и усложнения при преживелите. Определящо влияние върху прогнозата при VLBW и ELBW недоносени оказват трайните увреждания на дихателната система, ЦНС и зрението – бронхо-пулмонална дисплазия, интра- и перивентрикуларни кръвоизливи, перивентрикуларна левкомалация и ретинопатия на недоносеното. През последните десетилетия популационни и мултицентрични проучвания анализират рисковите фактори за летален изход и хронична заболяемост, свързана с нарушено физическо и невропсихическо развитие, при новородени с VLBW и VLGA [24,190, 224,243-245].

1.1. Дихателна система

Незавършеното развитие на белия дроб е в основата на характерната за новородените с тегло под 1500g ранна и късна дихателна заболяемост. В ранния неонатален период тя до голяма степен определя

преживяемостта, а през първите години от живота е причина за хронични белодробни усложнения, често съпътствани от нарушено физическо и невро-психическо развитие [203,204].

Развитието на белия дроб преминава през пет етапа (фиг. II.1):



Фигура II.1. Етапи на развитието на белия дроб, по Haddad et al. [91]

- Ембрионален период (3.5-7 г.с.): Дихателната система започва развитието си като вентрална ендодермална пъпка от примитивното черво, даваща начало на първичните дихателни пътища [13,188,232]. Тя расте каудално и се разклонява на първични лява и дясна бронхиални пъпки, които дават начало на първичните бронхи. Постепенно става разделянето на първичното черво на две тръби - дорзално разположен хранопровод и вентрално - трахея. Разклоняването им дава началото на бъдещите белодробни лобове и дихателните им пътища, които са покрити с недиференциран цилиндричен епител. Ранните фази на белодробното развитие (ембрионален и псевдогландуларен) са генетично програмирани [163].

- През псевдогландуларния период (5-17г.с.) разклоняването на бронхиалното дърво продължава до ниво терминални бронхи. Характерен за този период е процесът на клетъчна диференциация [91,188]. Оформят

се 4 групи клетки – проксимален и дистален епител на дихателните пътища, проксимален и дистален мезенхим. Смисълът на тази диференциация е да определи функционалната характеристика на въздухоносните пътища (бронхиална система) и респираторните структури (белодробен ацинус). Проксималният епител на въздухоносните пътища от недиференциран цилиндричен епител ще се диференцира на цилиндрични секреторни (Clara) клетки, белодробни невроендокринни клетки и ресничести клетки [38,232]. Дисталният респираторен епител от ниско цилиндричен / кубичен и ще се диференцира в тип II епителни клетки, а по-късно и в тип I епителни клетки. Мезенхимните клетки ще се диференцират в хондроцити, фибробласти и миоласти. Те оформят първоначално хрущялните пръстени, отговорни за стабилността на големите дихателни пътища, по-късно мигрират дистално и образуват васкуларната мрежа и висцералната плевра. През този период се оформя и диафрагмата. Фундаментален принцип в белодробното развитие е епително-мезенхимното взаимодействие. Експерименти, използващи тъканни култури, демонстрират уникалната способност на дисталния мезенхим да индуцира епително пъпкуване на трахеята, когато е отстранен собственият ѝ мезенхим [13,232]. От своя страна трахеалният мезенхим не стимулира пъпкуване, когато е присаден на дистален белодробен епител. По-нататъшни експерименти показват, че дисталният мезенхим стимулира не само пъпкуването, но и цитодиференциацията [201].

- Каналикуларен стадий (16-26 г.с.): Основните процеси, протичащи през този стадий, са: 1. Нараства респираторният епител, формират се респираторни бронхиоли, които ще дадат началото на бъдещите пулмонарни ацинуси. В дисталния епител започва диференциране на кубоидни тип II клетки, отговорни за производството и секрецията на сурфактант, и плоски тип I клетки, които ще оформят клетъчен слой, способен да осъществи газообмен. 2. Бързо нараства капилярната мрежа в примитивния белодробен интерстициум [38,91,95]. В края на този стадий

белият дроб има необходимият респираторен епител и заобикалящо го съдово русло за поддържане на макар и минимален газообмен във въздушна среда, което прави теоретически възможно преживяването на фетуса при прематурно раждане.

- Сакуларен стадий (24-38 г.с.): Разрастват алвеоларните дуктуси и сакули, започва синтезата и секрецията на сърфактант [38]. Продължава клетъчната диференциация: ресничести и нересничести Клара клетки, невроендокринни клетки в проксималния епител; матурация на тип I и тип II клетки в дисталния епител. В този период започва развитие на поддържащи структури: еластични фибри в изтъняващия мезенхим, мускуларизация на по-големите белодробни съдове. Белият дроб съзрява и това дава възможност за все по-ефективен газообмен с гестационната възраст.

- Алвеоларна фаза (36 г.с.-2 год.): Формират се вторични бразди в терминалните сакули, които разделят терминалните въздушни пространства на по-малки единици [38,188]. Този процес е в основата на формиране на зрелите алвеоли. Микроваскуларната матурация е крайния стадий в развитието на белия дроб. Алвеоларните септи изтъняват и техният двоен капилярен слой се редуцира до единичен с алвеоло-капилярна преграда дебела само 0.1 мкм, което позволява ефективен газообмен. Този процес продължава и се осъществява главно след раждането във въздушна среда, паралелно с продължаващата алвеоларизация, която завършва в първите години от живота. Пренаталната алвеоларизация се повлиява от физични стимули: налягането на феталната белодробна течност и периодичното разгъващо налягане на респираторната мускулатура при феталното "дишане" в края на бременността. И двата фактора са необходими за развитието на ацинусите. Липсата им води до белодробна хипоплазия, напр. при диафрагмална херния, олигахидрамнион или компрометирано фетално дишане поради спинална лезия [91].

От изложеното по-горе става ясно, че лимитиращ фактор за постнаталната преживяемост при екстремно ниски срокове на бременността е именно невъзможността за осъществяване на газообмен преди 24 г.с. Този факт до голяма степен обуславя границите на жизнеспособност, възприети за реални в много страни – гестационна възраст ≥ 24 г.с. Възможности за преживяване има и в интервала 22-24 г.с, но те са силно ограничени [52,67,196,200,230].

Незрялостта на белия дроб е критична за развитие на хронична белодробна болест при преживелите - БПД. Редица проучвания показват, че диагнозата БПД е сигнификантен рисков фактор не само за повишена белодробна заболеваемост след изписването, но и за забавено психомоторно развитие и различни форми на неврологичен дефицит [24,190,203,204].

Епидемиологични данни от 36 болници към Vermont-Oxford Network показват честота, варираща от 16 до 70% при новородени с тегло 501-1500g [155]. По данни Lemons et al. [126] и Horbar et al. [102] повишената преживяемост на недоносени деца в екстремно ниски срокове на бременността през 90-те години повишава честотата на БПД и тежката неонатална заболеваемост. При тези деца, родени след началото на „ерата на сърфактанта“, освен висока честота на БПД се наблюдава и промяна в клиничния и рентгенов образ на заболяването (Walsh et al.) [227], сравнени с първоначалното описание на Northway от 1967г. [152]. Диференцира се се т.нар. "нова" БПД, която се развива при екстремно незрели деца. При тях към момента на раждане белият дроб се намира едва в края на каналикуларната фаза на развитие - Hussain et al. [103], Sosenco et al. [206]. Последващите фази са компрометирани от редица фактори, които възпрепятстват нормалното им протичане. Най-съществено се повлиява алвеоларизацията - стига се до алвеоларна хипоплазия, липсват типичните рентгенови промени и е налице клинична картина на персистираща или прогресираща дихателна недостатъчност.

При провежданите клинични проучвания в последните десетилетия се използват различни критерии за диагнозата: O₂ зависимост на 28^{-ия} ден от живота или на 36 г.с, включват се или не клинични и рентгенови данни, Walsh et al. [228] предлагат т.нар. физиологична дефиниция за диагноза в зависимост от реакцията при дишане на атмосферен въздух на 36 г.с. Поради това са налице големи различия в отчитането на резултатите. С приетия през 2005г. консенсус за БПД се очаква резултатите от такива проучвания да станат сравними. Критерий за диагнозата според него е кислородната зависимост на 28^{-ия} ден, а нуждата от допълнителен O₂ и/или апаратно подпомагане на дишането на 36 г.с. определя степента на тежест [63]. Децата с лека форма на БПД според новата дефиниция (без O₂ зависимост на 36 г.с.) до скоро не се включваха в повечето проучвания [24,190], но те са с повишен риск от белодробна заболяемост през първата година от живота и през ранното детство. Поради това в по-нови проучвания честотата на БПД се анализира и според новата дефиниция.

1.2. Централна нервна система

Незрялостта на ЦНС е в основата на възникването на двете най-чести увреждания в перинаталния период при VLBW и ELBW недоносени – интравентрикуларни/перивентрикуларни кръвоизливи (ИВК) и перивентрикуларна левкомалация (ПВЛ) [164]. Те са причина за развитие на ментален и моторен дефицит в по-късна възраст [183,190].

Още Hambleton et al. през 1976 [93] установяват, че първичната лезия при ИВК е субепендимално кървене от малките съдове на герминативния матрикс в каудо-таламичната бразда. Той е най-силно развит между 24 и 34г.с. и изчезва напълно към термина. Съставен е от невробласти и глиобласти, които имат митотична активност и мигрират към други части на мозъка. Кръвоснабдява се богато от мрежа малки «незрели» съдове, склонни към руптура. Кръвоизливът може да се ограничи в субепендималното пространство (I степен), да руптурира през епендима към латералния вентрикул (II и III ст.) или да обхване

паренхима, по-често унилателарно - IV ст. по Rapile [157] или интрапаренхимен кръвоизлив по Volpe [226]. Патогенезата на кървенето в герминативния матрикс е комплексна и включва интраваскуларни, васкуларни и екстраваскуларни фактори [164]. Основна роля играе нарушената авторегулация на мозъчния кръвоток при незрели и болни новородени, който е пасивно зависим от промените в системното кръвно налягане. При децата с малки ИВК не се очакват големи нарушения в по-късното неврологично развитие [225,226]. Последни данни обаче показват, че при новородените с тегло под 1000g дори при наличие на I-II степен ИВК или при нормален ултразвуков образ се наблюдават значителни неврологични отклонения в 5-13% и нисък индекс на развитие (< 70%) в 25-45% от случаите [122,160]. Децата с постхеморагична вентрикуломегалия са с по-лоша неврологична прогноза – 50% вероятност за тежки нарушения в развитието. 80% от децата с интрапаренхимни кръвоизливи са със значителни трайни увреждания – най-често хемиплегия, контралатарална на засегнатата страна [224]. По-нови данни показват намалена честота на тежък неврологичен дефицит – 49%, вероятно поради по-малкия размер на паренхимните лезии, които по-рядко еволюират до големи поренцефални кисти [50].

ПВЛ е основната хипоксично-исхемична мозъчна лезия при незрели новородени, изразяваща се във фокална или дифузна некроза на бялото мозъчно вещество с или без формиране на перивентрикуларни кисти. Периодът на вулнерабилност е от 23 до 32 г.с, като при децата в по-ниска гестационна възраст преобладават дифузните лезии, а при по-зрелите – фокалните. В патогенезата участват две основни групи фактори:

1. Васкуларни: Свързани са с недобре развитото кръвоснабдяване на граничните зони между aa. cerebri anterior, media et posterior и лошата авторегулация на мозъчния кръвоток при недоносени [20,164,165,214];
2. Екстраваскуларни: Установена е повишената вулнерабилност на диференциращите се олигодендроцити под въздействието на цитокини,

свободни радикали, клетъчни медиатори и недостиг на растежни и антиоксидантни фактори (глутатион) [20,43,153]. Фактори, свързани с исхемия и инфекция, индуцират повишена активност на микроглията, която е добре развита след 22г.с. Клетките ѝ освобождават потенциално токсични инфламаторни медиатори и свободни радикали, водещи до смърт на олигодендрцитни прекурсори и аксонално увреждане. Последното е свързано с локално повишение на глутамата и допълнително унищожение на олигодендрцити. Установява се и нарушена организация на кортикалните неврони – кортикална дисплазия. Perlman обобщава, че патогенезата на уврежданията в бялото мозъчно вещество е комплексна и включва фактори, свързани със спецификата на церебралния кръвоток при незрели деца, особеностите в неговата регулация, както и с действието на клетъчни медиатори [164,165].

ПВЛ е тясно свързана с дългосрочен неврологичен дефицит при недоносени деца. Основна неврологична последица на фокалните кистични лезии е спастичната диплегия с по-значимо засягане на долните крайници. При по-масивни лезии са налице засягане на горните крайници, когнитивни и зрителни нарушения от централен произход [62,164,186,190]. Последни проучвания на Jacobson et al. [108], De Groot et al. [55] установяват по-висока от очакваната честота на неврологично засягане, типично за ПВЛ, както и по-тежки последици. Причината е, че въпреки относително ниската честота на фокалната кистична ПВЛ – около 3%, значение за тежестта на късните последици имат микроскопските дифузни промени, чийто най-чест ултразвуков образ е този на перивентрикуларна хиперехогенност без формиране на кисти. Ядреният магнитен резонанс, проведен на 40 г.с. установява, че при недоносени деца с ПВЛ миелинизацията на бялото мозъчно вещество е значително по-ниско в сравнение с тези без ПВЛ. Освен това е налице и намален обем на кортикалното сиво мозъчно вещество, което обяснява интелектуалния дефицит при деца с ПВЛ [105,106,240]. Данни на наши автори също

показват, че персистирането на перивентрикуларна дифузна хиперехогенност повече от 7 дни без еволюция до кистична ПВЛ и леката дилатация на латералните вентрикули са свързани със значително по-голяма честота на леко или умерено изоставане в невро-психическото развитие на 1 година [4].

1.3. Зрение

От първата публикации на Terry през 1942г. [216], ретинопатията на недоносеното (Retinopathy of Prematurity - ROP) продължава да бъде сериозна причина за слепота в детска възраст [208]. При предтерминно раждане в нисък срок на бременността невровакуларните тъкани на зрителната система и в частност ретината са особено податливи на увреждане [35,77,225]. В основата на ROP стои абнормната васкуларизация на незрялата ретина. Само на този фон може да се прояви действието на ятрогенни рискови фактори, като възлова роля в патогенезата заема кислородът. През 1986-1987г. се провежда първото мащабно мултицентрично проучване - "CRYO-ROP Study" [49,154], което установява висока честота на ROP при децата под 1250g – 65,8%. По-късни проучвания от 2008г. на Penn et al. публикуват данни, че приблизително половината от децата, родени с тегло под 1250g или гестационна възраст под 31 г.с. в САЩ, развиват ROP [162]. Преобладават леките степени, които преминават без лечение. Съпоставена по гестационна възраст и тегло честотата на ROP намалява, но новородените в екстремно ниски гестационни седмици (22-25г.с.) все още развиват тежки степени на ROP [74,187]. Повишената преживяемост на последните води до относително увеличение на честотата на ROP [19,82]. При анализ на данните от неонаталните центрове към Neonatal Research Network (NRN) за 2003-2007г. Stoll et al. [211] установяват тежка III и над III ст. ретинопатия при 16% от децата с гестационна възраст ≤ 28 г.с., Schmidt et al. [190] - 10% тежка ROP за периода 1996-1998г. при деца с тегло под 1000g. Тежките

степени на ROP III и над III ст. според международната класификация [107] водят до значително нарушение на зрението или слепота, както и до по-голяма честота на нарушения във физическото и невро-психическо развитие. Често те се съпътстват от други усложнения, типични за недоносените деца - интравентрикуларни кръвоизливи [149,172,231] и БПД [190], които влошават дългосрочната прогноза. Трите групи увреждания – мозъчни, БПД и тежка ROP често се обединяват с термина "голяма неонатална заболяемост" [24,190]. Наше проучване за периода 98-2001, посветено на ретинопатията на недоносеното при новородени с тегло под 1500g, анализира резултатите на ROP скрининг програмата, по която се работи от 1998г. [7]. Установяваме относително ниска честота на ROP (всички степени) - 11%. Честотата на тежка ретинопатия при децата с тегло под 1000 g също е съизмерима с данните на други автори: 14,5%. Установяваме, че основни рискови фактори за ретинопатия са екстремно ниските гестационна възраст и тегло, а от постнаталните фактори влияние оказват продължителната апаратна вентилация и кислородотерапия, тежките интравентрикуларни кръвоизливи и до известна степен броя на хемотрансфузиите през първия месец.

2. ФАКТОРИ, ОПРЕДЕЛЯЩИ ИЗХОДА И ПРОГНОЗАТА ПРИ НОВОРОДЕНИ С МНОГО НИСКО ТЕГЛО И ГЕСТАЦИОННА ВЪЗРАСТ

2.1. Гестационна възраст и тегло

Според статистически данни над половината от неонаталната смъртност в развитите страни се дължи на децата с тегло под 1500g [62,102,169]. През последните десетилетия редица популационни и мулцентрични проучвания са посветени на основните фактори, повлияващи смъртността, заболяемостта и прогнозата при новородените с много ниско тегло и гестационна възраст. При повечето от тях перинаталните показатели се анализират на базата на теглото при раждане,

и едва в последните години – на гестационната възраст. През 80-те години отглеждането на деца с тегло 1000-1500g се превръща в рутина за повечето неонатални интензивни отделения и при тях резултатите както по отношение на преживяемост, така и на заболяемост продължават трайно да се подобряват [169]. Мултицентрични проучвания на: Horbar et al. [102] с данни от 362 центъра към Vermont Oxford Network, Lemons et al. [126] и Stoll et al. [211] с данни от центрoвете към Neonatal Research Network, установяват трайна тенденция за постепенно намаление на смъртността при новородени с тегло 1000-1500g през 80-те до средата на 90-те години на миналия век, след което тя се задържа на постоянно относително ниско равнище – около 5%. За периода аналогична динамика при тази група търпи и заболяемостта. През последните две десетилетия National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NRN) в САЩ публикува периодично данни и анализи за тенденциите в смъртността и заболяемостта при децата с тегло под 1500g. Подобни данни се публикуват и от популационни и мултицентрични проучвания за европейски центрове: Zeitlin et al. - The MOZAIC Research Group [243,245], Laroque et al. - Epipage study [123]. Тези данни сочат, че като цяло от втората половина на 90-те при децата с тегло 500-1500g не се наблюдава по-нататъшно подобрене в преживяемостта и намаление на тежката перинатална заболяемост, дори за отделни години е налице известно влошаване на тези показатели [102]. Обобщените изводи от тези проучвания са, че вероятно е достигнат лимитът в подобренieto на преживяемостта при съвременното ниво на перинатални интензивни грижи.

2.2. Специфика на проблемите и прогнозата при новородените с ELBW и ELGA

Спецификата на проблемите при новородените с тегло под 1000g и гестационна възраст под 28 г.с. остава комплексна. Намалението на смъртността при тях, както и снижаването на гестационната възраст, при която все повече деца преживяват, е свързано с проблеми от здравен, етичен, финансов и социален характер. Vode et al. [29], сравняват изхода при новородените с гестационна възраст под 30 г.с. за два периода с отдалеченост 20г. (1985-1986 и 2006-2007) и отчитат подобрене както на преживяемостта от 82 на 93 %, включително при екстремно незрелите (23-27 г.с.), така и намаление на тежката заболяемост - ИВК/ПВЛ и тежки степени на ретинопатия. Подобни са резултатите и от други популационни и мултицентрични проучвания, сравняващи отдалечени интервали от време от преди 90-те и до средата на 90-те - Wilson-Costello et al. [238]. От втората половина на 90-те години на миналия век и началото на новото хилядолетие обаче тези показатели остават константни, т.е. не се наблюдава подобрене, като при децата с гестационна възраст 23-25 г.с. смъртността и заболяемостта се задържат трайно високи. Donohue et al. [58] сравняват изхода при новородени на границата на жизнеността (22-25 г.с.) за два периода 1993-1995г. и 2001-2003г. и установяват, че въпреки по-активното акушерско поведение през втория период (пренатални КС, транспорт в по-високо ниво перинатален център, пренатална антибиотична терапия) и повече интензивни интервенции след раждането (интубация, осцилаторна вентилация, сърфактант, допамин) специфичната за гестационната възраст смъртност остава непроменена. Анализирайки обаче преживяемостта по гестационни седмици, се отчита стръмното ѝ повишение до изписването с увеличение на гестационната възраст от 0% на 22г.с. до 64% в 25 г.с.

В табл. II.1 за сравнение са представени обобщени данни за преживяемостта от различни проучвания според гестационната възраст.

Независимо от различните периоди, в които са правени, няма изразена времева закономерност. Прави впечатление сравнението на данните от двете проучвания, използващи за база един и същ контингент - центровете към NRN за два периода: Lemons et al. за 1995-1996г. [126] и на Stoll et al. за 2003-2007г. [211] - преживяемостта за гестационни седмици от 22 до 28 г.с. остава константна и дори с известно намаление през втория период.

Таблица II.1. Преживяемост до изписването (% от живородените за съответната гестационна възраст)

Регион и период на проучване \ Г.в.	22	23	24	25	26	27 г.с.
Australia ('91-'93г.) ⁶⁰	-	10	33	58	72	77%
UK+Ireland ('95 г.) ²³⁹	1	11	26	44	-	-
North Carolina ('95-2000 г.) ²²⁹	-	24	57	66	83	90%
Rhode Island ('93-97 г.) ⁶⁴	5	46	59	82	-	-
NICHD NRN ('95-'96) ¹²⁶	-	32	55	78	81	90%
NICHD NRN ('03-07) ²¹¹	6	26	55	72	84	88%
Sweden ('93-'98) ¹⁹⁴⁻¹⁹⁶	-	37	61	74	-	-

Таблица II.2. Деца без съществен неврологичен дефицит при изписването (% от преживелите)

Регион и период на проучване \ Г.в.	22	23	24	25	26	27 г.с.
Australia ('91-'93г.) ⁶⁰	-	60	67	75	75	92%
UK+Ireland ('95 г.) ²³⁹	50	42	45	53	-	-
North Carolina ('95-2000 г.) ²²⁹	-	37	81	95	91	95%
Sweden ('93-'98) ¹⁹⁴⁻¹⁹⁶	-	23-25г.с. 81%		-	-	-

Освен преживяемостта, важен показател за изхода в тези гранични срокове на бременността е честотата на усложненията, свързани с висок риск от трайна заболяемост и неврологичен дефицит - тежки степени на ИВК/ПВЛ, ROP III-V ст. Данните за преживяемост без тежки увреждания (като % от преживелите) от различните проучвания след началото на 90-те години варират значително - **табл. II.2.** Тя е ниска за децата, родени в 22-

23 г.с, повишава се стръмно до 25 г.с. и по-плавно за всяка допълнителна г.с. Като критерий за преживяемост с увреждания при повечето проучвания освен мозъчните и очните увреждания се взема в предвид и бронхо-пулмоналната дисплазия, поради повишената честота на нарушено физическото и невро-психическо развитие, свързани с нея [24,190].

Преживяемостта до изписването и свързаните с екстремно ниската гестационна възраст заболяемост, в частност развитието на траен неврологичен дефицит, са обект на няколко популационни европейски проучвания за различни периоди на 90-те години. Популационното проучване „Eripage” на Lagroque et al. за 1997г. [123] анализира данните за новородените между 22-32г.с. от 9 региона във Франция, в които стават 2/3 от всички раждания в страната. Установената преживяемост до изписването е 85% от живородените и 89% от приетите в НИО. Тя варира специфично в зависимост от гестационната възраст: от 0% при децата, родени в 22 и 23 г.с. до 97% при децата, родени в 32 г.с. Фактори като тегло под 10 персентил, мъжки пол, многоплодно раждане и др. допълнително влошават прогнозата за съответната гестационна възраст.

Подобрената преживяемост при децата с тегло под 1000g е свързана с повишаване на заболяемостта и риска от трайни увреждания. Докато в последното десетилетие прогнозата при преживелите деца с тегло 750-1000g и особено на тези с тегло 1000-1500g постепенно, макар и бавно, се подобрява, то при тези с тегло 500-750g и под 25 г.с. тя остава все още несигурна. Според Hogbar et al. [102] новородените с гестационна възраст над 25 г.с. и тегло 750-1000g са с подобрен шанс за живот 80-85%, но преживелите остават с висок процент усложнения и трайни увреждания (хронична белодробна, неврологичен дефицит, увредено зрение) – 35-40%. Тъй като все повече такива деца преживяват, расте абсолютният брой на децата с увреждания. За граница на жизнеспособност днес в повечето развити страни се приема възрастта 22 навършени г.с, като редица

перинатални фактори могат допълнително да повишат риска и влошат прогнозата.

2.3. Новородените в 22-25 г.с. - медицинска, социална и етична дилема

Най-големи различия в данните за преживяемостта на различни неонатални центрове са налице при недоносените, родени в 22-25 г.с. Смята се, че това е граничната зона на жизнеността (borderline of viability) или т.нар. "сива зона" [47,52,58,195,196]. Сравнявайки данните от няколко популационни проучвания през 90-те години, провеждани в различни географски региони на Европа и Австралия, Larroque et al. установяват значителни различия в преживяемостта при новородените с гранично ниска гестационна възраст: на 23 г.с. тя варира от 0% до 20%, на 24 г.с. - от 17% до 44%, на 25 г.с. - от 35 до 64% [123]. Watts et al. анализират обективните причини за големите различия в данните за преживяемостта при деца с екстремно ниска гестационна възраст - 23-25 г.с. [230]. Те се дължат на няколко фактора: 1. Реални различия в ефективността на неонатологичните практики в различните центрове. 2. Анализите могат да се правят като се използват различни критерии: всички раждания, само живородените, само постъпилите в НИО, с или без включване на децата с летални аномалии, за които се полагат минимални грижи, което се отразява на резултатите. 3. Едноцентровите проучвания в някои неонатални центрове от III ниво могат да установят по-добри резултати поради наличие на известна доболнична селекция, при която екстремно незрелите, малформативни или преценени като нежизнеспособни новородени не се транспортират. От друга страна в тези центрове се съсредоточават раждания и новородени с по-голяма изходна тежест на заболяване и парадоксално се оказва, че понякога резултатите им (като заболяемост и смъртност) са по-лоши от тези на регионалните центрове от по-ниско ниво. В част от проучванията се изключват децата с летални аномалии, такива, родени след прекъсване на бременност в късен срок или

екстремно незрелите, при които има решение за отказ от активна реанимация. В проучването EPICure Costelo et al. [47] установяват по-лоша преживяемост във Великобритания и Ирландия в сравнение с данните на Markestad et al. за Норвегия [138]. Оказва се, че вероятните причини са от една страна по-агресивно акушерско поведение (антенатална кортикостероидна профилактика, по-голяма честота на цезарови сечения), а от друга централизация на неонаталната интензивна помощ при норвежката популация деца.

Децата с гестационна възраст 22-25 г.с. представляват най-голямата медицинска, социална и етична дилема в неонатологията [10, 52, 58, 132, 230]. От една страна преживяемостта на новородените в 24-25 г.с. бавно нараства, макар и с непостоянен темп и с големи различия между центровете. От друга страна тези деца остават с висока честота на трайни увреждания, влошаващи значително качеството на живота. Това прави решението за обем, интензивност и продължителност на реанимацията изключително трудно както за медицинските екипи, така и за родителите. На базата на посочените в Табл. II.1 и Табл. II.2 данни може да се направи ориентировъчна прогноза за вероятността при определена гестационна възраст детето да преживее без съществени увреждания. Така на 23 г.с. вероятността за преживяване без неврологични увреждания (като процент от всички живородени в тази г.с.) варира от 6 до 9%, на 24 г.с. е 12-46%, на 25 г.с. 23-63%. Stoll et al. [211] публикуват следните данни за преживяемост без трайни увреждания: в 22г.с. - 0%, в 23г.с. - 8%, в 24 г.с. - 9%, в 25 г.с. - 20%, в 26 г.с. - 34%, 27 г.с. - 44%.

Данните, цитирани по-горе, показват значителни различия за преживяемост и тежка заболяемост при децата, родени в 22-25г.с. Част от причините бяха дискутирани по-горе: различия в регистрацията и интерпретация на данните, различна изходна тежест на заболяване. Значение има и степента на регионализацията и концентрация на рисковите раждания – по-добри резултати се установяват при по-малко на

брой, но по-големи перинатални центрове, в които се концентрират повече рискови раждания, както и организацията и нивото на неонатологичната помощ в съответната страна или център [47,230].

Поради цитираните значителни различия в данните, както и поради различното ниво на неонатологичната помощ в различните страни и неонатални центрове, липсва международен консенсус по въпроса за започването на реанимация, поведението, интензивността и продължителността на лечението при новородени, при които рискът от смърт или трайни увреждания е висок [52,132,230]. Решението за активно акушерско поведение (пренатална кортикостероидна профилактика, цезарово сечение в интерес на плода), започване на активна реанимация и неонатални интензивни грижи при най-незрелите новородени остава противоречиво. Налице са големи различия между центрoвете по този въпрос. Необходимо е уточняване на критериите за преценка на жизнеността в тази гранична зона и изработване на консенсус за поведение. На базата на резултатите от популационни и мултицентрови проучвания могат да се разработят прогностични модели за риска от смърт и увреждания. Те биха улеснили решението на лекари и родители за започване, обем и интензивност на реанимацията при екстремно незрели деца в граничната зона на жизнеността, които при съвременните възможности на неонатологията са с нисък шанс за преживяване, задоволително развитие и добро качество на живот [47,52,67,71,142].

2.4. Наши проучвания за изхода при новородените с тегло под 1000 g

По препоръки на Световната Здравна Организация (СЗО) за целите на националните статистики при анализа перинаталните показатели се препоръчва включване на всички раждания над 22 г.с. и над 500 g [235]. Поради различията в регистрацията на екстремно незрелите деца в различните страни, обаче, за целите на интернационалната статистика се използват данните за новородените с тегло над 1000g и / или над 28г.с. Поради това децата в с тегло 500-1000g и 22-28 г.с. са изключени от

перинаталните анализи на СЗО. Такова сравнение става само на базата на данни от популационни, едноцентрови и мултицентрови проучвания.

Какво е положението у нас? До 2008г. за живородени се регистрираха всички новородени с признаци на живот при раждането и с тегло равно или по-голямо от 1000g и /или гестационна възраст по-голяма от 28 г.с. Раждането на плод с тегло под 1000g се регистрираше като живородено дете, а ако преживее 168ч. Т.е. при децата с тегло под 1000g смъртта до 7 ден не участваше при формирането на показателя „ранна неонатална смъртност” и не се отразяваше на перинаталната смъртност. От 2009г. действащи са стандартите по акушерство и гинекология (Наредба № 32 от 30.12.2008г, обн. в ДВ бр.6 от 23.01.2009г) и по неонатология (Наредба № 34 от 03.08.2010, обн. ДВ. бр.64 от 17.08.2010г.), според които:

§ 1. т. 8. „Жив плод” е плод, който проявява признаци на кръвна циркулация.

§ 1. т. 17. „Потенциална жизнеспособност” е теоретична способност на плода да води извънтробен живот. Плодът се определя като потенциално жизнеспособен, ако отговаря на следните критерии:

- а) телесна маса при раждането 600 и повече грама и /или гестационна възраст 22 и повече г.с. – независимо дали плодът е роден жив или мъртъв;
- б) телесна маса при раждането под 600g и/ или гестационна възраст под 22г.с. – при условие, че плодът е роден жив и е живял поне 3 денонощия.

Промяна в дефиницията за потенциална жизнеспособност и живородено дете означава, че 2009г. е първата година, през която в нашата страна постъпват данни, и то вероятно непълни, за ранна неонатална смъртност при новородени с тегло 600-1000g. Това неминуемо ще доведе до увеличение както на неонаталната, така и на перинатална смъртност. От друга страна поради липса на данни за починалите до 7-и ден новородени с тегло под 1000g до 2008 г. вкл. няма яснота нито за преживяемостта, нито за заболяемостта при тях.

Няколко наши проучвания, провеждани в СБАЛАГ „Майчин дом” през последните 15 години, са посветени на проблемите на новородените с тегло под 1500g. Те обхващат всички родени с признаци на живот деца, включително тези с тегло под 1000g и независимо от срока на бременността, лекувани в неонаталното интензивно отделение. Резултатите дават известна, макар и непълна представа за болничната смъртност и заболяемост при съответните рискови групи, а при пациентите с тегло под 1000g могат да послужат като изходна база за сравнение. Естествено те са неприложими в национален мащаб, тъй като данните от едноцентровите проучвания, както се подчертава по-горе, често значително се различават от националните статистически данни.

В проучване за периода 1995-1997г. [1] се анализират проблемите и изхода при две групи деца с тегло под 1000g: SGA – Small for gestational age (малки за гестационната възраст) със средно тегло за групата 795g и AGA - Appropriate for gestational age (съответни за гестационната възраст) със средно тегло за групата 863g. Общо за двете групи се отчита средна преживяемост за периода 44%. Новородените SGA със средна г.в. 29,6 г.с. са с почти два пъти по-добра преживяемост 60.5% спрямо тези AGA със средна г.в. 26,6г.с. и преживяемост 31.9%.

Следващото ни проучване обхваща всички родени с признаци на живот и лекувани в НИО деца за периода 1998-1999г. и обсъжда обема и продължителността на реанимация при новородени ELBW и VLBW и влиянието им върху изхода [2]. При новородените с тегло 1000-1500g преживяемостта е 86%. При децата под 1000g тя е 56%, т.е. спрямо предходния период (проучването за 95-97г.) този показател е значително по-добър. Според Finner et al. необходимостта от кардио-циркулаторна реанимация (КЦР) - сърдечен масаж и/или адреналин в родилна зала при деца под 1500g значително влошава прогнозата [70-72]. Нашето проучване дава аналогични резултати: при новородените ELBW с КЦР в родилна зала се установява летален изход 83%, при децата без такава 40%; при VLBW

честотата е съответно 67% и 11%, т.е. децата, чието състояние налага КЦР, са със значително по-лоша прогноза за живота.

От казаното дотук може да се заключи, че при новородените VLBW ELBW гестационната възраст и теглото са определящи фактори по отношение на преживяемостта и риска от трайни увреждания. При еднакви гестационна възраст и тегло, обаче са налице и редица други фактори, повлияващи изхода.

2.5. Перинатални и акушерски фактори, влияещи върху изхода

Пренаталната кортикостероидна (КС) профилактика на белодробната зрелост (бетаметазон) е с доказан ефект върху подобрението на ранната преживяемост [118,133,137]. Тя е част от активното акушерско поведение при прематурно раждане. Доскоро се прилагаше предимно при започнало раждане след 24г.с. Със снижаване на границите на жизнеността все повече центрове прилагат КС профилактика при раждане в 22-24г.с. [68,92,194,211]. Това довежда до намаляване честотата и тежестта на хиалинно-мембранната болест, повишаване на преживяемостта в границите 23-27г.с, без обаче да се отразява на честотата на усложненията (в частност БПД), както и на продължителността на престоя и цената на лечение.

Начинът на родоразрешение, акушерското поведение и влиянието им върху изхода са широко дискутирани теми и обект на редица популационни, мултицентрични и едноцентрови проучвания. В последните десетилетия се наблюдава значително увеличение на честотата на цезаровите сечения в гестационна възраст под 32 г.с. като се смята, че това е по-щадящият за плода метод на родоразрешение [94,124,184,185]. Все по-голяма честота на активно акушерско поведение в последните години (пренатална КС профилактика, цезарово сечение) се установява и при раждане в екстремно ниска гестационна възраст – 22-24г.с. [211]. При анализа на данните от редица проучвания, обаче, не се установяват по-

добри резултати за плода при раждане с цезарово сечение в сравнение с раждане в главично предлежание [61,68,193,194,241]. Поради това то не се препоръчва, ако недоносеността е единствена индикация и няма други акушерски индикации за това, още повече че рискът за майката, както и цената, са по-високи. При седалищно предлежание се счита, че цезаровото сечение намалява риска от родова травма и подобрява изхода спрямо седалищно вагинално раждане [45,110]. Наше проучване за периода 97-99г. [2] при недоносени с тегло под 1000g показва подобни резултати. При сравнение на децата, родени с цезарово сечение и вагиналното главично, се установява еднаква преживяемост – 55%, докато родените вагинално в седалищно предлежание са със значително по-ниска преживяемост – 32%. Последните са и със сигнификантно по-голямата честота на III-IVст интравентрикуларни кръвоизливи (ИВК) - 57%, спрямо 26% при главично родените и 12% при родените с цезарово сечение. Нашите изводи, подобно на тези от посочените по-горе проучвания са, че раждането чрез цезарово сечение подобрява прогнозата само спрямо раждането в седалищно предлежание.

Многоплодна бременност. При бременност с два и повече плода е налице повишен риск от прогресираща интраутеринна ретардация с напредване на бременността, прематурно раждане и свързаните с тях усложнения, а при монозиготни близнаци се установява повишен риск от вродени аномалии - Papiernik et al, MOZAIK Group [156]. Поради тази причина при многоплодна бременност е възприето като цяло по-активно акушерско поведение - проследяване на бременността, пренатални кортикостероиди, антибиотична профилактика, оперативно родоразрешение. Това поведение до голяма степен подобрява прогнозата, доближавайки я до тази при новородените от едноплодна бременност със същата гестационна възраст и тегло [96,191]. В последните десетилетия с все по-широкото прилагане на методите за асистирана репродукция нараства честотата на многоплодните бременности и свързаните с тях

повишена честота на прематурни раждания и интраутеринна ретардация [5,143]. Според Schimmel et al. [189] перинаталният изход при VLBW новородени след ин витро фертилизация (IVF) не се различава от този при спонтанно забременяване. Има съобщения, обаче, и за повишена честота на вродените аномалии при някои IVF техники - Koivurova et al. [117], както и за по-лош неонатален изход, дължащ се предимно на многоплодните бременности и съпътстващата ги по-голяма честота на прематурни раждания [143].

3. МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НАЧАЛНАТА ТЕЖЕСТ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Началната тежест на заболяване се отразява на риска от смърт и на прогнозата. Повечето лонгитудинални проучвания при новородените с тегло под 1500 g, обхващащи големи периоди от време, най-често обвързват изхода с **теглото и /или гестационната възраст**. Така, обаче, не се отчита различната начална тежест на заболяване (“case mix”), която може да повлияе изхода. Сравнението на резултатите на неонатологичните центрове, при които като за критерий се използва единствено специфичната за гестационната възраст и тегло смъртност и заболеваемост без да се взема в предвид изходната тежест на състоянието при постъпване в НИО, също е неточно. Така центрове от I и II ниво могат да се окажат с по-добри неонатални показатели, което да се дължи не на по-добра медицинска практика, а на пренасочване на пациентите с висок риск към центрoвете III ниво. Този факт има значение и при мултицентричните проучвания, имащи за цел разработване на определена линия на поведение или постигане на консенсус за приложение на определена терапевтична схема. Може да се стигне до погрешни заключения и налагане на практики с по-малка ефективност [180,215]. Освен това теглото и гестационната възраст, взети изолирано от комплексната неонатална патология, дават доста неточна прогноза за преживяемостта и риска от трайни увреждания.

Това налага и в неонатологията да бъдат въведени точкови (скоринг) системи за оценка на изходната тежест на заболяването, подобни на тези при възрастни пациенти и деца. След валидизацията им става възможно на базата на началната тежест на състоянието, да се правят прогнози и сравнения за установяване на различията в нивото на неонатологичната помощ в различни болници или региони, както и за ефективността на различни методи на лечение и неонатологични практики.

От началото на 90-те години на миналия век се разработват и намират приложение различни скоринг системи за оценка на началната тежест на заболяване при новородени, от които най-широко прилагани са **CRIB** - Clinical Risk Index for Babies, **SNAP** - Score for Neonatal Acute Physiology с техните варианти, и в по-малка степен **NTISS** - Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System. В последно време с широкото навлизане на компютърните технологии в медицината се разработват и различни компютърни прогностични модели.

3.1. CRIB – Клиничен рисков индекс за бебета

Tarnow-Mordi et al. разработват и публикуват през 1993г. [215,218] скор за оценка на началната тежест на заболяване при недоносени с тегло под 1500g и гестационна възраст под 32г.с, използвайки данни от неонатални интензивни отделения във Великобритания - **CRIB**. Той включва 6 критерия: тегло, гестационна възраст (в г.с.), наличие на вродени аномалии, минимална стойност на ВЕ (-ВЕ), минимална и максимална стойност на FiO_2 за поддържане на адекватна оксигенация. Информацията за тегло и гестационна възраст е налице при раждането, наличие на вродени аномалии е известно или се установява при първия преглед или първите часове от живота. Данните за останалите три критерия са от първите 12 часа от живота. За адекватна оксигенация се приемат стойности на артериални или транскутанни $SatO_2$ 88-95% и PaO_2 55-85mmHg. Освен информация за гестационна възраст и тегло скорът включва и 4 показателя, имащи отношение към началната тежест на

заболяване и с това CRIB-скорът дава по-точна преценка на риска от смърт [113,215] и е основа за сравнение на практиките в неонаталните центрове. Впоследствие CRIB-скорът се прилага не само за прогнозиране на риска от смърт, но и като прогностичен индекс за риск от тежка заболеваемост - неврологични, белодробни и очни усложнения, водещи до изоставане във физическото и невро-психическо развитие. De Courcy-Wheeler et al. [53] установяват корелация на CRIB-скора с неонаталната болнична смъртност, както и с ултразвуковата находка при ТФЕ. И двата показателя от своя страна корелират с оценката на невро-психическото развитие на 4г. Аналогично заключение правят в проучването си Fowlie et al. [76] - оценката на началната тежест на заболяване чрез CRIB и ултразвуково изследване на мозъка позволява по-точна прогноза в сравнение с теглото при раждане или гестационната възраст.

Трите от показателите в CRIB, данни за които се събират в първите 12ч. - максимална и минимална FiO_2 и минимален VE, могат да бъдат повлияни от началното лечение и не отразяват само изходната тежест на състоянието. За да се избегне това влияние през 2003г. е разработена и публикувана и обновената версия на **CRIB - CRIB II** - Parry et al. [159]. Тя включва 5 показателя – пол, тегло при раждането, гестационна възраст, температура при приемането в НИО и VE през първия час. Предполага се, че чрез избягване на потенциалното влияние на лечението върху скората, ще може да се прави по-точна оценка на началната тежест и ефективността на поведението. Направените впоследствие проучвания - De Felice et al. [54], Manktelow et al. [136] не показват съществена разлика между CRIB и CRIB-II по отношение на точността на прогнозиране на неонаталната смъртност.

3.2. SNAP - Скор за неонатална акутна физиология

Richardson et al. [179] през 1993г. разработват и валидизират неонатален индекс за оценка тежестта на състоянието по аналогия на използваните при възрастни и деца - SNAP. Той се основава на

физиологични показатели, а не на диагнози или методи на лечение. При SNAP се използва наличната клинична информация без нужда от специални тестове, той отразява статуса при приемането и може да се прилага за оценка на ефективността на интензивното лечение. Скорът е приложим при новородени с всякаква гестационна възраст и тегло, постъпили за лечение в НИО. Включва 26 клинични и лабораторни показателя, данните за които са от първите 24ч. след приемането в НИО. Повечето показатели се оценяват с точки при наличие на отклонение за лабораторните показатели или според тежестта на изява на клиничните симптоми. Стойностите на скоря варира от 0 до 42 и показват добра корелация с болничната смъртност [179,180,181]. Недостатък на скоря е относително големият брой показатели, трудоемкост и сложност на оценката. Интервалът от 24 часа за събиране на данни позволява също така изходната тежест на състоянието, съответно SNAP, да бъдат повлияни от прилаганата интензивна терапия. Ето защо в последващите проучвания данните са за интервал от 12 часа след постъпването [181,182].

В SNAP липсват перинатални данни, поради което е разработен негов вариант с перинатално разширение - **SNAPPE (SNAP Perinatal Extension)** [180]. Добавени са данни за тегло, гестационна възраст, Апгар скор на 5min, с което броят показатели нараства още повече. Друг недостатък на двата скоря е, че при липса на данни за определен показател той се приема за нормален. Това поставя пациента в по-малко рискова група и влошава информативната и прогностична стойност на скоря. Така при потенциално нежизнеспособни пациенти (тежки аномалии, екстремна незрялост) практиката на някои неонатални отделения е да се оказват само палиативни или т.нар. „комфортни грижи” с минимализиране на инвазивните диагностичните и терапевтични интервенции, поради което липсват данни за голяма част от лабораторните и мониторинжни показатели. В тези случаи те не се вземат предвид при оценката (оценка 0). Това води до

по-ниски (по-добри) от реалните оценки при морибундни пациенти с най-голяма изходна тежест на състоянието.

С оглед преодоляване на горните недостатъци Richardson et al. [178] разработват и през 2001г. публикуват опростени варианти на скоровете: при **SNAP-II** и **SNAPPE-II**. При **SNAP-II** се използват данни за 6 показателя от първите 12 часа след приемането: 1 - най-ниско средно артериално налягане, 2 - най-ниска телесна температура, 3 - най-ниско рН, 4 - множествени гърчове, 5 - диуреза, 6 - отношението FiO_2/PaO_2 . При **SNAPPE-II** към тях се добавят данни за тегло, Апгар-скор на 5 min и наличие на ниско за г.в. тегло. Новите варианти на теста са значително опростени. Ревалидизацията им е направена от Zupancic et al. [246] с база данни на Vermont Oxford Network за над 5000 новородени с тегло под 1500g. При това проучване се изключват пациенти, починали преди постъпването в НИО, при които липсват данни за изчисление на SNAP/SNAPPE, или са морибундни при постъпването и е взето решение за оказване само на „комфортни грижи” (т.е. без интубация, механична вентилация, кардио-циркулаторна реанимация). Чрез комбиниране на SNAP с комплекс от перинатални фактори, включени в т.нар. VON-RA скор (Vermont Oxford Network - Risk Adjustment), се очаква прецизиране на риска. VON-RA скорът включва данни за гестационна възраст, многоплодна бременност, раждане извън болницата, Апгар скор, пол, начин на раждане, наличие на вродени аномалии [246]. Двата SNAP сора поотделно или комбинацията SNAPPE + VON-RA дават резултати, корелиращи по-достоверно с риска от смърт.

Вариантите на CRIB намират по-широко приложение в Европа, а тези на SNAP – в САЩ и Канада. След валидизирането им редица проучвания сравняват прогностичната им стойност по отношение на риска от смърт и /или тежка заболеваемост при новородени с тегло под 1500g. Всички те установяват по-добра прогностична стойност на скоринг системите в сравнение с гестационната възраст и тегло, взети поотделно

или заедно [78,161,182,242]. Сравнението помежду им показва аналогични резултати с известна по-добра прогностична стойност за CRIB, CRIB II спрямо SNAPPE- II [54,242].

При сравнителни проучвания за различни периоди от време се установяват **повишение на изходната тежест на заболяване** при новородените с тегло под 1500g независимо дали тя се тества с CRIB [25], или SNAP скоровете [161]. Все още не е ясно защо това е така. Вероятната причина според Paul et al. [161] е в «изместване» на феталната към неонаталната смъртност поради по-активно акушерско поведение при плодове, които доскоро се приемаха като нежизнеспособни. Това води до увеличение на родените с признаци на живот, но нежизнеспособни бебета с голяма начална тежест на заболяване, съответно висок риск от смърт и тежка заболеваемост. С повишената начална тежест на заболяване при VLBW като цяло се обяснява факта, че в последните години в някои развити страни има стационаране на показателите за неонатална смъртност и заболеваемост, т.е. достигнат е пределът на възможностите на съвременната неонатална медицина при тази променена изходна тежест на заболяване [211].

3.3. По-малко популярни системи за оценка на тежестта на заболяване при новородени

NTISS – Неонатална Терапевтично Интервенционна Скоринг Система, Gray et al '92г. [88]. Интензивността на терапията е индиректен показател за тежестта на заболяването. Като правило по-тежко болни пациенти получават по-голям обем интензивни грижи и по-инвазивна терапия [146]. NTISS е скор, който се прави на базата на терапевтичните процедури, проведени в НИО за период от 24 ч. Доказана е висока корелация на NTISS с други маркери за тежест на заболяването, в частност SNAP, които се използват за оценка на риска от смърт [161,179]. Освен

това NTISS скорът в деня на приемане има прогностична стойност за продължителността на престоя и болничните разходи [141].

С „**Berliner score**” (Берлински скор) на Maier et al. [135] се прави оценка на началната тежест на състоянието при новородени с VLBW, като се използват пет показателя – тегло при раждане, степен на тежест на RDS, Апгар скор на 5min, изкуствена вентилация, ВЕ при приемането. Скорът позволява прогнозиране на риска от смърт веднага след постъпване на детето в интензивно отделение. Има по-добра прогностична стойност от теглото и гестационната възраст, взети самостоятелно. Освен това може да се използва в контролирани клинични проучвания за рандомизация на пациентите на базата на началния риск.

Компютърни модели за прогнозиране на риска:

С широкото навлизането на локални и централизирани компютърни мрежи за съхранение и обработка на данните става възможно обработка и анализ на резултатите от много широка база данни (пример NRN), която позволява по-голяма статистическа достоверност на преценката и по-голяма точност на прогнозите. В последно време за прогнозиране на риска се разработват компютърни модели. „**The PREM score**” (Прем скор) на Cole et al. [46] е пример на графичен модел за прогнозиране на преживяемостта до термина на раждане при недоносени с VLBW и ELBW. Прогнозата може да се направи още преди раждането на базата на комбинация от данни за гестационната възраст, теглото, определено чрез фетална ехография, наличието на интраутеринна ретардация и нейната тежест. Чрез предлагания графичен модел може да се прогнозира шансът за преживяване и това да подпомогне вземането на решение за акушерско поведение, обем и интензивност на реанимацията след раждането, както и да се правят сравнения и изводи за различните типове поведение и неонатални грижи. Ако към този модел се добави информация за пол и ВЕ от пъпна артерия прогностичната стойност на скората се увеличава.

4. ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ СЪС СЪСТОЯНИЕТО ПРИ РАЖДАНЕТО, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ИЗХОДА

4. 1. Апгар скор.

През 1953 V. Apgar [18] публикува скор за оценка на състоянието на новороденото след раждането, включващ 5 показателя. Оценката по Апгар е може би най-широко използвания скор в неонатологията от средата на 50-те години до днес. Създаден първоначално за преценка наличието и тежестта на интрапартална асфиксия / депресия, в последствие той намира широко приложение за динамична и бърза преценка на необходимостта, обема и ефективността на реанимационните мерки в родилна зала. Предимство на Апгар скор е възможността за бърза и динамична оценка. Недостатъци са субективността, повлияването му от фактори като гестационна възраст, съответно зрелост, майчино-фетална инфекция, прилагани опиати по време на раждането и др. Правени са многобройни проучвания с противоречиви резултати за прогностичната стойност на оценката по Апгар за преживяемостта и риска от неврологични увреждания. В повечето от тях се установява корелация между ниския Апгар скор на 5 мин. (3 и <3) и честотата на церебрална парализа [80,147,219]. Недоносени новородени с VLBW и особено тези с ELBW показват по правило по-ниски оценки по Апгар поради физиологичните си особености – незрялост на ЦНС и дихателната система, които се отразяват на оценките за тонус, реактивност и дишане [97,129]. Съобразявайки се с тези особености Lee et al. [125] установяват, че дори при най-незрелите (24-28 г.с.) той е надежден показател за оценка на риска и прогнозата: при стойности на 1 мин. ≤ 3 релативният риск от смърт е по-висок за всяка гестационна седмица. Апгар скорът на 5 мин се използва при много проучвания като критерий за оценка на състоянието при раждането, а в комбинация с други фактори - за прогнозиране на риска [75,125,129,170,219].

4. 2. Интензивност и обем на началната реанимация

Обемът на необходимата реанимация в родилна зала зависи от изходната тежест на състоянието [197]. Според данни на много автори необходимостта от екстензивна кардио-циркулатарна реанимация (КЦР) в родилна зала, включваща приложение на индиректен сърдечен масаж и адреналин за стимулация на сърдечната дейност, влошава прогнозата за новородените с VLBW и ELBW [3,41,59,70-72]. Shah PS [197] обобщава и анализира резултатите от 13 такива проучвания и установява, че състояния, налагащи екстензивната КЦР при новородени с тегло под 1500g е свързана с повишен риск от смърт - OR 2.83 при 95% CI и тежки неврологични увреждания - OR 2.27, 95% CI, в сравнение с новородените без екстензивна реанимация. Наше проучване за периода 98-99 г. при новородени с тегло под 1500g [3] показва аналогични резултати: необходимостта от екстензивна КЦР в родилна зала е свързана значително по-често с летален изход. При екстремно незрелите новородени в граничната зона 22-24 г.с. отговорът на дихателната реанимация може да послужи за преценка на жизнеспособността, т.е. да бъде един от критериите за „потенциална жизнеспособност” [59,72,197]. Тази практика не е възприета повсеместно и са необходими още данни.

4. 3. Алкално киселинен статус (АКС) от пъпна артерия и непосредствено след раждането

През 50-те и 60-те години на миналия век се разкриват патогенетичните механизми на газообмена и оксигимоглобиновото взаимодействие. На приложението на тези знания в областта на неонатологията се дължат голяма част от практическите постижения и успехи в последващите десетилетия. Рутинното изследване на кръвните газове и АКС, въведено в средата на 50-те години на миналия век, позволи изясняване на механизмите на метаболитна и респираторна ацидоза, възникващи по време на раждането и значението им за постнаталната адаптация - James et al. [109]. У нас изследването на АКС от пъпна артерия

и от капилярна кръв през първия час от живота е въведено от проф. Смилов 1975г. [8] и става неотменна част от поведението при раждане на рисково новородено. Параметрите на АКС (рН и ВЕ) и кръвните газове в кръв от пъпните съдове, паралелно с Апгар скората [18] са най-широко използваните критерии в неонатологията за наличие и тежест на интра /перинатална асфиксия. Ниските оценки по Апгар при новородени под 32 г.с. не винаги корелират с тежестта на асфиксията поради повлияването им от незрялостта на нервната и дихателната система [87,175]. При тези деца АКС е обективният критерий за преценка на състоянието при раждането, независим от гестационната възраст и тегло: Levy et al. [127], Goldenberg et al. [87], Wiberg et al. [237]. Stark et al. [207] установяват, че при еднакво тегло малките за гестационната възраст новородени са с по-висок Апгар-скор, като израз на по-добра зрялост, но с по-ниски стойности на рН от пъпна артерия като израз на перинатална асфиксия в сравнение със съответните за гестационната възраст деца. Многобройни проучвания са посветени на прогностичната стойност на рН и ВЕ за риск от смърт и тежка заболяемост и те не дават еднозначни резултати [26]. Според Victory et al. [223] рН и ВЕ корелират с риска от смърт и неврологични усложнения при новородени в 25-32 г.с. Според Josten et al. [112] добрият Апгар скор и стойности на рН от пъпна артерия в референтните граници корелират с добра прогноза за новороденото. Hibbard et al. [98] установяват сигнификантно по-ниски стойности на рН и ВЕ при починалите новородени с тегло 500-1500g, но липса на корелация със заболяемостта. Стойностите на ВЕ и /или рН се използват в най-разпространените скоринг системи за оценка на началната тежест на заболяване [159,179,218].

4. 4. Кръвен лактат

Патогенетични механизми на лактацидозата: Интрапарталната асфиксия е свързана с нарушен газообмен през плацентата и компрометирана в различна степен фетална циркулация, което води до бързи промени в кръвните газове - хипоксемия и хиперкарбия. При

провеждане на фетална пулсоксиметрия в хода на нормално протичащо раждане Николов и сътр. [6] установяват средни стойности на SatO₂ 48% без това да се отразява на феталната сърдечна честота, на стойностите на ВЕ и рН от предлежаща част и пъпна артерия или на състоянието на новороденото след раждането. Това означава, че здравият плод е с добри компенсаторни възможности и понася добре тази преходна хипоксемия, свързана с промените във фето-плацентарната циркулация по време на раждане. Промените в АКС (рН и ВЕ) настъпват с известно закъснение и след изчерпване на компенсаторните възможности на плода [Gregorio et al. 89]. В условията на хипоксемия / хипоксия метаболизмът се пренасочва към анаеробен път на разграждане на глюкозата и образуване на енергия.

В последните години се доказва, че при недостиг на O₂ възлова роля за превключване към анаеробен метаболизъм играят хипоксия индуцирани фактори HIFs (Hypoxia inducible factors) и предимно 1 алфа субединицата - HIF-1 α [28,33,115,192,205]. При нормален аеробен метаболизъм под действието на ензима HIF-пролилхидроксилаза HIF-1 α се хидроксилира, което го прави прицелен за деградация от E3 убиквитин лигаза в протеазомите, т.е той е неактивен [33]. В условия на хипоксия HIF-пролилхидроксилазата е инхибирана по два начина: 1. Ензимът използва кислородът като косубстрат, поради което при хипоксични условия той е неактивен, съответно HIF-1 α е стабилен, 2. Електронните вериги в митохондриите са блокирани поради липса на крайния акцептор на електрони - O₂, натрупват се междинни продукти на цикъла на Кребс и окислителното фосфорилиране. Един от тях - сукцинатът, който при аеробни условия директно участва в транспортните електронни вериги в митохондриите, инхибира HIF пролилхидроксилазата и HIF-1 α се стабилизира - Semenza GL [192].

HIF-1 α от своя страна активира гените, отговорни за метаболитната адаптация в условия на хипоксия [28,115]. Те стимулират транскрипцията на два ензима - хексокиназа 2 (ХК2) и пируватдехидрогеназа киназа 1

(ПДК1), което води до: 1. ХК2 катализира първата стъпка в гликолитичната верига - фосфорилирането на глюкозата до глюкозо-6-фосфат и с това ускорява метаболизирането на глюкозата до пируват. 2. ПДК1 инактивира ензима пируватдехидрогеназа и по този начин инхибира превръщането на пирувата в ацетилкоензим А (ацетил-КоА). С това се блокира цикълът на Кребс, чийто възлов субстрат е ацетил-КоА, и съответно митохондриалното окислително фосфорилиране. Третият ефект от активирането на HIF-1 α е индуциране на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor), свързан с процеси на неоваскуларизация.

Пируватът, образуван при анаеробни условия, се метаболизира под действие на лактатдехидрогеназата до лактат и H⁺ (CH₃(OH)COO⁻ + H⁺). Процесът протича в цитоплазмата, при което рН на клетките се понижава. Впоследствие лактатът и съответното количество H⁺ постъпват в кръвообращението и се стига до лактацидоза. При метаболизиране на глюкозата по анаеробен път от една молекула се получават само 2 молекули АТФ, а при аеробната обмяна в гликолитичната верига и цикъла на Кребс, съответно окислителното фосфорилиране в митохондриите - 38 молекули АТФ. Същевременно усилената утилизация на глюкозата активира гликогенолизата, но при недоносените деца гликогеновите запаси са ниски и бързо се изчерпват.

И така в условия на хипоксия при асфиксия се индуцира анаеробен метаболизъм. Това води до: 1. Натрупване на кисели продукти на обмяната (лактат+H⁺); 2. Бързо изчерпване на запасите от глюкоза; 3. Енергиен „глад“ на клетките. Същевременно настъпва централизация на кръвообращението – вазоспазъм в периферията и хипоперфузия (исхемия), което временно “блокира” киселите продукти на обмяната в лошо перфузираните участъци. Във фазата на реперфузия, след асфиксия кръвообращението в периферията се възстановява. Основният път на метаболизиране на лактата при нормоксемия е превръщането му в пируват

под действие на лактатдехидрогеназата (в цитоплазмата), с което се активира цикълът на Кребс и се възстановява аеробното окислително фосфорилиране в митохондриите [89].

Лактацидозата като индикатор за тежестта на асфиксията и като прогностичен фактор при новородени е обект на много проучвания в последните години [11,27,44,56,104,150,151,198,233]. Повечето от тях установяват добра корелация между стойностите на лактат, рН и ВЕ от пъпна артерия и тежестта на асфиксията при раждане, както и добрата прогностична стойност на лактата за риск от хипоксично-исхемични увреждания на ЦНС и церебрална парализа. Shah et al. [198] съобщават, че нивото на кръвния лактат е добър предиктор за изхода след интрапартална асфиксия. Cheung et al. [44], Deshpande et al. [56] намират корелация между кръвния лактат и риска от смърт и неврологични увреждания при новородени с тежка хипоксемия. Borruto et al. [30,31] установяват, че повишените му стойности по време на раждане корелират с повишен риск от ДЦП и предлагат изследването му по време на раждане да се въведе като скрининг за фетален дистрес. Във все повече неонатални интензивни отделения стойностите на кръвния лактат се изследват както за диагностични цели - индикатор за тежестта на интрапартална асфиксия (лактат от предлежача част и пъпна артерия), така и като критерий за тежест на състоянието и оценка на риска - Borruto et al. [30,31], Krueger et al. [120,121], Wiberg et al. [236,237], Gjerris et al. [86], Gea et al. [81].

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ:

Да се проучат възможностите за ранна и обективна оценка на риска при новородени с тегло под 1500g, и да се разработят модели за прогнозиране на изхода на базата на основни фактори, повлияващи болничната смъртност и тежка заболяемост.

За постигането на тази цел си поставихме следните **ЗАДАЧИ**:

1. Да се проучи зависимостта на болничната смъртност и тежка заболяемост при новородени с тегло под 1500g от гестационната възраст и тегло при раждането, като:
 - се установят специфичните им честоти по гестационни седмици и малки теглови интервали,
 - се направи анализ на относителния риск в зависимост от гестационната възраст и теглото
2. Да се анализират факторите, свързани с бременността, акушерското поведение и пола, които влияят върху изхода
3. Да се проучи влиянието на показатели за тежестта на състоянието след раждането върху изхода:
 - Апгар скор
 - алкално-киселинен статус и кръвен лактат
 - обем на реанимация в родилна зала
 - начална и продължителна дихателна реанимация
4. Да се проучи значението на **CRIB** (Clinical Risk index for babies) като прогностичен индикатор за изхода и усложненията
5. Да се анализират честотата и рисковите фактори за усложнения:
 - за ранни усложнения - Персистиращ артериален канал, Белодробен кръвоизлив, Пневмоторакс, Некротизиращ ентероколит и др.

- за хронични (късни) усложнения - Бронхо-пулмонална дисплазия, тежки мозъчни увреждания (ИВК III/IV ст, кистична ПВЛ, хидроцефалия), тежка Ретинопатия на недоносеното (III-V ст.)
6. Да се разработят модели за прогнозиране на преживяемостта, риска от смърт и тежки усложнения.

IV. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

1. ПАЦИЕНТИ

Обект на статистическо наблюдение са новородените деца с тегло при раждането по-ниско от 1500 g, постъпили за лечение в НИО на СБАЛАГ "Майчин дом"- ЕАД, София, за периода 01.01.2008г. - 31.06.2010г. **Обхванати в проучването са всички новородени с признаци на живот при раждането с изключение на новородените с летални вродени аномалии и тези, родени след прекъсване на бременността в късен срок по медицински показания и починали в първите часове от раждането без да е провеждано интензивно лечение.**

Независимо от променените (от 2009г.) критерии за живородено дете и потенциална жизнеспособност, за целите на проучването са включени всички деца с признаци на живот при раждането вкл. тези с тегло под 1000g, починали преди 168-я час, които до 2008г. не се регистрираха като живородени, както и тези с тегло под 600g, починали преди третото денонощие, които се регистрират като абортиран плод.

Обхванати са всичко **563 новородени**, които са разпределени в **три групи** в зависимост от изхода:

- A. **Здрави** - 330 деца, изписани без тежки усложнения
- B. **Изписани с усложнения** - 150 деца
- C. **Починали** - 83 деца.

За тежки усложнения приемаме диагностицирането на едно или повече от следните заболявания: Бронхо-пулмонална дисплазия (БПД), мозъчни увреждания (ИВК III-IV степен, кистична Перивентрикуларна левкомалация - ПВЛ и/или хидроцефалия) и тежки степени на Ретинопатия на недоносеното (ROP) III и >IIIст.

2. ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МЕТОДИ

Проучването е проспективно. За всеки пациент е попълван индивидуален протокол, изработен специално за целите на проучването - **приложение 1.**

2.1. Клинични и лабораторни методи

А. Оценка на ПЕРИНАТАЛНИТЕ ДАННИ се прави на базата на анамнезата, История на раждането на майката и новороденото и клиничния преглед на новороденото:

- **Заболявания на майката** през бременността;
- **Кортикостероидната профилактика** се оценява като: завършена при проведен пълен курс на лечение 1-7 дни преди раждането, незавършена - при непълен курс, и липсваща.
- **Теглото** при раждане се отчита чрез измерване в Родилна зала (РЗ) непосредствено след раждането с точност до 5 g.
- **Гестационната възраст** се изчислява на базата на I ден на последна редовна менструация (п.р.м.) с точност до 1 ден като: завършени гестационни седмици (+ 0 до 6 дни). Ако липсват данни за п.р.м. гестационната възраст се определя по пренатални ехографски данни или по морфологични критерии след раждането по системата на Ноерфнер-Rautenbach [100,101] според възприетата в клиниката практика.
- **Данни за интраутеринна ретардация:** Феталният растеж се оценява за всеки пациент в персентили в зависимост от гестационната възраст.

Използваме новите растежни криви на Fenton (по Babson and Benda) [69]. За еутрофични приемаме новородените с тегло при раждането в границите 10-90 персентил за съответната г.с, за хипотрофични - с тегло ≤ 10 персентил, а за тежка интраутеринна хипотрофия (ретардация) ≤ 3 персентил.

Б. Оценка на НАЧАЛНАТА ТЕЖЕСТ на заболяване

- Клинична преценка на състоянието след раждането и необходимостта от реанимация се прави с динамичната оценка по **Апгар на 1 и 5 min.**
- **АКС** се изследва трикратно по микрокръвен метод (достатъчно е количество 0.2мл): I проба - кръв от пъпна артерия, взета непосредствено след раждането в хепаринизирана спринцовка от клампиран участък на пъпната връв, или артериализирана капилярна кръв до края на първия час от живота, II проба - в интервала 2-6 ч, III проба - в интервала 12-24ч.
- **Кръвен лактат** е изследван при част от децата с апарата Accutrend Lactate Meter. Методът е микрокръвен, достатъчна е една капка кръв върху тест-лента. Използва се същата проба кръв, от която се изследва АКС.
- **CRIB** скорът се определя по схемата на Tarnow-Mordi [218], **Приложение 1.** Стойностите на VE и подаваната O₂ концентрация (FiO₂) са от първите 12 ч. Критериите за адекватна оксигенация, възприети в клиниката за периода на проучването са: PaO₂ 55-85 mmHg и SatO₂ 87-95% при пулсоксиметрия.

С. Оценка на ИЗХОДА:

- Критерии за лош изход са: смърт или изписване с усложнения - БПД, тежки мозъчни увреждания, тежка ретинопатия.
- При преживелите диагнозите се поставят на базата на клиничния ход и параклинични изследвания. При починалите деца окончателната диагноза е на базата на аутопсионните протоколи.

- За диагнозата **БПД** се използва новата, приета с консенсус дефиниция [63]: кислородозависимост на 28 дни, а степента на тежест се определя според кислородните нужди на 36 г.с. като: лека - без нужда от допълнителен O_2 , средно тежка - при нужда от допълнителен $O_2 < 30\%$ и тежка - при нужда от $O_2 \geq 30\%$ и/или вентилаторно подпомагане. Данни са налице при всички деца, преживели 28 дни.
- **Мозъчните увреждания** се диагностицират чрез трансфонтанелна бидимензионална ехография (ТФЕ) с използване на секторен трансдюсер с честота 7,5-МHz в стандартните коронарни и сагитални сечения. Първата сонограма се извършва в рамките на 3 дни, по изключение до 7 дни след раждането, контролни - в края на I месец и преди изписването. Ако детето е изписано/ преведено в друга болница преди края на първия месец, контролна ТФЕ се прави в края на престоя. При наличие на клинични индикации и патологични отклонения ТФЕ се прави по-често. При починалите деца окончателните данни за мозъчната находка са на базата на аутопсионните протоколи, като при деца, починали след I месец се взема предвид и първоначалната диагноза при ТФЕ. Степените на тежест на ИВК са съобразени с класификацията на Papile [157]. За тежки се приемат ИВК III-IV ст.
- **ROP** скринингът се прави по протокол на клиниката, като първата офталмоскопия се провежда на 28 дневна възраст или на 32 г.с. от детски офталмолог, последвана от контроли през 2 седмици до изписването. Офталмоскопската диагноза на ROP е съобразена с Международната класификация от 2005г. [107]. ROP статусът се приема за неизвестен, ако детето е починало, изписано или преведено в друга болница преди 28 дни.

2.2. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се приема $p < 0,05$. Приложени са следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

4. *Тест χ^2 и Екзактен тест на Фишер* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

5. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк* – за проверка вида на разпределението.

6. *Непараметричен тест на Крускал-Уолис* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

7. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. *Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA)* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

9. *T-тест на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки и две зависимы извадки.

10. *Дисперсионен анализ за повтарящи се измервания (Repeated measures ANOVA)* – параметричен тест за проверка на хипотези за различие между повече от две свързани извадки.

11. *Тест на Маучли* – за проверка разпределението за мултиномалност.

12. *Непараметричен тест на Фрийдман* - за проверка на хипотези за различие между повече от две свързани извадки.

13. **Непараметричен тест на Уилкоксон** - за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.

14. **Корелационен анализ** – за търсене на линейна зависимост между два количествени признака.

15. **Бинарен логистичен регресионен анализ** – за количествена оценка на факторите при дихотомен изход и изчисляване вероятностите за тези изходи.

16. **Мултиномиален логистичен регресионен анализ** – за количествена оценка на факторите за възникване на състояния с повече от два изхода.

17. **Процедура ROC (receiver operating characteristics) curve** - за определяне праговите стойности на количествените показатели.

18. **Критерии за валидизация на скрининг тестове.**

За оценяване **валидността** на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии (9):

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори)

Статистическата обработка и методика е консултирана и обсъдена с доц. Генчев, началник секция „Биостатистика и медицинска информатика” към Медицински факултет на Медицински университет, София.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ

Изследваният клиничен контингент обхваща **563** новородени с тегло при раждането под **1500 g**, от които:

- с тегло $\leq 1000\text{g}$ (ELBW) - 173 деца
- с тегло $> 1000\text{g}$ (VLBW) - 390 деца

Състоянието на пациентите в края на болничния престой е критерий за разпределение им в три основни групи (**фиг. 1**).

Група А. "Здрави" - **330** новородени без съществени усложнения и без трайна заболяемост към момента на изписването - 58,6% от всички;

Група В. "С усложнения" - **150** деца, преживели до изписването с тежка заболяемост - БПД, мозъчни увреждания, тежка ROP - 26,7% от всички живородени;

Група С "Починали" - **83** деца, с летален изход по време на болничния престой - 14,7% от живородените.



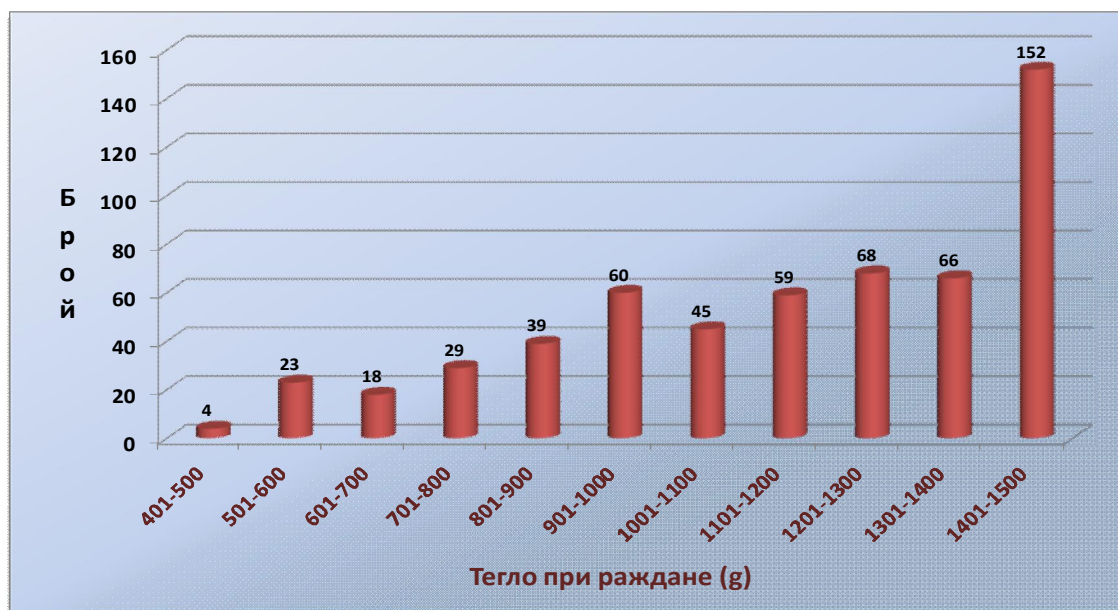
Фигура 1. Процентно разпределение на новородените по групи

На **фиг.2** са представени данните за разпределение на обхванатите в проучването деца според гестационната възраст. То е по Гаусов закон с

пик между 28 и 31 г.с. Общо 22 деца са с гестационна възраст > 34 г.с: 11 на 35г.с, 9 на 36 и по 1 на 37 и 38 г.с. Обединяващото при тях е наличието на тежка интраутеринна ретардация (ИУР): при деца с гестационна възраст >34 г.с. тегло <1500g означава, че ИУР е тежка – под 3 перцентил, поради което при по-нататъшните анализи по гестационна възраст те се разглеждат в обща група.



Фигура 2: Разпределение на децата в зависимост от гестационната възраст



Фигура 3: Разпределение на децата в зависимост от тегло при раждане

Честотното разпределение на новородените по тегло при раждане през интервали от 100g (**фиг. 3**) показва тенденция на нарастване на броя децата с увеличаване на теглото в съответните тегловни групи.

Основните характеристики на пациентите са представени в **табл. 1**.

Таблица 1. Перинатални характеристики на новородените

Характеристика*	Средна стойност или честота	SD / Sp
Тегло (g)	1173 (450-1499)	±276
Гестационна възраст (г.с.)	29,81 (23-38)	±2,64
Мъжки пол	281 (49,9%)	
ИУР: ≤ 10%	221 (39,25%)	2,06
≤ 3%	109 (19,36%)	1,67
IVF (бременност ин витро)	119 (21,14%)	1,72
Дете от 1-плодна бременност	336 (59,68%)	2,07
2-плодна бременност	166 (29,48%)	1,92
3-плодна бременност	61 (10,83%)	1,31
Пренатална КС профилактика		
- няма	186 (33,04%)	1,98
- незавършена	99 (17,58%)	1,60
- завършена	278 (49,38%)	2,11
Начин на раждане:		
- цезарово сечение	356 (63,23%)	2,03
- вагинално главично	182 (32,33%)	1,97
- вагинално седалищно	21 (3,73%)	0,8
- вакуум/форцепс	4 (0,71%)	0,35
Среден престой (дни)	38,54 (0,10-169)	±25,45

* Данните са представени като средна стойност (с интервал в скобите) и ± SD (стандартно отклонение) или като брой и % (в скобите) и Sp (стандартна грешка)

Средното тегло на новородените е **1173 g** (в интервал 450 - 1499g), а **средната гестационна възраст** **29,8 г.с.** (в интервал 23-38г.с.), няма разлика в разпределението по пол - момчетата са само с едно по-малко от момичетата.

Прави впечатление високият процент на деца с **ИУР** - почти 40%, като почти 20% са с тегло под 3 перцентил за съответната гестационна възраст. При използване на 10 перцентил като граница между малките (SGA) и съответни (AGA) за гестационната си възраст новородени повечето популационни и мултицентрични проучвания установяват значително по-ниски честоти на SGA при VLBW новородени: Finer et al. - 20% [70], Horbar et al. - 21% [102], Lemons et al. / NRN - 22% [126], Bartels et al. - от 22.7% до 27.4% [22], като процентът нараства с годините. В нашата популация новородени честотата е почти 2 пъти по-голяма, а честотата на новородените с тежка ретардация (под 3 перцентил) е почти 20%. Според нас вероятните причини за това са: 1. Пренасочване на рисковите бременности и раждания за региона към нашия перинатален център, като причината за насочването при голяма част от тях е именно ретардацията на плода; 2. По-лоши социално-икономически условия; 3. По-голяма честота на наследените бременности в сравнение с повечето развити страни; 4. Значителна честота на дву- и триплодните бременности.

Над 20% от децата в проучването са родени след приложение на методи за **асистирана репродукция** (предимно ин витро фертилизация - IVF). За сравнение Stoelhorst et al. съобщава за 1996/97г. 14% честота на асистираната репродукция при новородени с гестационна възраст под 32г.с [210]. Реалната честота на IVF в изследваната от нас популация вероятно е дори още по-висока, поради това, че данните за начина на забременяване са анамнестични, не се съобщават от всички бременни, а в страната не съществува официален регистър. Възможните причини за високата честота на IVF при новородените с тежка степен на недоносеност (<1500g) са: 1. Значително по-голяма честота на многоплодна бременност след IVF;

съответно раждане на деца с тегло под 1500g; 2. По-голяма средна възраст на жените; 3. Част от причините, водещи до репродуктивни проблеми, повишават риска и от прематурно раждане.

Установяваме около 40% честота на децата от **многоплодна бременност** - 29% от двуплодна и 11% от триплодна. За сравнение Norbar et al. [102] съобщават за 21-27% честота при новородените с тегло под 1500g, Lemons et al. [126] - 22%. Увеличението на многоплодните бременности е повсеместно в страните, в които широко са прилагат методи за асистирана репродукция. При нашето проучване тази честота е почти два пъти по-висока. Обяснението отново е в концентрацията на рисковите раждания в нисък срок на бременността и във високата честота на свързаните с IVF многоплодни бременности.

Аntenatalна КС профилактика на белодробната зрелост е правена при 2/3 от случаите, като при 49% от децата тя е завършена, а при 18% - незавършена. Широкото приложение на пренатални КС се обсъжда като един от основните фактори за подобрене на преживяемостта при VLBW новородени през 90-те години [118,133,134,137]. Според редица мултицентрични проучвания КС са прилагани при 64% - 71% от VLBW новородени [70,102,126]. По данни на Stoll et al. [211] в центровете на NRN за периода 2003-2007г. КС са прилагани при 80% от ELBW новородени, като стойностите варират в широки граници за различните центрове. Ние анализираме резултатите в зависимост от наличието както на завършен, така и на незавършен курс, поради очаквания различен ефект върху ранната белодробна заболяемост и изхода.

Преобладаващата част от ражданията са с **цезарово сечение - 63%**, 32% по вагинален път– главично, малка част - 4% са по вагинален път седалищно и под 1% (само 4) чрез приложение на вакуум / форцепс. Цезаровото сечение се налага в последните десетилетия като част от активното акушерско поведение при прематурно раждане. Поради това в

повечето проучвания честотата му при раждане в нисък срок на бременността е висока и варира между 40% [210] и 61% [102].

Началната тежест на заболяване и развитието на трайни усложнения се отразява на **продължителност на престоя**, съответно на разходите за интензивно лечение и натоварването на НИО. От данните в **табл. 2** се вижда, че средната продължителност на престоя при нашите пациенти е 38,5 дни с много широки отклонения. Сравнителният анализ по групи показва сигнификантна разлика. Най-малък е средният престой на починалите деца – около 13 дни. Той обхваща периода от раждането до настъпването на смъртта и продължителността му варира от 0,10 дни (2,4 часа) до 119 дни. Децата с усложнения имат почти два пъти по-дълъг среден престой (65 дни) в сравнение със здравите (33 дни). Този факт е от значение особено при калкулиране на разходите за лечението, като се има предвид и това, че при децата с увреждания интензивността на лечението, съответно разходите за него по време на целия престой, са много по-големи.

Таблица 2. Сравнителен анализ на продължителността престоя (дни)

Контингент	N	\bar{X}	SD	Min	Max
Цялата група	563	38,54	25,45	0,10	169,00
A. Здрави	330	33,04 ^a	14,18	2,00	77,00
B. с усложнения	150	64,92 ^b	24,54	1,00	169,00
C. Починали	83	12,77 ^c	21,68	0,10	119,00

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.001$)

В **табл. 3** са представени **заболяванията и усложненията по време на бременността**. Най-честото усложнение е преекламписята (14%), следвана от свързаните с кървене група заболявания - Abruptio placentae, Placenta praevia - 6%. Преекламписята се комбинира с: диабет - 2 случая, хипо/ хипертиреоза - 2, Abruptio placentae, Placenta praevia - 6, други

заболявания - 9 случая, така че общата ѝ честотата става 17%. Макар и по-рядко се срещат и комбинации от други заболявания.

Таблица 3. Честотно разпределение на заболяванията на бременната

Заболявания	Брой	%	Sp
Без заболявания	367	65,19	2,01
Прееклампсия	77	13,68	1,45
Диабет	7	1,24	0,47
Тромбоцитопения/филия	3	0,53	0,31
Хипо/хипертиреоза	2	0,36	0,25
Abruptio pl, placenta praevia, неясно кървене	34	6,04	1,00
Други (по-редки) заболявания	50	8,88	1,20
Прееклампсия + диабет	2	0,36	0,25
Прееклампсия + хипо/хипертиреоза	2	0,36	0,25
Прееклампсия + Abruptio pl, Placenta praevia, неясно кървене	6	1,07	0,43
Прееклампсия + други	9	1,60	0,53
Тромбоцитопения/филия + Abruptio pl, Placenta praevia, неясно кървене	1	0,18	0,18
Abruptio pl, Placenta praevia, неясно кървене + други	1	0,18	0,18
Прееклампсия + диабет + Тромбоцитопения/филия	1	0,18	0,18
Прееклампсия + Abruptio pl, Placenta praevia, неясно кървене + други	1	0,18	0,18
Общо	563	100,00	

2. ВЛИЯНИЕ НА ТЕГЛОТО И ГЕСТАЦИОННАТА ВЪЗРАСТ ВЪРХУ ИЗХОДА

Теглото и гестационната възраст са определящи фактори за изхода при новородените с VLBW. В следващите четири таблици (Табл. 4 - 7) са представени резултатите за процентното разпределение на децата във всяка от основните групи, съответно по тегло през (100g интервали) и гестационна възраст (по гестационни седмици), както и статистически анализ на средните стойности по групи.

От **табл. 4** става ясно, че:

- В група **А.** (изписани здрави) най-големи са относителните дялове на децата с най-високите тегла – 1401-1500g и 1301-1400g. Те представляват общо 57% (съотв. 40,9 и 16,1%) от групата при честота 39% (27 и 11,7%) от всички 563 новородени.
- В група **В.** (деца с усложнения) най-висок е процентът на бебетата с тегла в средната част на диапазона – 901-1000 и 801-900 g (общо 32%);
- В група **С.** (починали) с най-висок относителен дял са новородените в екстремно ниските теглови интервали – 501-600 и 601-700 g (общо 33,8%). В най-ниския тегловен интервал (400-500g) всички четири деца са починали, но поради малкия брой (0,7% от цялата популация), те представляват сравнително малък дял от починалите (4,8%).

Приложеният статистически анализ (**табл. 5**) показва сигнификантна зависимост ($p < 0.001$) между средните тегла и изхода: най-ниско средно тегло се установява в групата на починалите (840g), следвано от преживелите с усложнения (1052g), и здравите деца (1311g).

Таблица 4. Честотно разпределение на децата по тегло при раждане

Тегло при раждане (g)	Статистика	А. Здрави	В. Деца с усложнения	С. Починали	Общо
401-500	Брой	0	0	4	4
	%	0	0	4,8	0,7
501-600	Брой	0	6	17	23
	%	0	4,0	20,5	4,1
601-700	Брой	0	7	11	18
	%	0	4,7	13,3	3,2
701-800	Брой	5	16	8	29
	%	1,5	10,7	9,6	5,2
801-900	Брой	5	22	12	39
	%	1,5	14,7	14,5	6,9
901-1000	Брой	25	26	9	60
	%	7,6	17,3	10,8	10,7
1001-1100	Брой	21	15	9	45
	%	6,4	10,0	10,8	8,0
1101-1200	Брой	37	14	8	59
	%	11,2	9,3	9,6	10,5
1201-1300	Брой	49	15	4	68
	%	14,8	10,0	4,8	12,1
1301-1400	Брой	53	12	1	66
	%	16,1	8,0	1,2	11,7
1401-1500	Брой	135	17	0	152
	%	40,9	11,3	0	27,0
Общо	Брой	330	150	83	563
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 5. Сравнителен анализ на теглото при раждане (g)

Контингент	N	\bar{X}	SD	Min	Max
А. здрави	330	1311 ^a	181	750	1500
В. с усложнения	150	1052 ^b	252	520	1490
С. починали	83	840 ^c	240	450	1350

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.001$)

Таблица 6. Честотно разпределение на децата в зависимост от гестационната възраст

Гестационна възраст (г.с.)	Статистика	А. Здрави	В. Деца с усложнения	С. Починали	Общо
23	Брой	0	1	2	3
	%	0	0,7	2,4	0,5
24	Брой	0	2	10	12
	%	0	1,3	12,0	2,1
25	Брой	0	1	10	11
	%	0	0,7	12,0	2,0
26	Брой	0	16	14	30
	%	0	10,7	16,9	5,3
27	Брой	5	32	12	49
	%	1,5	21,3	14,5	8,7
28	Брой	28	32	12	72
	%	8,5	21,3	14,5	12,8
29	Брой	44	33	9	86
	%	13,3	22,0	10,8	15,3
30	Брой	55	13	8	76
	%	16,7	8,7	9,6	13,5
31	Брой	72	7	2	81
	%	21,8	4,7	2,4	14,4
32	Брой	48	8	1	57
	%	14,5	5,3	1,2	10,1
33	Брой	33	3	1	37
	%	10,0	2,0	1,2	6,6
34	Брой	26	1	0	27
	%	7,9	0,7	0	4,8
>34	Брой	19	1	2	22
	%	5,7	0,7	2,4	4,0
Общо	Брой	330	150	83	563
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

При анализа по гестационна възраст нашите резултати показват следните зависимости (**табл. 6**):

- В група **А.** (здрави) с най-висок относителен дял (22%) са децата, родени в 31 навършени г.с, които представляват 14,4% от всички 563 новородени;
- При група **В.** (с усложнения) 22% от децата са на 29 г.с. Те са и с най-голям относителен дял от всички новородени - 15,3%;
- В група **С.** (починали) с най-голям са децата на 26 г.с. - 17%, които представляват само 5% от всички новородени.

При децата в 23 до 25 г.с. изходът е като цяло лош - няма преживели здрави, преобладават починалите. Едва на 26 г.с. отношението се обръща в полза на преживелите (14 починали спрямо 16 преживели), но всички те са с усложнения.

Статистически достоверна разлика се наблюдава при съпоставяне на средните гестационни възрасти в различните групи (**табл. 7**) - здравите имат средна гестационна възраст 31 г.с, децата с усложнения – 28,4 г.с, а починалите – 27,3г.с. ($p < 0,001$ между групите).

Таблица 7. Сравнителен анализ на гестационната възраст (г.с.) при децата от различните групи

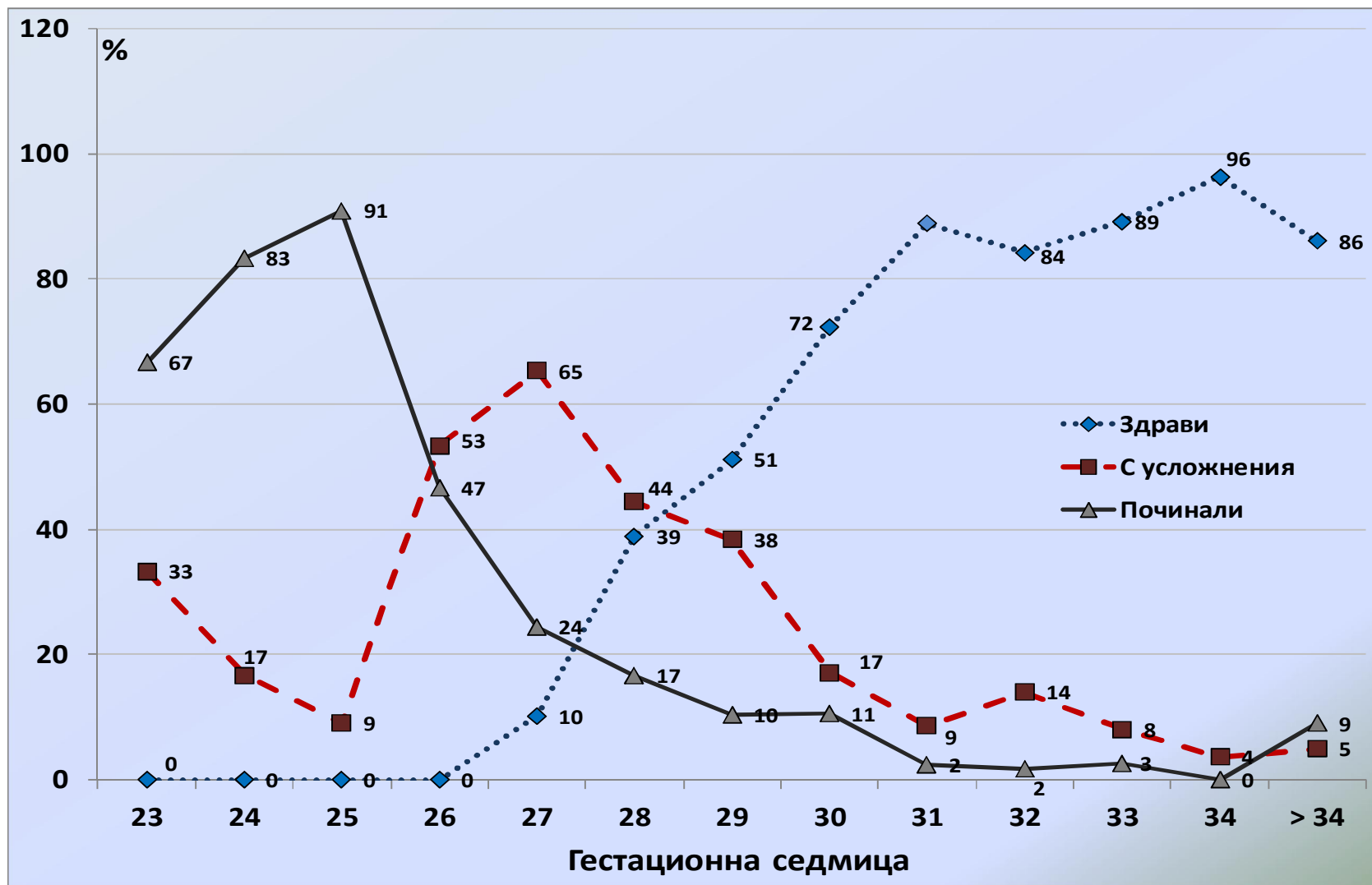
Контингент	N	\bar{X}	SD	Min	Max
А. здрави	330	31,09^a	2,03	27	36
В. с усложнения	150	28,41^b	1,99	23	36
С. починали	83	27,27^c	2,71	23	38

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.001$)

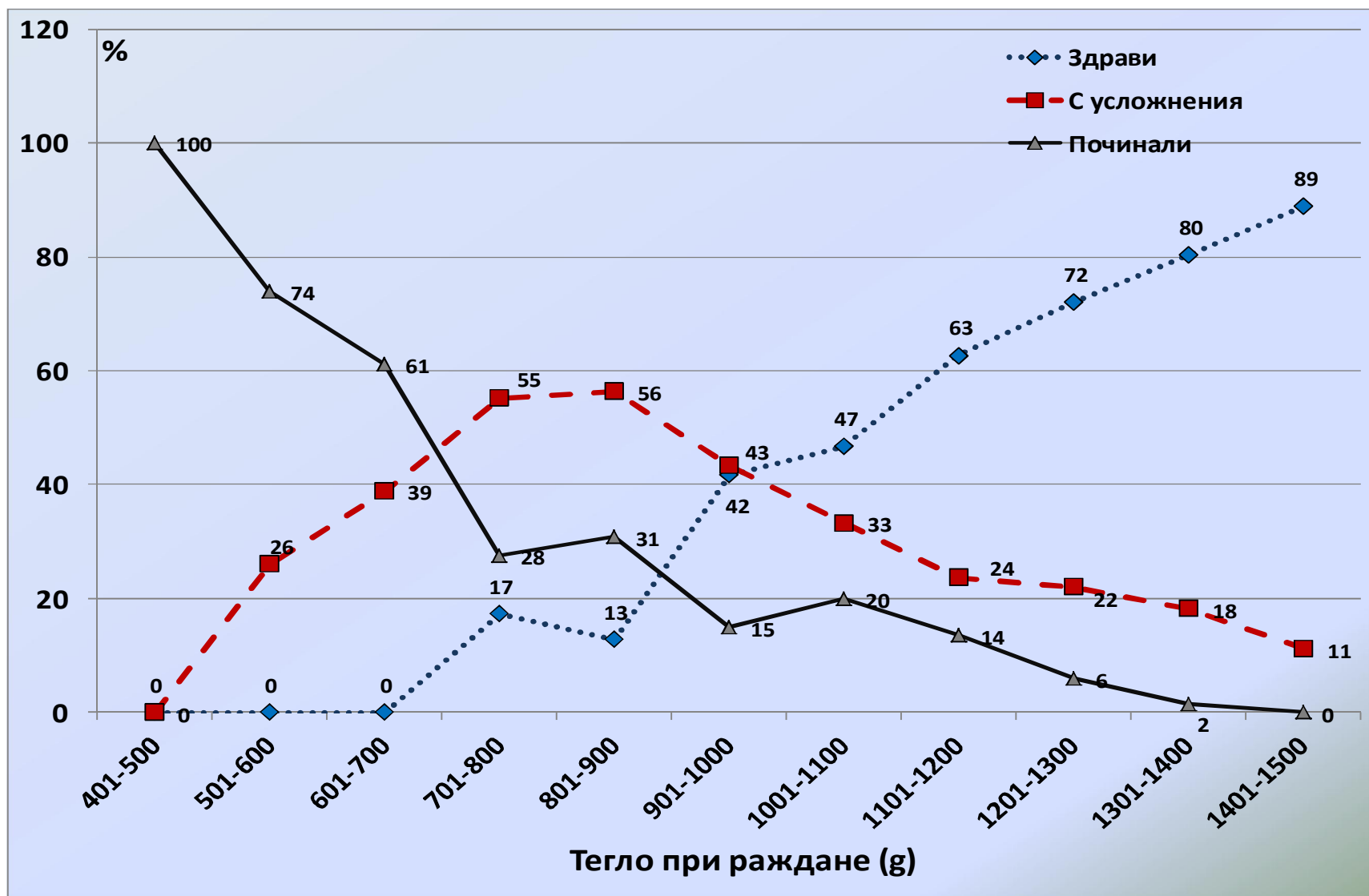
На **фиг. 3** и **фиг. 4** е представена графично зависимостта на различните изходи от гестационната възраст (по г.с.) и теглото (в тегловни интервали през 100g). Отчитаме следните тенденции:

- Установяваме следните общи закономерности за двата показателя: 1. С нарастване на гестационната възраст и теглото се увеличава процентът на здравите; 2. Леталният изход доминира при най-ниските гестационната седмици и тегловни интервали; 3. Изход “преживяване с усложнения” преобладава в средната част и на двете графики - тегло 800-1000g и г.в. 26-28 г.с.
- До 26 г.с. (**фиг. 4**) няма преживели здрави. На 26 г.с. преживелите с усложнения (53%) вече превишават починалите (47%). Преди 26 г.с. честотите на преживелите и починалите не следват общата тенденция, което вероятно е случайно и се дължи на малкия брой деца във всяка г.с. Пикът на преживяване с усложнения е 27 г.с (65%), т.е. тези деца са достатъчно зрели да преживеят, но само 10% от родените в тази гестационна възраст са без усложнения.
- При анализа по тегло (**фиг. 5**) леталитетът намалява закономерно от 100% при тегло под 500g до 0% при тегло 1400-1500g. При децата с тегло <700g няма преживели здрави и все още леталният изход преобладава (61%), след което прогресивно намалява до 0%. Кръстосване на кривите "преживяване с и без усложнения" става в интервала 901-1000g, съответно 43% и 42 %, където леталитетът е вече сравнително нисък - около 15%

Основните зависимости са значително по-устойчиви при теглото при раждане, отколкото при гестационната възраст. Вероятно обяснение е повлияването на изхода от наличието на голям процент деца с ИУР. Ето защо при децата с г.в. > 34г.с, които са с тежка ИУР (тегло <3 перцентил) леталитетът е по-висок спрямо децата с по-ниско тегло. Като цяло децата с ИУР при еднаква гестационна възраст са с по-лоша прогноза за живота. Такава зависимост установяват Bartels et al. [22] и Zeitlin et al. - MOZAIC Res. Group [245] в две големи популационни проучвания за изхода и проблемите на новородени в ниска гестационна възраст деца с ИУР.



Фигура 4: Болнична смъртност, преживяемост с и без усложнения според гестационната възраст



Фигура 5: Болнична смъртност, преживяемост с и без усложнения според теглото при раждане

За да се отчете взаимното влияние на факторите тегло при раждане и гестационна възраст те са поставени заедно в мултиномиално логистичното регресионно уравнение. Установяваме, че и двата фактора имат протективен характер. Конкретните резултати са представени в **табл. 8** и показват, че:

- Увеличението на гестационната възраст с една седмица намалява риска (шанса) за преживявяне с усложнения с около 37%, а увеличението на теглото при раждане със 100 грама – с около 26%;
- Увеличението на гестационната възраст с една седмица намалява риска за летален изход също с около 37%, а увеличението на теглото при раждане със 100 грама – с около 48%;
- Получените отношения на рисковете имат висока статистическа значимост.

Таблица 8. Отношения на рисковете и 95% доверителни интервали на гестационната възраст и теглото за възможните изходи

Сравнение	Показател	Увеличение с	OR	95% ДИ		
				Долна граница	Горна граница	p
С усложн./ здрави	Гестац. възраст	1 седмица	0,632	0,549	0,727	<0.001
	Тегло при раждане	100 g	0,741	0,660	0,832	<0.001
Починали / здрави	Гестац. възраст	1 седмица	0,628	0,522	0,756	<0.001
	Тегло при раждане	100 g	0,520	0,441	0,614	<0.001

ОБСЪЖДАНЕ: Теглото и гестационната възраст имат решаващо значение за изхода при новородените с тегло под 1500g. Не случайно в неонатологията съществуват термините специфични за гестационната възраст / теглото смъртност и заболяемост (geststional age / birthweight specific mortality and morbidity). В повечето развити държави на Европейската общност, САЩ, Канада, Австралия от години съществуват национални регистри с база данни за новородените (Neonatal Research Database), въз основа на които се прави анализ на неонаталните показатели. Проследява се динамиката им във времето, прави се сравнение между различните неонатални центрове, между различни клинични практики, методи на лечение и поведение с цел отдиференциране на тези с най-добър ефект. Тъй като тези бази данни са огромни, обработката им позволява изработване на научно обосновани линии на поведение. У нас все още липсва национален регистър, съответно база данни за недоносените деца. Резултати се отчитат по "степени на недоносеност", които представляват тегловни интервали през 500g (<1000g, 1000-1499g...), липсват данни за гестационна възраст. Нещо повече - до 2008г. децата с тегло под 1000g не се регистрираха като живородени, ако не преживеят 168ч, т.е за тях информацията е още по-непълна. С данните от настоящото проучване се прави опит, макар и на базата на един неонатален център, да се анализират факторите, повлияващи изхода при новородени с много ниско и екстремно ниско тегло по гестационни седмици и през 100g тегловни интервали. В резултат на този анализ получаваме графични криви за трите основни групи деца според изхода в края на болничния престой. Те строго корелират с теглото и гестационната възраст. На тази база можем да отграничим три рискови зони:

1. Зона на **висок риск** - при деца под 700 g и под 26 г.с. Резултатите ни показват изключително висок процент на лош изход в тази група: най-чест е леталният изход, последван от висок процент преживяемост с

увреждания и 0% преживяемост без усложнения. Нашите резултати са сравними с данни от други проучвания [68,211,238]. Много активна дискусия се води за поведението при новородените в 22-25 г.с, т.нар. «сива зона», или зона на границата на жизнеспособността [10,47,52,138,183]. Въпреки все по-активното поведение при тях - увеличено приложение на КС, цезарово сечение, интубация и сърфактант след раждането, в последните години подобрението на преживяемостта е минимално или не се наблюдава такова, а честота на тежката заболяемост е изключително висока [211]. Това поставя за дискусия проблеми както от медицински, така и от етичен характер [123,132,220,229,230]. Няма международен консенсус за поведение при тези деца, но общо е мнението, че решението за незапочване или прекратяване на реанимация при екстремно ниска гестационна възраст под 25 г.с, когато срокът на бременността е сигурен, трябва да се взема съвместно от лекари, родители, психиатри и юристи. Повечето неонатолози от страните на Европейската общност са се сблъскали с проблема за лимитиране на интензивните грижи при случаи с много лоша прогноза, но начина на вземането на решение е различен за различните страни. Както беше посочено в цитираните популационни проучвания: Eripage на Laroque et al. Франция [123], EPICure на Costeloe et al. [47] преживяемостта в гестационна възраст 23-25 г.с. е изключително ниска, а честота на тежките увреждания при преживелите е висока. Авторите поставят за дискусия предимно етични въпроси - за разработване на правила за вземане на решение за незапочване или прекъсване на активната реанимация при екстремно незрели деца, при които интензивната терапия изглежда безсмислена (почти 100% смъртност) или неврологичната прогноза и много лоша. Целта на такова поведение е да се намали риска от преживяване на екстремно увредени деца. Наличието на яснота за степента на риска към момента на раждане би улеснило вземането на това решение.

2. Зона на **умерено висок риск** - 700-1000g и 26-28 г.с: При тези деца рискът от смърт намалява значително, но вероятността от преживяване с трайни усложнения все още остава по-висока от тази за преживяване без усложнения. Акушерското поведение и интензивната терапия след раждането целят намаляване на вероятността от усложнения, водещи до нарушения във физическото и невро-психическо развитие.

3. Зона с **нисък риск** - тегло над 1000g и гестационна възраст над 28г.с. Тук доминира вероятността за преживяване без усложнения, леталитетът намалява трайно, но все още до към 30 г.с. и до към 1300g рискът от усложнения остава относително висок - около 20%.

Разграничаването на тези зони на риска е условно, направено е въз основа на данните за децата под 1500g от настоящото проучване, което е едноцентрово. Принос на настоящата разработка е анализът за степента на риска в зависимост от гестационната възраст (по г.с.) и теглото (през 100g интервали), отразен в **табл. 8**. Лесно може да се пресметне, че рискът от смърт или преживяване с усложнения на 27 г.с. е 0,16 спрямо този на 23г.с. или за 4 г.с. рискът намалява около 6,2 пъти. При тегло 900-1000g рискът от усложнения е 0,30, а рискът от смърт - 0,07 спрямо този при тегло 500-600g, или за 400g увеличение на теглото рискът от усложнения намалява над 3 пъти, а рискът от смърт - около 14 пъти.

От статистическия анализ на изложените по-горе резултати е очевидно, че честотите на трите изхода - болничен леталитет, преживяване с и без усложнения, търпят изразена динамика за всяка гестационна седмица и 100g тегловен интервал. При най-ниските г.с. и тегла рискът достига 100% за лошите изходи. Тези данни могат да бъдат различни за перинаталните центрове, в които се съсредоточават рискови прематурни раждания, но ако са налице, биха подобрили информираността акушерските екипи, неонатолозите и родителите. Информация за гестационната възраст и прогнозното тегло в повечето случаи е налице

преди раждането, което би позволило ориентировъчното прогнозиране на риска (за смърт или трайни усложнения), като при екстремно ниските г.в. и тегла (плод на границата на жизнеността) би помогнало да се вземе съвместно решение за степента на активност при акушерското поведение и неонаталните интензивни грижи.

3. ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ С ПОЛА, БРЕМЕННОСТТА И АКУШЕРСКОТО ПОВЕДЕНИЕ, ВЪРХУ ИЗХОДА

За анализиране на влиянието на фактори като пол, заболявания през бременността, акушерско поведение е приложен мултиномиален логистичен регресионен анализ - **табл. 9**. Отношението на рисковете за всички показатели е анализирано по два начина - без и с отчитане на влиянието на гестационната възраст и теглото.

- **Пол:**

- Мъжкият пол увеличава риска от усложнения около 1,13 пъти, а след отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото при раждане – около 1,6 пъти. Последният резултат е с гранична статистическа достоверност ($p=0,052$);
- По отношение на леталния изход мъжкият пол е сигнификантен рисков фактор увеличаващ риска около 1,8 пъти, а с отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото при раждане – около 3.7 пъти. И двата резултата са сигнификантни.

- **Пренатална кортикостероидна (КС) профилактика:**

- Липсата на КС профилактика увеличава риска от трайни усложнения около 1,8 пъти, а с отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото при раждане – около 2.6 пъти;

Таблица 9: Отношения на рисковете и 95% доверителни интервали на факторите влияещи върху изхода

Показател	Отношение	Изход	Без отчитане влиянието на г.с. и тегло при раждане				С отчитане влиянието на г.с. и тегло при раждане			
			OR	95% ДИ		p	OR	95% ДИ		p
				Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Пол	Мъж/жена	С усложн.	1,129	0,767	1,661	0,538	1,613	0,996	2,611	0,052
		Починали	1,799	1,100	2,943	0,019	3,749	1,904	7,383	<0,001
КС про-филактика	Няма/завършена	С усложн.	1,829	1,175	2,848	0,008	2,612	1,498	4,552	0,001
			2,032	1,208	3,419	0,008	2,259	1,212	4,213	0,010
	Незав./завършена	Починали	1,111	0,641	1,925	0,707	0,858	0,432	1,704	0,663
	Незав./няма		3,267	1,895	5,632	<0,001	4,892	2,323	10,299	<0,001
	Незав./завършена		1,922	0,939	3,931	0,074	3,119	1,267	7,675	0,013
Незав./няма	0,588	0,293	1,179	0,135	1,256	0,455	3,469	0,660		
Бременност	Дву-триплодна /едноплодна	С усложн.	1,310	0,879	1,951	0,184	1,263	0,778	2,049	0,345
		Починали	1,116	0,683	1,824	0,660	1,320	0,684	2,549	0,408
Начин на раждане	Секцио цез./седал.	С усложн.	0,759	0,248	2,324	0,629	1,041	0,252	4,301	0,956
			0,938	0,298	2,947	0,912	0,925	0,217	3,941	0,916
	Главично/седалищно	Починали	1,236	0,813	1,877	0,322	0,960	0,564	1,632	0,879
	Секцио цез./седал.		0,225	0,079	0,639	0,005	0,416	0,085	2,047	0,281
	Главично/седалищно		0,482	0,167	1,391	0,177	0,476	0,094	2,417	0,371
Секцио цез./главич.	2,144	1,285	3,579	0,004	1,111	0,500	2,467	0,797		
Заболявания през бременността	Прееклампсия/няма	С усложн.	0,472	0,242	0,921	0,028	0,523	0,233	1,177	0,117
			Abruptio, Pl.praevia, кървене /няма	2,057	0,956	4,427	0,065	1,792	0,682	4,710
	Прееклампсия/няма	Починали	0,655	0,305	1,408	0,279	0,567	0,198	1,623	0,291
Abruptio, Pl.praevia, кървене /Няма	1,358		0,473	3,905	0,570	1,200	0,284	5,065	0,804	

- При незавършена КС профилактика рискът от усложнения е около два пъти по-висок, а с отчитане влиянието на гестационната възраст и теглото при раждане – около 2,3 пъти спрямо завършения курс;
- Рискът за летален изход се увеличава над 3 пъти при липса на КС профилактика, а с отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото при раждане – почти 5 пъти;
- При незавършен курс с КС рискът от летален изход е по-висок с около 92% ($p=0,07$), но при отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото - над 3 пъти ($p=0,01$) спрямо завършения курс;
- Незавършената КС профилактика не се отразява сигнификантно на риска от усложнения или смърт спрямо ненаправената такава.

При обобщение на данните може да се направи извода, че пренаталната КС профилактика значително намалява риска от смърт и усложнения при незрели новородени, но само при завършен пренатално курс. Незавършеният курс не подобрява сигнификантно изхода.

- **Многоплодна бременност:**

Противно на очакванията ни, статистическият анализ за нашата популация новородени показва, че дву- и триплодната бременност не увеличава сигнификантно риска от усложнения и смърт, както без така и с отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото при раждане;

- **Начин на родоразрешение:**

От анализа за влиянието на начините на раждане върху изхода е изключен вакуум/ форцепсът поради недостатъчна представителност – само 4 случая. При отчитане влиянието на гестационната възраст и теглото нито един от начините на родоразрешение не повлиява сигнификантно риска спрямо останалите. Никой от начините на раждане не оказва статистически значимо отражение и върху риска от усложнения. Макар и без статистическа значимост раждането чрез цезарово сечение и вагиналното раждане в главично предлежание са с

по-нисък риск от смърт спрямо вагиналното седалищно раждане (OR съотв. 0,42 и 0,48). Ако не се отчита влиянието на теглото и гестационната възраст цезаровото сечение намалява сигнификантно риска от смърт спрямо раждането в седалищно предлежание (OR 0,22), но го увеличава спрямо раждането в главично предлежание (OR 2,14). В настоящото проучване, обаче, не диференцираме и не правим анализ на индикациите за цезарово сечение. В много от случаите те са свързани с влошаване състоянието на плода или тежка майчина патология, които повишават риска от лош изход.

- **Заболявания през бременността:**

Анализирано е влиянието само на факторите преекламписия и свързаните с кървене заболявания (Abruptio placentae, Placenta praevia) поради ниската честота на останалите заболявания или комбинациите от тях и невъзможност за надежден статистически анализ. Статистически достоверно влияние върху изход "преживели с усложнения" се наблюдава единствено при наличието на преекламписия, и то ако не се отчита влиянието на гестационната възраст и тегло. Преекламписията се проявява като протективен фактор намаляващ риска от усложнения с около 53%, а след отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото при раждане – с около 48% ($p > 0.05$). Abruptio placentae и Placenta praevia се проявяват като рисков фактор увеличаващ риска от усложнения около два пъти, а с отчитане влиянието на гестационната седмица и теглото при раждане – около 1,8 пъти, но и двата резултата са несигнификантни ($p > 0,05$).

ОБСЪЖДАНЕ:

Почти всички проучвания, посветени на рисковите фактори и изхода при VLBW и ELBW новородени, установяват по-лоши резултати при **мъжкия пол**, както по отношение на ранната заболеваемост, в частност честотата и тежестта на Хиалинно-мембранна болест, така и по отношение

на риска от смърт и трайна заболяемост [209]. Това дава основание при разработване на скоринг системи за прогнозиране на риска полът да бъде един от критериите при много от тях, дори оценката за риска да се прави по две скали - за момичета и за момчета: CRIB II на Parry et al. [159], “The Prem score” на Cole et al. [46]. Нашите резултати също показват сигнификантно по-висок риск от смърт при мъжкия пол, поради което е уместно включването на този фактор в крайната схема за оценка на риска.

Пренаталната кортикостероидна стимулация на белодробната зрелост е утвърдена като част от активното акушерско поведение при прематурно раждане преди 32 г.с. на базата на дългогодишен опит и метаанализи на резултатите мултицентрични проучвания [118,133,134,137]. Смята се, че тази практика, наред с масовото приложение на сурфактант и нови методи на апаратна вентилация, е в основата на подобрената преживяемост при тази група новородени, както и на прогресивно понижаване на минималната гестационната възраст, при която е възможно преживяване. Редица популационни и мултицентрични проучвания, сравнявайки различни периоди от време, отчитат все по-широко приложение на пренатални КС (до 70%) при деца с тегло под 1500g и гестационна възраст под 32 г.с, както и степенно намаляване на риска от смърт при тях [102,123,126,137,161,210,211,243,244]. В нашето проучване се установяват аналогични резултати - 67% от децата са със започната пренатално КС профилактика, т.е. налице е активно акушерско поведение. При анализ на резултати, свързани с пренаталната КС профилактика, често не се уточнява дали курсът е завършен. Нашата практика, обаче, показва, че не винаги има възможност за завършване на пълния курс КС преди раждането, поради което правим анализ на влиянието върху риска при двата варианта - липсващ или незавършен курс. Установяваме значителното протективно значение на завършения курс, но не и на незавършения. Последни проучвания показват, че влиянието на КС върху изхода е

отчетливо най-вече при гестационна възраст над 25 г.с. Въпреки, че от края на 90-те години КС все по-масово се прилагат и при екстремно ниски г.с. (22-25), при тях не се наблюдава тенденция за подобрене на преживяемостта или намаление на трайните увреждания, а когато е налице, то е минимално и само в отделни центрове [58,92,211]. Donohue et al. [58] сравняват изхода при деца в 22-24 г.с. и установяват повишено използване на антенатални стероиди: 28% през 1993/95г, 56% през 2001/03г, както и по-интензивна неонатална реанимация. Въпреки това обаче смъртността по гестационни седмици не се променя съществено.

Многоплодната бременност обикновено се асоциира с повишен риск. [96,191]. При настоящото проучване ние не установяваме сигнификантно повишение на риска при дву- и триплодните бременности в сравнение с едноплодните. Наблюденията ни показват, че възможни причини могат да бъдат: 1. По-голяма честота на интраутеринна ретардация особено при триплодните бременности и съответно по-висока средна гестационна възраст при близнаците спрямо децата с аналогични тегла от едноплодна бременност. В случая по-високата гестационна възраст се проявява като протективен фактор; 2. Повишено внимание при проследяване през бременността; 3. По-активно акушерско поведение, изразяващо се в по-голяма честота на пренатална КС профилактика, понякога повече от един курс, избор на щадящ метод на родоразрешение, антибиотична профилактика.

Начинът на родоразрешение при прематурно раждане е един от най-широко дискутираните въпроси в акушерството. Смяташе се, че раждането чрез цезарово сечение е значително по-щадящо за плода от вагиналното раждане. Поради тази причина през 80-те и 90-те то стана част от активното акушерско поведение при раждане в 26-32 г.с. с повишаваща се честота през годините - 50-70% според различни автори [12,102,126,211]. В популационни и мултицентрични проучвания, сравняващи различни

времеви периоди, се наблюдава повишение на честотата на цезарово сечение и при екстремно незрелите в 22-25 г.с. [12,32,58,68,194,211,230], паралелно с повишеното използване на пренатални КС. Все повече проучвания от последните години, обаче изнасят данни, че при недоносените деца с тегло <1500g раждането чрез цезарово сечение не променя съществено изхода в сравнение с вагиналното раждане в главично предлежание [61,94,184,193,219,241]. То дава известно подобрене в изхода единствено при седалищно предлежание [45,110]. Резултатите от цитираното по-горе наше проучване също установяват по-нисък риск от смърт и усложнения, особено при децата с тегло под 1000g, родени чрез цезарово сечение спрямо седалищното раждане [2]. Настоящото ни проучване, обхващащо много по-голям контингент новородени, не дава основание за подобни категорични изводи. Няма съществена разлика в изходите при вагинално раждане, независимо дали то е в главично или седалищно предлежание. Цезаровото сечение е свързано с по-добър изход единствено при сравнение със седалищното раждане, и то ако не се отчита влиянието на теглото и гестационната възраст.

При анализ на **заболяванията през бременността**, влияещи върху изхода, изненадващо установяваме липса на закономерна разлика. До известно повишение на риска води Placenta praevia и/или Abruptio placentae, но то е несигнификантно. Необходимо е да се направи допълнителен анализ с включване на по-голям брой случаи, за да се направят категорични заключения. Преeklampсията, която е най-често срещаното заболяване на бременната в нашата популация, е свързана с по-нисък риск от усложнения. Аналогични са данните на Perlman et al. [166] - по-ниска честота на ИВК при недоносени деца на майки с преeklampсия. Една от възможните причини е по-голямата честота на интраутеринна ретардация при децата на майки с преeklampсия, съответно по-голяма гестационна възраст и протектиращия ѝ ефект върху риска. Други автори също съобщават, че преeklampсията не

води до повишаване на риска от смърт или трайни увреждания, но е възможно да повиши риска от ранна заболеваемост (ХМБ) при еднаква гестационна възраст [193,219].

4. ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗА НАЧАЛНАТА ТЕЖЕСТ НА СЪСТОЯНИЕТО ВЪРХУ ИЗХОДА

4.1. АПГАР-СКОР

Използваме оценката по Апгар скор на 1 и 5 min като индикатор за състоянието на плода към момента на раждането и анализираме този показател с цел да установим до каква степен влияе върху изхода. На табл. 10 и 11 са представени резултатите от вариационния анализ на Апгар скор при различните групи.

Таблица 10. Сравнителен анализ на APGAR скор на 1 min на децата от различните групи

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	328	5,18 ^a	1,26	1	8
B. С усложнения	150	4,04 ^b	1,50	0	7
C. Починали	83	3,07 ^c	1,72	0	7

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.001$)

Таблица 11. Сравнителен анализ на APGAR скор на 5-та минута на децата от различните групи

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	328	6,51 ^a	1,09	3	9
B. С усложнения	149	5,49 ^b	1,24	1	8
C. Починали	83	4,80 ^c	1,56	2	7

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.001$)

Установяваме сигнификантно по-високи средни стойности на оценките по Апгар на първа минута при здравите – от 5.18 (табл. 10). При децата с усложнения и починалите средният Апгар скор прогресивно се понижава до 3,07 при починалите. Абсолютно същата тенденция се установява за Апгар скор на 5-та минута (табл. 11). При починалите средната стойност на Апгар скор на 5 мин - оценка, приемана от повечето автори като критерий за влошена дългосрочна прогноза.

Използваме регресионен анализ, за да определим степента на влияние на ниските оценки по Апгар (≤ 3 на 1 min и ≤ 5 на 5 min) върху риска от смърт и усложнения - табл. 12. Данните ни показват, че:

- Оценка по Апгар на 1 мин. ≤ 3 увеличава риска от усложнения около 4 пъти, а с отчитане влиянието на г.с. и теглото при раждане – 2,7 пъти. Рискът за летален изход се повишава в още по-голяма степен – над 14 пъти, а с отчитане влиянието на г.с. и теглото при раждане – 7,35 пъти;
- Ниските оценки по Апгар на 5 мин. ≤ 5 увеличават риска от усложнения около 5 пъти, а с отчитане влиянието на г.с. и теглото при раждане – 2,9 пъти. Значително по-висок е и рискът от смърт – 9,3 пъти, а с отчитане влиянието на г.с. и теглото при раждане – 4,13 пъти.

Таблица 12. Отношения на рисковете и 95% доверителни интервали в зависимост от Апгар скор на 1 и 5 min

Апгар скор	Отношение	Изход	Без отчитане влиянието на г.с. и тегло при раждане				С отчитане влиянието на г.с. и тегло при раждане			
			OR	95% ДИ		p	OR	95% ДИ		p
				Долна гран.	Горна гран.			Долна гран.	Горна граница	
1 min	$\leq 3 / > 3$	С усложн.	4,05	2,53	6,48	<0,001	2,70	1,54	4,73	<0,001
		Починали	14,14	8,06	24,82	<0,001	7,35	3,62	14,92	<0,001
5 min	$\leq 5 / > 5$	С усложн.	5,00	3,17	7,86	<0,001	2,90	1,70	4,93	<0,001
		Починали	9,30	5,42	15,97	<0,001	4,13	2,08	8,20	<0,001

ОБСЪЖДАНЕ: Оценката по Апгар, макар и субективна и в известна степен повлияна от гестационната възраст и теглото, отразява моментната тежест на състоянието на детето в първите минути от живота. В течение на десетилетия Апгар скорът е най-широко използваната скоринг система както за бърза и динамична оценка на състоянието, така и за преценка на необходимия обем реанимационни мерки в родилна зала и тяхната ефективност [18,87,112]. Апгар скорът има също така документално и статистическо значение за сравнение на изходите при промени на поведението и въвеждане на нови техники и методи на начална реанимация в течение на годините. Апгар-скорът на 1 мин се използва предимно като критерий за тежестта на интрапарталната / перинатална асфиксия. По-често резултатите му корелират с ниски стойности на рН и ВЕ при деца с остра асфиксия, и в по-голяма степен се разминават с тях при хронична перинатална асфиксия. При последните като правило тежестта на метаболитната ацидоза от пълна артерия не съответства на относително високите оценки на 1 мин. Ниският Апгар скор (≤ 5 на 5 мин) е с известна прогностична стойност по отношение на риска от неврологични усложнения при децата с тегло под 1500g и се използва в редица проучвания като рисков критерий за смърт или трайни неврологични увреждания [80,127,207, 237]. Прогностична стойност имат и задържащи се ниски оценки по Апгар след 5 мин. Нашите резултати потвърждават това - те установяват статистически значимо различие в оценките, както на 1 така и на 5 мин при групите с различен изход, както и високи отношения на рисковете (OR) между основните групи според изхода. Това дава основание за използване на Апгар скората като ранен критерий за оценка на тежестта на състоянието и прогнозата. Трябва да се вземе в предвид, че неговата оценъчна стойност все пак е ориентировъчна поради няколко фактора: 1. Оценката е субективна; 2. Повлиява се от гестационната възраст и тегло - по-ниски оценки по Апгар имат по-незрелите новородени без това да е израз на

асфиксия; 3. Повлиява се от проведената реанимация в РЗ и нейната ефективност.

4.2. АЛКАЛНО-КИСЕЛИНЕН СТАТУС И КРЪВЕН ЛАКТАТ

Проследяваме стойностите на АКС трикратно през първите 24 ч. В следващите таблици е представен статистическият анализ на резултатите от тези изследвания по времеви интервали.

4.2.1. АКС, SatO₂ и лактат - пънна връв или до края на 1-и час

Данни за АКС са налице при 531 от всички 563 новородени. Поради много бързото повлияване на кислородната сатурацията (SatO₂) със започване на дишането след раждането (собствено дишане или асистирана вентилация) анализ на този показател правим само при налични данни от пънна артерия - при 503 новородени. Данни за кръвния лактат са налице при 102 новородени. Резултатите са представени в **табл. 13-16**.

Изследваните средни стойности на **pH** от пъпната артерия при децата от различните групи не се различават статистически (**табл. 13**).

Таблица 13. Сравнителен анализ на pH от пъпната артерия или през първия час при децата от различните групи

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	314	7,29 ^a	0,09	6,90	7,47
B. С усложнения	143	7,28 ^a	0,13	6,64	7,48
C. Починали	74	7,28 ^a	0,12	6,96	7,47

* еднаквите букви означават отсъствие на сигнификантна разлика ($p > 0.05$)

При сравнението на стойностите на ВЕ (табл. 14) установяваме:

- Сигнификантно по-ниски са стойностите на ВЕ в кръв от пъпна артерия при децата с усложнения и починалите, в сравнение със здравите;

- По-ниски, но без статистическа значимост, стойности на ВЕ при починалите спрямо преживелите с усложнения.

Таблица 14. Сравнителен анализ на ВЕ от пъпната артерия или през първия час при децата от различните групи

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	314	-8,52 ^a	4,77	-23	2
B. С усложнения	143	-10,41 ^b	5,72	-28	1
C. Починали	74	-11,38 ^b	5,41	-25	-1

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

Таблица 15. Сравнителен анализ на SatO₂ (%) от пъпна артерия при децата от различните групи

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	302	20,65 ^a	17,66	0	99
B. С усложнения	133	24,89 ^b	18,73	1	74
C. Починали	68	29,35 ^b	22,00	1	85

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

От анализа на SatO₂ (табл. 15) правят впечатление изключително ниските стойности на този показател - 20-29% с много широки вариации на SD от 0 до 99% при всички групи. Те са израз от една страна на компрометираното фетално кръвообращение на незрелия плод към момента на раждането, а от друга - на факта, че в пъпната артерия кръвта е предимно венозна. Изненадващо при двата лоши изхода (починали и преживели с усложнения) средната O₂ сатурация е сигнификантно по-добра, в противовес с по-лошите стойности на ВЕ.

При анализ на показателя кръвен лактат от пълна артерия (табл. 16) установяваме следното:

- Средните стойности на кръвния лактат при раждането и при трите групи са повишени ($> 2.2\text{mmol/l}$) с широки вариации от минималната до максимална граница на отчитане (апаратът Accutrend Lactate Meter отчита стойности на кръвния лактат в границите 0,8-22 mmol/l);
- Средните стойности на кръвния лактат са по-високи при групите с лош изход - В и С, но статистически значимо различие е налице само при сравнение на групата на починалите с тази на здравите;
- Разлика в кръвния лактат между починали и преживели с усложнения, както и между преживелите с усложнения и изписаните здрави е налице, но без статистическа значимост.

Таблица 16. Сравнителен анализ на кръвния лактат (mmol/l) от пълна артерия или през първия час при децата от различните групи

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	53	2,72 ^a	1,48	0,80	6,50
B. С усложнения	37	3,85 ^{ac}	3,77	0,80	22,00
C. Починали	12	4,11 ^{bc}	2,34	0,80	8,80

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

4.2.2. Анализ на стойностите на АКС, SatO₂ и кръвен лактат в интервала 2 - 6 часа

През следващия интервал на измерване - два до шест часа след раждането, данните за рН, ВЕ и лактат са от артериална кръв, взета чрез пункция на a.radialis след постъпването на детето в интензивно отделение, заедно с другите рутинни кръвни изследвания. Стойностите на SatO₂ са от показанията на пулсоксиметрията по време на вземане на кръвната проба за АКС, а където такава липсва в документацията, от артериалната кръвна

проба. За рН и ВЕ данни са налице при 554 от пациентите, за SatO₂ - при 552, за кръвен лактат - при 109. Статистическият анализ дава следните резултати (табл. 17-20):

Стойностите на рН (табл. 17) показват наличие на сигнификантна разлика между трите групи, като най-значителна е ацидозата при починалите деца.

Таблица 17. Сравнителен анализ на рН в интервала 2-6 ч след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	329	7,33 ^a	0,08	6,99	7,65
B. С усложнения	146	7,31 ^b	0,11	6,68	7,54
C. Починали	79	7,25 ^c	0,15	6,78	7,56

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Таблица 18. Сравнителен анализ на ВЕ в интервала 2-6 ч след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	329	-3,99 ^a	3,51	-16,00	6,10
B. С усложнения	146	-4,98 ^a	5,22	-28,60	5,40
C. Починали	79	-7,80 ^b	4,92	-19,80	3,40

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

При съпоставяне на стойностите на ВЕ (табл. 18) се наблюдава:

- Сигнификантно по-ниски стойности при починалите - група С, спрямо останалите две групи;
- Макар че здравите деца са с относително по-добри показатели за ВЕ при съпоставяне с група В (преживели с усложнения), различието е

несигнификантно. Ако сравним тези данни с данните за ВЕ от пъпна артерия ще видим, че там сигнификантно е различието на групи В и С само спрямо група А - здрави.

Статистическият анализ на стойностите на **SatO₂** (табл. 19) показва наличие на сигнификантно различие между трите групи и най-ниски средни стойности при група С - починали.

Таблица 19. Сравнителен анализ на SatO₂ (%) в интервала 2-6 ч след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
А. Здрави	328	93,96 ^a	8,34	4	100
В. С усложнения	145	89,53 ^b	11,82	28	100
С. Починали	79	79,86 ^c	22,43	6	99

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Таблица 20. Сравнителен анализ на кръвния лактат (mmol/l) в интервала 2-6 ч след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
А. Здрави	58	3,73 ^a	1,07	1,10	6,80
В. С усложнения	38	4,78 ^a	3,28	0,80	22,00
С. Починали	13	8,16 ^b	4,86	3,00	22,00

* еднаквите букви означават липса, а различните - наличие на на сигнификантна разлика, (p<0.05)

Сравнението на стойностите на **кръвния лактат** между трите групи показва аналогични резултати на тези за ВЕ (табл. 20):

- Най-високи са стойностите при починалите (група С) като израз на лактацидоза със сигнификантна разлика спрямо групи В и С. Средните стойности на кръвния лактат са над два пъти по-високи от тези при

здравите, и също сигнификантно по-високи от тези при преживелите с усложнения;

- По-голяма хиперлакемия, но без сигнификантна разлика, е налице при група В спрямо група А;
- Ако сравним динамиката на стойностите рН и ВЕ от пъпна артерия и в интервала 2-6 часа с тези на кръвния лактат, виждаме, че като цяло и при трите групи рН и ВЕ бележат тенденция към подобрене, т.е. компенсиране и преодоляване на наличната при раждането метаболитна ацидоза, докато лактемията се задълбочава - по-високи стойности на кръвния лактат за втория времеви интервал.

4.2.3. Анализ на стойностите на АКС, SatO₂ и кръвен лактат в интервала 12 - 24 часа от живота

Стойности за показателите рН, ВЕ и SatO₂ за интервала 12-24 часа са налице при 524 от пациентите. Стойностите за рН и ВЕ са предимно от проби на артериализирана капилярна кръв, а тези за SatO₂ - от показанията на пулсоксиметрията по време на вземане на кръвната проба. От същата кръвна проба при 56 пациенти е изследван кръвния лактат. Сравнителният анализ за тези показатели е представен в **табл. 21-24**.

Таблица 21. Сравнителен анализ на рН в интервала 12 - 24 часа след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
А. Здрави	306	7,39 ^a	0,07	7,03	7,58
В. С усложнения	146	7,36 ^b	0,10	7,02	7,63
С. Починали	72	7,30 ^c	0,12	6,75	7,50

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p<0.05)

Данните за **рН (табл. 21)** са със сигнификантна разлика при сравнение между трите групи, като най-ниска средна стойност установяваме при

починалите деца. При тях са налице и най-големи вариации на показателя (6,75-7,50).

Стойностите на **BE**, **SatO₂** и **кръвен лактат** показват еднакви тенденции и при трите показателя - съотв. **табл. 22, 23, 24:**

- Сигнификантно по-лоши стойности при група С (починали) - най-ниски за SatO₂ и BE и най-високи за лактат в сравнение с групи А и В;
- Липса на сигнификантна разлика между групи А и В и за трите показателя, макар че стойностите им за група А са по-добри в сравнение с група В;
- Спрямо предишните времеви интервали лактатът запазва тенденцията на повишаване на хиперлактемията при децата с летален изход - група С и персистирание на леко завишени над нормата стойности за групи В и А.

Таблица 22. Сравнителен анализ на BE в интервала 12 - 24 часа след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
А. Здрави	306	-0,90 ^a	2,84	-12,50	6,80
В. С усложнения	146	-1,33 ^a	3,07	-11,00	6,70
С. Починали	72	-2,96 ^b	3,96	-23,00	3,40

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Таблица 23. Сравнителен анализ на SatO₂ (%) в интервала 12 - 24 часа след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
А. Здрави	306	90,59 ^a	7,30	34	100
В. С усложнения	146	88,37 ^a	9,81	50	100
С. Починали	72	80,64 ^b	17,81	12	100

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Таблица 24. Сравнителен анализ на Lactat (mmol/l) в интервала 12 - 24 часа след раждането

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
A. Здрави	31	3,83 ^a	1,20	2,20	8,60
B. С усложнения	26	4,71 ^a	1,92	2,90	10,20
C. Починали	8	12,00 ^b	7,61	4,80	22,00

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

4.2.4. Сравнителен анализ на динамиката на стойностите на АКС, SatO₂ и кръвен лактат

Изхождайки от предположението, че персистирането или задълбочаването на хипоксемията и ацидозата в първите часове след раждането може да бъде с по-голяма прогностична стойност за крайния изход от еднократното измерване, проследяваме динамиката на стойностите на рН, ВЕ, SatO₂ и кръвен лактат във времето (табл. 25-28). При статистическия анализ са включени само пациентите, за които са налице пълни данни от трите времеви интервала: за рН и ВЕ - 493 деца, за SatO₂ - 467, за лактат - 48.

Анализът на динамиката на рН (табл. 25, фиг. 6а) показва:

- В група **A** (здрави) е налице сигнификантно прогресивно увеличение на рН при трите изследвания от първите 24 ч;
- В група **B** статистически значимо увеличение се установява едва в третия период 12-24 час;
- В група **C** (починали) сигнификантна динамика в първите 24 ч. не се наблюдава.

Стойностите на ВЕ (табл. 26, фиг. 6b) бележат перманентно сигнификантно повишение и в трите групи. При сравнение между групите

се установяват значително по-ниски стойности на ВЕ при група С и за трите времеви интервала в сравнение с групи А и В.

При анализа на динамиката на **SatO₂** (табл. 27) установяваме:

- В група А (здрави) е налице значително увеличение и стабилизиране на стойностите при второ и трето измерване;
- В групи В и С също се установява значително увеличение спрямо пробата от пъпна артерия. При второто и трето измерване, обаче стойностите не се различават значително;
- При група В макар и в границите на нормата (87-95% според приетите в клиниката критерии за периода на проучването) стойностите на **SatO₂** са перманентно по-ниски от тези в група А. При група С те остават трайно под долната референтна граница.

Анализът на динамиката на **лактата** (табл. 28, фиг. 6с) показва:

- В група А се наблюдава сигнификантно увеличение при второто измерване и персистирание при третото;
- В група В наличната лактацидоза при раждането се задълбочава сигнификантно при II измерване и персистира при III;
- В група С лактацидозата се задълбочава прогресивно във времето от I до III измерване, но броят на случаите е недостатъчен, за да се определи дали резултатът е статистически достоверен.

Таблица 25: Динамика на стойностите на рН при децата от различните групи

Контингент	n	Време на измерване					
		От пъпната връв или до 1 час след раждане		2 – 6 часа след раждане		12 – 24 часа след раждане	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
А. Здрави	291	7,29 ^a	0,09	7,33 ^b	0,08	7,39 ^c	0,07
В. С усложнения	137	7,28 ^a	0,13	7,31 ^a	0,11	7,36 ^b	0,10
С. Починали	65	7,28 ^a	0,12	7,25 ^a	0,15	7,30 ^a	0,12

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Таблица 26: Динамика на стойностите на ВЕ при децата от различните групи

Контингент	n	Време на измерване					
		От пъпната връв или до 1 час след раждане		2 – 6 часа след раждане		12 – 24 часа след раждане	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
А. Здрави	291	-8,52 ^a	4,77	-3,99 ^b	3,51	-0,90 ^c	2,84
В. С усложнения	137	-10,41 ^a	5,72	-4,98 ^b	5,22	-1,33 ^c	3,07
С. Починали	65	-11,38 ^a	5,41	-7,80 ^b	4,92	-2,96 ^c	3,96

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Таблица 27: Динамика на стойностите на SatO₂ (%) при децата от различните групи

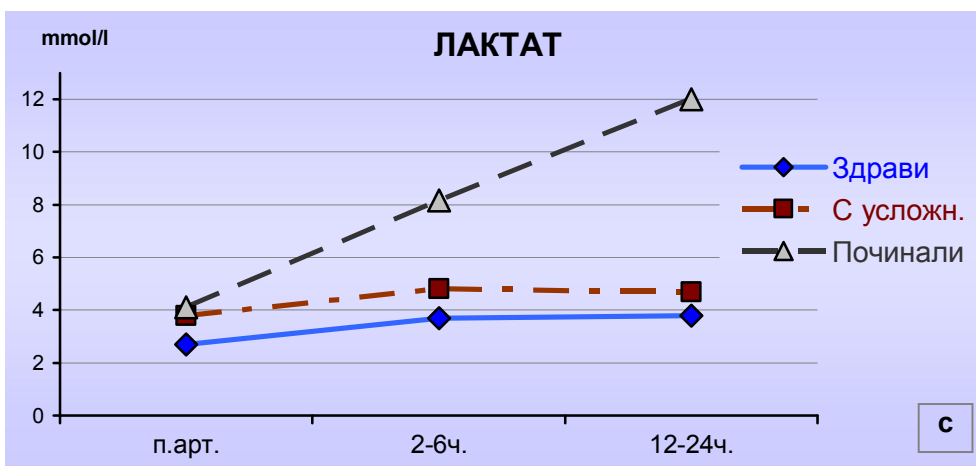
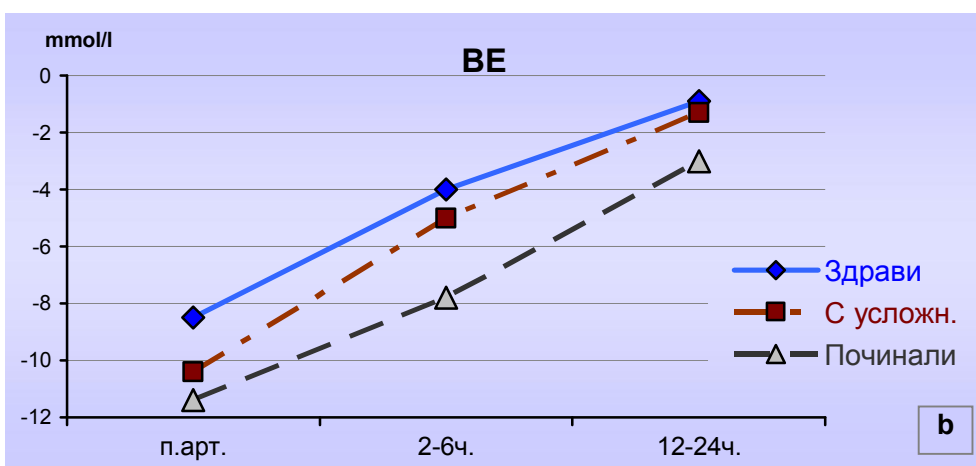
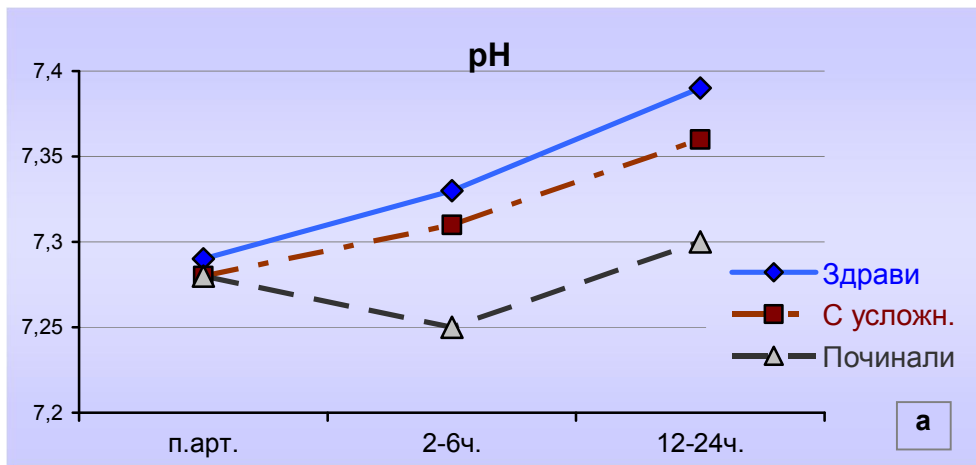
Контингент	n	Време на измерване					
		От пъпната връв или до 1 час след раждане		2 – 6 часа след раждане		12 – 24 часа след раждане	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
A. Здрави	278	20,65 ^a	17,66	93,96 ^b	8,34	90,59 ^b	7,30
B. С усложнения	129	24,89 ^a	18,73	89,53 ^b	11,82	88,37 ^b	9,81
C. Починали	60	29,35 ^a	22,00	79,86 ^b	22,43	80,64 ^b	17,81

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Таблица 28: Динамика на стойностите кръвния лактат при децата от различните групи

Контингент	n	Време на измерване					
		От пъпната връв или до 1 час след раждане		2 – 6 часа след раждане		12 – 24 часа след раждане	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
A. Здрави	22	2,72 ^a	1,48	3,73 ^b	1,07	3,83 ^b	1,20
B. С усложнения	21	3,85 ^a	3,77	4,78 ^{bc}	3,28	4,71 ^{ac}	1,92
C. Починали	5	4,11	2,34	8,16	4,86	12,00	7,61

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)



**Фигура 6. Зависимост между изхода и динамика на стойностите на:
 а.) рН б.) ВЕ с.) кръвен лактат**

При паралелния анализ на динамиката на трите показателя - рН, ВЕ и кръвен лактат, в първите 24 часа по групи установяваме следните зависимости (**фиг.6**):

- При **здравите деца** в динамика се наблюдава перманентно съществено повишение на рН и ВЕ, което отразява клиничното подобрене на състоянието. Стойностите на кръвния лактат и в трите времеви интервала са най-ниски в сравнение с останалите две групи, но въпреки това остават над горната граница на референтните стойности (2,2mmol/l) и дори бележат леко повишение при II и III измерване;
- При децата, развиващи **усложнения** до края на престоя, тенденцията и за трите показателя е аналогична, макар че във всеки момент на измерването и за трите се установяват по-лоши стойности в сравнение със здравите (по-ниски рН и ВЕ, по-висок кръвен лактат);
- При групата на **починалите** изходните стойности на рН не се различават от останалите групи, докато ВЕ и лактат са със сигнификантно по-лоши стойности. В динамика рН, и ВЕ (при II и III измерване), макар и с тенденция към подобрене, остават по-ниски от тези при останалите две групи. Най-съществено и трайно повишение се наблюдава при кръвния лактат. Следователно при динамичното изследване стойностите на АКС и кръвния лактат най-лоша прогноза за живота е налице при високи изходни стойности на кръвен лактат, задълбочаване на лактацидозата в динамика и персистиране на макар и лека метаболитна ацидоза.

ОБСЪЖДАНЕ:

Нарушенията във фето-плацентарното кръвообращение в края на бременността и по време на раждането (хронични или остри) независимо от причината, която ги поражда, са в основата на нарушения газообмен на плода и отключват патогенетичните механизми на периферен / интрапарталната асфиксия. Стига се до преразпределение на кръвотока поради периферен

вазоспазъм и пренасочване на кръвта към жизнено важните органи. Хипоксемията от своя страна води до отключване на механизми, стимулиращи анаеробната гликолиза по дискутирания вече механизъм: блокиран цикъл на Кребс → ↑ сукцинат и междинни продукти → блокиране на ППФ- пролилхидроксилазата → стабилизиране на HIF1 α → активиране на ензимите гликолитичната верига → повишено образуване и натрупване на млечна киселина / лактат → лактацидоза (28,33,192,205). Тези механизми до голяма степен обясняват получените и изложени по-горе резултати.

При анализа на проби от пъпна артерия ние установяваме изключително ниски средни стойности на SatO₂ с висок диапазон на вариации при значително по-близки до нормалните стойности на останалите показатели - рН, ВЕ, лактат. Ниски стойности на SatO₂ дори в хода на нормално раждане се установяват при провеждане на фетална пулсоксиметрия [6]. Причината е, че нарушенията във фето-плацентарния кръвоток по време на раждане, водещи до нарушен газообмен на плода, се отразяват почти моментално върху кръвните газове, докато промените в рН и метаболитните компоненти на АКС (в случая ВЕ) изискват време и по-голяма продължителност на асфиксията. Поради бързите промени на кръвните газове в хода на раждането смятаме, че SatO₂ от пъпна артерия не може да се използва като критерий за изходна тежест на състоянието. След раждането SatO₂ твърде директно и бързо се влияе от започването на спонтанно дишане и от провежданата дихателна реанимация, съответно осъществяване на адекватна вентилация и оксигенация, и сама по себе си също не може да бъде критерий за тежест на състоянието. FiO₂ за поддържане на нормоксемия е по-точен критерий за тежест на състоянието, в смисъл че по-високите кислородни нужди след раждането най-често са резултат на по-тежко изходно състояние на детето. Поради това FiO₂, необходима за адекватна оксигенация, се използва в някои

скоринг системи за оценка на състоянието - CRIB [218], NTISS - [88]. Нашите резултати за динамиката на SatO₂ потвърждават изложеното по-горе - ниски изходни стойности, последвани от бързо и трайно повишение и при трите групи. Все пак при децата с най-тежък изход в динамика стойностите са по-ниски от тези на децата с по-добър изход.

При анализ на кръвния лактат при всички деца най-ниски и близки до референтните граници са стойностите му от пъпна артерия (за горна граница са приети стойности 2,2 mmol/l). В следствие и при трите групи лактемията се увеличава (второ измерване) в противовес на компенсиране на метаболитната ацидоза, но прогресиращо увеличение при третото измерване наблюдаваме само при починалите. На пръв поглед задълбочаването на хиперлактемията в първите часове след раждането, дори при здравите деца и в процеса на стабилизиране на клиничното състояние и дихателната функция, е парадоксално, поради което потърсихме обяснение на този факт. Установено е, че лактатът няма или има минимален плацентарен трансфер, т.е. вариациите в стойностите му преди раждането са резултат на собствения метаболизъм на плода [11,30,31]. За да се стигне до лактацидоза е необходимо известно време. Дори при нормално протекло раждане в по-малка или по-голяма степен е налице нарушение във фето-плацентарния кръвоток, което се отразява върху фето-плацентарния газообмен. Настъпват бързи промени в кръвните газове, изразяващи се в хипоксемия и хиперкарбия. Последващата ги тъканна хипоксия води до активиране на HIF1 α , който стимулира ензимите, пренасочващи обмяната по анаеробен път [28,205]. Развитието на метаболитна и лактацидоза е следствие на анаеробния метаболизъм в условия на хипоксия, поради което настъпва по-бавно. Процесите на анаеробна гликолиза протичат вътреклетъчно в цитоплазмата, и са свързани с натрупване на лактат и H⁺, т.е. налице е първоначално вътреклетъчна лактацидоза, а впоследствие - повишение на кръвния

лактат. Ето защо в кръв от пълна артерия при всички групи деца установяваме леко повишени стойности на лактат, т.е. дори при наличие на интрапартална асфиксия лактатът е все още вътреклетъчно и липсва изразена хиперлакемия. След раждането със стабилизиране на дишането се осигурява нормален газообмен и оксигенация, т.е. създават се условия за възстановяване на аеробна обмяна. HIF1 α отново е неактивен поради хидроксилиране от активираната в условия на нормоксемия HIF1 α хидроксилаза [33,192]. Това води от една страна до забавяне на процесите в гликолитичната верига, от друга до активиране на пируват-дехидрогеназата и метаболизирането на пирувата в ацетил-КоА, с което се задейства цикъла на Кребс в митохондриите и окислителното фосфорилиране, свързано с него [115]. При възстановена аеробна обмяна след период на хипоксия основният път за метаболизиране на лактата е обратната му трансформация в пируват - процес, който протича в цитоплазмата на клетките с помощта на ензима лактатдехидрогеназа, и по-нататъшното метаболизиране на пирувата по описания механизъм (в Ацетил-КоА \rightarrow цикъл на Кребс). Така, възможно обяснение за повишените стойности на кръвния лактат дори и в групата на здравите новородени в нашето проучване е, че тези процеси изискват време. По-бързото нормализиране на ВЕ и рН може да се обясни с компенсация на метаболитната ацидоза по дихателен път след установяване на ефективно дишане (собствено или асистирано): респираторна корекция на ацидозата по опростената химична формула ($H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2O + CO_2$), при което въглеродният двуокис се елиминира с вентилацията. При групите с лош изход (В и С), и особено в група С (починали) наблюдаваме корекция на метаболитната ацидоза в противовес със задълбочаване на лактемията. Това може да се обясни от една страна с респираторна компенсация (собствено дишане или асистирана вентилация), а от друга - с използване на инфузия с натриев бикарбонат за корекция на декомпенсираната

метаболитна ацидоза, при което се стига до нормализиране на ВЕ и рН, но не се повлиява лактемията.

Поради по-стабилното съответствие между нивото на лактемия и тежестта на състоянието, по-малко възможности за повлияване от външни фактори като провеждано лечение, смятаме, че кръвният лактат и динамиката в стойностите му през първите 24 часа би могъл да се използва като прогностичен фактор за риск от смърт и увреждания. Все пак поради сравнително малкия брой пациенти, за които имаме пълни данни от трите проби - 48, не можем да правим категорични заключения. В проучвания от последните години също се публикуват данни за корелация между стойностите на кръвния лактат от предлежача част, пъпна артерия и след раждането и риска от смърт и трайни неврологични увреждания при недоносени новородени [30,31,81,86,120,121,150,151,233,236,237].

4.3. АНАЛИЗ НА ЗАВИСИМОСТТА МЕЖДУ ОБЕМА НА РЕАНИМАЦИЯ СЛЕД РАЖДАНЕТО И ИЗХОДА

Обемът и интензивността на началната реанимация отразяват до голяма степен началната тежест на състоянието и е логично да корелират с риска от смърт и усложнения при новороденото. В настоящото проучване потърсихме връзка между тях при новородени с тегло под 1500g.

Реанимация в родилна зала (РЗ):

За периода на проучването реанимацията в родилна зала се провежда по протокол на клиниката по неонатология, съобразен с международния консенсус и препоръки на ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) за неонатална реанимация от 2005г. [217]

При всички новородени е провеждана аспирация за осигуряване на проходимост на горните дихателни пътища. Обдишване с обогатен с кислород въздух чрез балон е приложено при 478 деца (85%) от всички и при 157 (95%) от тези с тегло под 1000g. Този висок процент се дължи на

особеностите на изследвания контингент деца - ниска гестационна възраст и тегло, и невъзможност за започване и поддържане на ефективно собствено дишане. Поради това решихме, че няма смисъл обдишването с балон в родилна зала (РЗ) да се обвързва с изхода - такова е правено като част от реанимацията при преобладаващата част. Обобщени данни за обема на реанимация в РЗ са представени в **табл. 29**. Най-много деца са имали нужда от дихателна реанимация, включваща интубация в РЗ – 42%, следвани от децата, при които е правена алкализация (12%), сърдечен масаж (2%) и адреналин около 1%.

Таблица 29: Честотно разпределение според обема на реанимацията в родилна зала

Обем на реанимацията	Брой n=563	%	Sp*
Интубация в РЗ	238	42,27	2,08
Алкализация в РЗ	65	11,55	1,35
Сърдечен масаж	10	1,78	0,56
Адреналин	7	1,24	0,47

*Стандартна грешка

Необходимостта от спешна интубация и апаратна вентилация (АВ) в РЗ при децата с тегло под 1500g отразява невъзможността незрелият организъм сам да поддържа адекватно дишане и газообмен (независимо от причината) и предположихме, че до голяма степен ще корелира с началната тежест на заболяване, която дава отражение върху изхода. За проверка на тази хипотеза сравняваме честотата на **интубация и АВ** в родилна зала и неонатално интензивно отделение (НИО) между различните групи (**табл. 30**).

Таблица 30: Честота на интубациите в РЗ и НИО

Интубация	Статистика	A. Здрави	B. с усложнения	C. Починали	Общо
В РЗ	Брой	61	109	68	238
	%	18,5 ^a	72,7 ^b	81,9 ^b	42,3
В НИО	Брой	61	33	12	106
	%	18,5 ^a	22,0 ^a	14,5 ^a	18,8
В НИО или РЗ	Брой	122	142	80	344
	%	37,0 ^a	94,7 ^b	96,4 ^b	61,1

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

Установяваме следното:

- Интубация и АВ е проведена при над 61% от всички пациенти, включени в проучването;
- Над два пъти по-често децата са интубирани в РЗ – 42,3%, което отразява необходимостта от спешно подпомагане на дишането в повечето случаи поради незрялост на дихателната система, а не поради асфиксия. При 18,8% състоянието след раждането не налага спешна интубация, но нужда от такава се появява впоследствие (в НИО) поради прогресираща дихателна недостатъчност;
- Приблизително еднакъв процент от група А. (изписани здрави) се интубират в РЗ и НИО (около 18,5%);
- При децата с лош изход, групи В и С, честотата на интубациите в РЗ е значително по-висока в сравнение със здравите: над 3 пъти (72,7%) при децата с усложнения и над 4 пъти (81,9%) при починалите;
- При сравнение на времето на интубация при групи В и С - значително по-малък процент се интубират в НИО отколкото в родилна зала;
- Общата честота на интубации при групи В и С е изключително висока - над 90%, докато при здравите е 37%;

- Няма съществено различие между групите с лош изход (В и С) както по отношение на честота на интубациите в родилна зала, така и в НИО.

Като обобщим получените по-горе резултати можем да заключим, че ранната интубация (в родилна зала) отразява по-голямата изходна тежест на състоянието и съответно повишен риск от смърт или усложнения.

Приложението на **кардио-циркулаторна реанимация** (КЦР) в РЗ (сърдечен масаж и / или адреналин), се налага при новородени в критично състояние, а при недоносени деца често се съчетава с лош изход. В нашето проучване КЦР е приложена само при 10 от всички 563 новородени (**табл. 31**), което не дава основание за категорични заключения. От друга страна 6 от всички 10 деца, при които състоянието е наложило КЦР в РЗ, са с летален изход, 2 са с увреждания и само 2 са изписани здрави. Приложеният екзактен тест на Фишер установява сигнификантна разлика в честотата между починалите и здравите.

Таблица 31: Честотно разпределение по необходимостта от кардио-циркулаторна реанимация

Кардио-циркулаторна реанимация	Статистика	А.	В. с	С.
		Здрави	усложнения	Починали
Не	Брой	328	148	77
	%	99,4	98,7	92,8
Да	Брой	2	2	6
	%	0,6 ^a	1,3 ^{ac}	7,2 ^{bc}
Общо	Брой	330	150	83
	%	100,0	100,0	100,0

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

Обсъждане: Ясно е, че тежестта на състоянието на пациента определя до голяма степен обема и интензивността на прилаганите

реанимационни мерки. Влияние върху изхода оказват както изходната тежест на състоянието, така ефективността на терапията. Ако се следват стандартни протоколи за поведение при определено заболяване, обемът и интензивността на лечението са съответни на степента на тежест на състоянието, т.е. по-тежки състояния налагат от една страна по-голяма интензивност на терапията, а от друга вероятността от летален изход и усложнения е по-голяма [119,138]. На този факт се основават някои системи за оценка и индиректно прогнозиране на изхода - TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) за възрастни, и варианта за новородени - NTISS [88]. Тези системи се използват широко в САЩ не само за оценка на клиничната тежест на състоянието и прогнозиране на изхода, но и за преценка на разходите за интензивно лечение [99,139,146].

Необходимостта от КЦР в родилна зала при незрели деца с гестационна възраст под 32г.с. и тегло под 1500g влошава значително прогнозата. Това важи с особена сила за екстремно незрелите деца. Редица проучвания установяват изключително лоши резултати след екстензивна дихателна и КЦР реанимация: по-висок риск от смърт и тежка заболеваемост в сравнение с деца със същите изходни данни, при които е била достатъчна само дихателна реанимация [70-72,119, 131,197]. Такива са и данните от предишно наше проучване [3]. Все още обаче, няма консенсус по въпроса за обем на началната реанимация, особено при деца в граничната зона на преживяемост с гестационна възраст 22-25г.с. Обобщеното мнение на повечето автори е, че отговорът на дихателна реанимация корелира донякъде с жизнеността [23,59,71,197]. Ако въпреки правилното ѝ провеждане, състоянието на детето наложи и КЦР, рискът от смърт и увреждания с тежки последици за развитието е дотолкова висок, че обезсмисля реанимационните усилия. В този смисъл интензивността и обемът на реанимацията в РЗ корелират с риска от смърт и трайни усложнения. Последни проучвания показват, че повишаването на

активността на акушерско поведение (пренатални КС и цезарово сечение) и на неонатална реанимация при екстремно незрели деца в "граничната зона" 22- 25 г.с. не води до съществено повишаване на преживяемостта [32,42,142,220]. Такова поведение само отлага с няколко часа във времето настъпването на смъртта - Donohue et al. [58], а при преживелите е свързано с изключително висока честота (до 100%) на тежките усложнения - Shankaran et al. [200], Woods et al. [239]. Преживелите активна КЦР в родилна зала дори и при по-висока гестационна възраст (26-28 г.с.) също са с изключително тежка прогноза. Настоящото проучване потвърждава тези данни: от десетте деца с активна КЦР 6 са починали, а 2 са с трайни усложнения. В много държави официално се обсъжда въпросът за "незапочване или прекратяване на реанимацията" тогава, когато шансът за преживяване е минимален, а рискът от тежки увреждания при малкото преживели е много висок. Използвайки огромна база данни две работни групи към NICHD NRN (National Institute of Child Health and Human Development NRN) предлагат два подхода, прилагани при раждания в гранична гестационна възраст 22-25 г.с: 1. Ambalavanan et al. предлагат решението за активна реанимация да се отложи с 5 мин. от раждането [16,17]. През това време към пренаталните данни се добавят данни за тегло, Апгар скор, пол, и на базата на статистически модели се оценява риска; 2. Tyson et al. [220] предлагат при започнало прематурно раждане в екстремно нисък срок на бременността да се информират родителите за необходимия обем неонатални интензивни грижи, съобразно най-добрата възможна предварителна прогноза, базирана на пренатални данни (гестационна възраст, пол, КС профилактика, многоплодна бременност), и обемът на реанимацията да се съобрази с тяхното мнение. За такъв тип прогноза, обаче, е необходима или много богата национална база данни, или тя се прави на базата на информация за резултатите на съответния перинатален център и в този случай е приложима само в него. В

международния консенсус за неонатална реанимация, 2010 [167] също няма утвърдени критерии за отказ или прекратяване на реанимацията при новородени с лоша предварителна прогноза, но се дават някои насоки: 1. В случаи, когато теглото, гестационната възраст (22-23г.с.) или наличието на малформации прогнозира почти сигурна ранна смърт или неприемливо висока заболяемост сред малкото преживели, реанимация не се препоръчва; 2. При сравнително висока преживяемост и приемлива честота на заболяемост, реанимация е индицирана почти във всички случаи (напр. г.в.>25 г.с., и нелетални аномалии); 3. При несигурна прогноза (24-25г.с.) - минимална преживяемост, относително висока заболяемост, се взема предвид мнението на родителите. Решението за обем и продължителност на реанимацията при екстремно незрели деца във всички случаи трябва да обсъжда съвместно от акушерските и неонатологични екипи с участие на родителите и на базата на предварителна прогноза, основана на последни данни за неонаталните показатели за региона или перинаталния център.

4.4. Анализ на значението на НАЧАЛНАТА И ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ДИХАТЕЛНАТА РЕАНИМАЦИЯ за изхода

Ниската средна гестационна възраст на новородените в настоящото проучване (29,8г.с.) е причина при голяма част от тях да се започне интензивна дихателна реанимация още в родилна зала, която да продължи в НИО. Тази терапия включва ранно ендотрахеално приложение на екзогенен сурфактант, като практиката е първата доза от курса да се приложи до края на втория час, а при необходимост от допълнителни дози пълният курс да се завърши в рамките на първите 24ч.

Терапията със сурфактант е косвен индикатор за изходна тежест на състоянието - прилага се в лечебен режим при данни за ХМБ или профилактично при незрели деца на АВ с висок риск от развитие на ХМБ.

От **табл. 32** става ясно, че сърфактант е приложен при 282 деца (50.1%). На практика апаратна вентилация се провежда при 61% от всички деца от изследвания контингент (данни от **табл. 30**, стр. 91), което означава, че 82% от интубираните деца получават сърфактант. Установяваме значително по-ниска честота на приложение на сърфактант при група А (здравни) в сравнение с групи В и С.

Таблица 32: Честотно разпределение на децата със сърфактант според изхода

Статистика	А. Здрави (n=330)	В. С усложн. (n=150)	С. Починали (n=83)	Всички (n=563)
Приложен Брой	89	128	65	282
Сърфактант %	27,0 ^a	85,3 ^b	78,3 ^b	50,1

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p<0.05)

Таблица 33: Средна продължителност на АВ (дни) при преживелите

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
А. Здрави	330	1,22 ^a	2,43	0	24
В. С усложнения	150	13,40 ^b	12,73	0	65

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p<0.001)

В **табл. 33** са представени данните от анализа на средната **продължителност на апаратната вентилация** и корелацията ѝ с развитие на трайни усложнения. Групата на починалите се изключва от статистическия анализ по следната причина: като правило при тях АВ продължава през по-голяма част от времето между раждането и смъртта. Ранното настъпване на смъртта (в първите часове и дни при голямата част от децата) означава ниска продължителност на АВ и би се отчело като статистически по-ниска средна стойност на АВ, без това да е израз на по-добър белодробен и общ статус, съответно по-лека тежест на заболяване.

Средната продължителност на апаратната вентилация при всички преживели е $5,76 \pm 10,74$ дни в интервала от 0 до 90 дни. При сравнение на средната продължителност на АВ при изписаните здрави (група А) и при децата с усложнения (група В) установяваме статистически значима разлика: много по-голяма средна продължителност в група В - 13,4 дни спрямо 1,2 дни в група А.

В табл. 34 е представен сравнителният анализ на средната продължителност на АВ при децата, развили или не бронхо-пулмонална дисплазия (БПД). В анализа са включени всички преживели 28 дни деца, както и тези които са изписани здрави преди 28-я ден (т.е. при тях O_2 -лечение е спряно преди изписването) - това са 485 деца.

Таблица 34: Сравнителен анализ на средната продължителност на АВ (дни) при децата с БПД

БПД	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	356	1,53 ^a	2,84	0	20
Лека	63	10,83 ^b	9,32	0	51
Средно тежка	53	16,87 ^c	11,20	0	46
Тежка	13	50,15 ^d	22,08	16	90

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

Установяваме следните зависимости :

- От всички 485 преживели 28 дни деца, 356 (73,4%) не развиват БПД. Те са с най-къса средна продължителност на АВ - 1,53 дни;
- Средната продължителност на АВ при децата с БПД нараства сигнификантно както спрямо децата без БПД, така и с нарастване на степента на тежест на БПД;
- Най-голяма е средната продължителност на АВ при тежка степен БПД - 50 дни. В настоящото проучване 5 деца са починали след 28 ден, като

при три от тях основна причина за смърт е БПД, а при две тя е съпътстващо заболяване.

Обсъждане: Широкото приложение на сърфактант се признава от всички неонатолози като един от основните фактори за намаление на неонаталната смъртност от края на 80-е години на миналия век, както и за снижаването на гестационната възраст, при която е възможно преживяване [29,213]. Като изходим от факта, че по-тежко болни деца се нуждаят от по-голям обем и интензивност на начална и продържителна дихателна реанимация, приложението на сърфактант и продължителността на апаратната вентилация са косвен критерий за изходната тежест на състоянието. От друга страна отглеждането на екстремно незрели деца във все по-ниски гестационни възрасти пряко се отразява върху повишаване на началната тежест на заболяване и рефлектира върху честотата на хроничната белодробна заболяемост [65,212,222]. В този смисъл средната продължителност на АВ е израз както на степента на незрялост на пациентите, съответно на изходната тежест на заболяване, така и на възприетата терапевтична стратегия в съответния неонатален център. Според Austeberg et al. в проучването - ESPRESS (EXtremely PREterm infants Study in Sweden) [65] 25% от децата с ELBW развиват тежка БПД, като необходимостта от продължителна механична вентилация намалява шанса за преживяване без усложнения.

В изложеното дотук стана въпрос, че различни проучвания използват различни дефиниции за БПД, поради които резултатите не винаги са сравними. Като критерий за диагноза ние използваме приетата с консенсус дефиниция от 2005г. [21,63,227], а не "физиологичната" по Walsh [228] или класическа дефиниция (O_2 зависимост на 36 г.с.) поради факта, че децата с I степен БПД (O_2 на 28 дни, но не на 36 г.с.) показват повишена белодробна заболяемост през първите години от живота. Така в настоящото проучване общата честота на БПД (O_2 зависимост на 28 ден) е

27%. Прилагането на класическата дефиниция би обхванало само децата със средно тежка и тежка степен на БПД, които според нашето проучване са 14% от преживелите 28 дни, т.е. бихме установили почти 2 пъти по-ниска честота на заболяването. Продължителността на АВ отразява тежестта на белодробното засягане по време на престоя в НИО, и е по-скоро следствие на изходната тежест на състоянието.

5. АНАЛИЗ НА ПРОГНОСТИЧНИТЕ ВЪЗМОЖНОСТИ НА CRIB (CLINICAL RISK INDEX FOR BABIES) ЗА РИСКА ОТ СМЪРТ И УСЛОЖНЕНИЯ

За оценка на началната тежест на заболяване при новородени се прилагат скоринг системи, които дават възможност за анализ и сравнение на неонаталните показатели не само на базата на гестационна възраст и/или тегло при раждане. По-често използвани са: CRIB [215] и CRIB II [159], SNAP [179], SNAPPE I и II [178]. Сравнението между тях не дава съществени различия по отношение на прогностичната им стойност [37,78,171,242]. Незначително по-точна възможност за прогноза се установява при CRIB и CRIB II. В настоящото проучване ние прилагаме CRIB поради бързото, лесно и точно извършване на оценката, както и поради факта, че вече имаме опит с този скор.

CRIB съдържа шест показателя, данните за които се отчитат в първите 12 часа от живота и се оценяват с точкова система (приложение 1). Данни за CRIB са налице при 561 деца: тегло при раждане (с точност до 10g), гестационна възраст (навършени г.с. +0 до 6 дни), наличие на вродени аномалии, най-лоша стойност на ВЕ, минимална и максимална FiO₂ за поддържане на адекватна оксигенация (SatO₂ 87-95% при пулсоксиметрия).

Средният CRIB за цялата изследвана извадка е 6.62 ± 4.56 . Сравнителният анализ между групите показва, че е налице прогресивно сигнификантно повишение на CRIB с утежняването на изхода (табл. 35): децата в група А (изписани здрави) са със среден CRIB над два пъти по-нисък спрямо тези в група В, и над 3 пъти спрямо група С (починали).

Таблица 35: Сравнителен анализ на CRIB при децата от различните групи

Контингент	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Цялата група	561	6,62	4,56	0	20
А. Здрави	330	3,88 ^a	2,60	0	12
В. С усложнения	150	9,08 ^b	3,18	1	18
С. Починали	81	13,22 ^c	3,54	6	20

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.001$)

Таблица 36: Честотно разпределение на децата по изход и в зависимост от стойности на CRIB

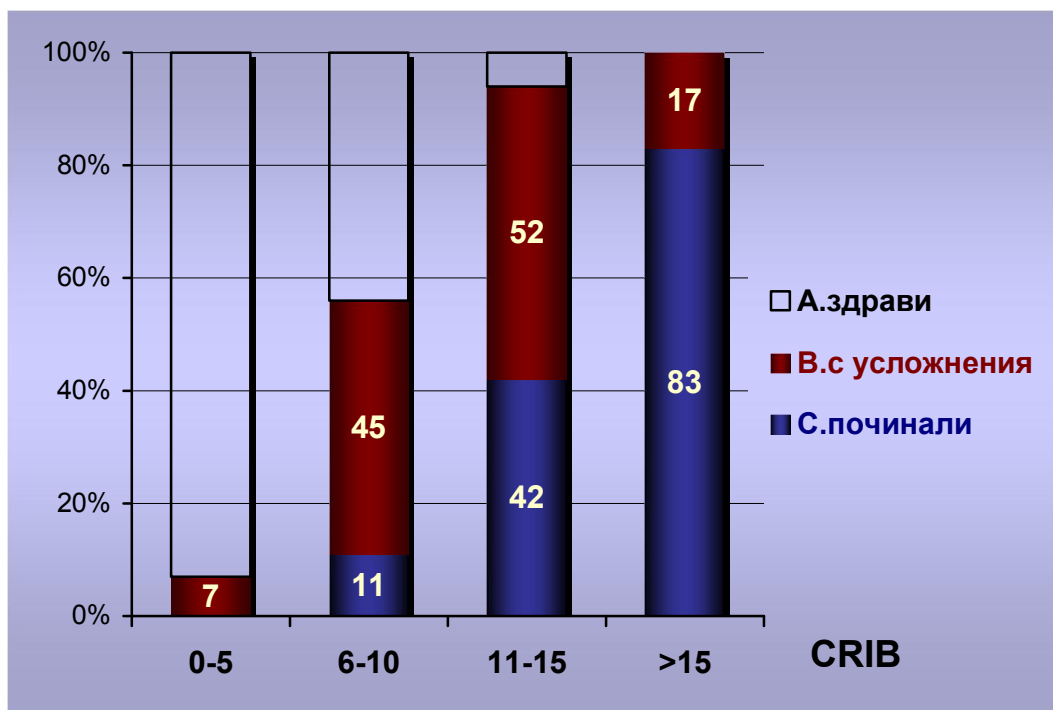
CRIB	Статистика	А. Здрави	В. С усложнения	С. Починали	Общо
1 – 5	Брой	241	17	0	258
	%	93,4	6,6	0	100,0
6 – 10	Брой	81	83	20	184
	%	44,0	45,1	10,9	100,0
11 – 15	Брой	5	45	37	87
	%	5,7	51,7	42,5	100,0
> 15	Брой	0	5	24	29
	%	0	17,2	82,8	100,0
Общо	Брой	327	150	81	558
	%	58,6	26,9	14,5	100,0

Според стойността на CRIB се разграничават четири степени на тежест на състоянието [113,215,218]: леко - при CRIB 0-5, средно тежко - при CRIB 6-10, тежко - при CRIB 11-15, много тежко при CRIB >15. На **табл.36** е представено влиянието изходната тежест на състоянието, оценена според CRIB, върху изхода.

Установяваме, че:

- При стойности на CRIB в интервала **1-5** изходът е преобладаващо добър - 93% от децата са изписани здрави, около 7% са преживелите с усложнения, а починали няма;
- При CRIB **6-10** 45% от децата са с усложнения, следвани от здравите - 44% и около 11% починали. Сумарният процент на децата с лош изход (с усложнения и починали) е 56%;
- В групата с CRIB в **11-15** отново преобладават децата с усложнения (но с по-висок процент - 52), следвани обаче от починалите деца (около 42%), а преживелите без усложнения са само 6%. Сумарният процент на децата с увреждания и починалите е 94%;
- При най-високия интервал на стойности на CRIB >15, смъртният изход е с много висока честота - 83%, следвани от децата с усложнения - 17%, а здрави при изписването няма.

На **фиг. 7** са представени данните за изхода в зависимост от началната тежест на състоянието, изразено чрез CRIB. Ясна е тенденцията за повишаване на риска от смърт и усложнения с увеличение на CRIB. При групата с нисък CRIB няма починали и процентът на преживелите с усложнения е нисък. В следващата група (CRIB 6-10) рязко се повишава рискът от увреждания, при все още нисък леталитет. При високи стойности на CRIB почти всички деца са с лош изход (смърт или усложнения) - общо 94%. Този риск се покачва до 100% при CRIB над 15, като вече по честота преобладават починалите.



Фигура 7. Зависимост между CRIB скората и изхода (болнична смъртност и усложнения)

Обсъждане: Скоринг системите за оценка на началната тежест на заболяване осигуряват по надеждна изходна база за прогнозиране на риска в сравнение с гестационната възраст и теглото, взети самостоятелно. Те играят важна роля и при научни проучвания за оценка на ефективността от прилагането на различни методи на лечение и поведение, както и за сравнение на резултати между болници от различни нива и за различни времеви интервали. Според някои проучвания по-лошите резултати на перинаталните центрове (III ниво) спрямо регионалните центрове се дължат не на по-лошо качество на неонатални грижи, а на по-голямата начална тежест на заболяване на пациентите, лекувани в него - DeCoursey-Wheeler [53]. При анализ на показателите на базата на началната тежест на заболяване, оценена с CRIB, се оказва че в централните от III ниво постъпват пациенти в много по-тежко състояние, съответно с по-лоша начална прогноза. При лонгитудинални проучвания може да се установи

липса на подобрене или дори увеличение в неонаталната смъртност и тежка заболяемост в по-нов времеви интервал въпреки подобрените неонатални грижи, и се установява, че причината е в повишената във времето начална тежест на заболяване [25,161]. Така през 2009г. на болнично ниво ние установяваме повишение на неонаталната смъртност най-вече за сметка на ELBW. Оказа се, че причината е в повишената изходна тежест на заболяване на лекуваните в НИО пациенти, дължащи са на промените в стандарта за живородено дете. Отчете се "бум" на ражданията в екстремно ниски срокове на бременността поради повишено пренасочване на такива бременни от други болници.

Възможността за определяне степента на риска и прогнозиране на изхода с използване на скоринг ситеми е другото основание за практическото им въвеждане. В сравнение с гестационната възраст и теглото CRIB дава по-точна прогноза за преживяемостта и тежката заболяемост [53,54,139,182], някои автори предлагат използването му и за прогнозиране на продължителността на болничния престой и цена на интензивното лечение [53]. Недостатък на тази оценка е, че тя е налице едва след 12-и час от живота (времето за събиране на данни за максималните или минимални стойности на VE и FiO₂).

На базата на получените от настоящото проучване резултати (фиг.7) може да се направи оценка на риска за смърт или преживяване с увреждания, като в зависимост от CRIB скората рискът се определя като: нисък (0-5), умерено висок (6-10), много висок (11-15) и екстремно висок (>15). Демонстративно е стръмното нарастване на риска от лош изход при нарастване на CRIB. Тези резултати използваме по-нататък за изработване на прогностични графични модели за бързо определяне на риска от смърт и усложнения. По-нататъшни проучвания и използване на широка база данни, която да се актуализира във времето, би бил идеалният вариант за

изработване на компютърни модели за прогнозиране на риска при недоносени деца, така както това се прави в други страни [Cole al. 46].

6. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА УСЛОЖНЕНИЯ

6.1. Рискови фактори за възникване на РАННИ УСЛОЖНЕНИЯ

Настъпването на усложнения в хода на заболяването често повлиява изхода. От друга страна логично е честотата им да зависи от степента на незрялост и теглото при раждане, както и от началната тежест на заболяване. Доказателства за тези твърдения потърсихме като анализирахме по-често срещаните ранни усложнения при изследвания от нас контингент новородени. Данни за тях са налице при 561 от децата, при 2 деца от група А липсват данни.

На **табл. 37** е представена честотата на ранните усложнения или комбинацията от тях:

- При $\frac{3}{4}$ от изследваните деца липсват ранни усложнения;
- Персистиращ артериален канал (симптоматичен ПАК) е най-често срещаното ранно усложнение - 7,5% (при 42 деца). Допълнително ПАК се среща в комбинация с други усложнения при 8 деца, при което честотата му нараства на 8,9%. Това означава, че при всяко единадесето дете от групата в хода на лечение се диагностицира симптоматичен ПАК и се обяснява с ниската средна гестационна възраст на пациентите.
- Белодробен кръвоизлив се установява при 5,5% (31 деца), а при допълнителни 11 деца е в комбинация с други усложнения, така че честотата му нараства на 7,5%;
- Следващите по честота усложнения са некротизиращ ентероколит с 3,2%, сепсис (2,1%) и пневмоторакс (1,45%), като последните две са с недостатъчна представителност за да могат да се направят надеждни статистически заключения.

Таблица 37: Честотно разпределение на ранните усложнения

Ранни усложнения	Брой	%	Sp
Няма	425	75,76	1,81
Белодробен кръвоизлив	31	5,53	0,96
ПАК	42	7,49	1,11
Пневмоторакс	8	1,43	0,50
Некротизиращ ентероколит	18	3,21	0,74
Сепсис	12	2,14	0,61
Други	7	1,25	0,47
Белодр. кръвоизлив + ПАК	1	0,18	0,18
Белодр. кръвоизлив + Пневмоторакс	3	0,53	0,31
Белодр. кръвоизлив + НЕК	2	0,36	0,25
Белодр. кръвоизлив + Други	2	0,36	0,25
Белодр. кръвоизлив + ДИК* с-м	1	0,18	0,18
ПАК + Пневмоторакс	2	0,36	0,25
ПАК + НЕК	1	0,18	0,18
ПАК + Сепсис	1	0,18	0,18
Сепсис + Други	1	0,18	0,18
Белодр. кръвоизлив + ПАК + Други	1	0,18	0,18
Белодр. кръвоизлив + Пневмоторакс + Други	1	0,18	0,18
ПАК + Пневмоторакс + Сепсис	1	0,18	0,18
ПАК + НЕК + Сепсис	1	0,18	0,18
Общо	561	100,00	

*ДИК – дисеминирана интравазална коагулация

Табл. 38 представя разпределението на най-често срещаните ранни усложнения в групите с различен изход. Установяваме следното:

- При група А (здрави) най-често липсват ранни усложнения (92%), докато над една трета от децата в група В и над две трети от тези в група С (починали) развиват такива;

- Белодробният кръвоизлив е с най-голям относителен дял при починалите деца (34%);
- ПАК е с най-висока честота (22%) при преживелите с усложнения (група В), а НЕК – при изписаните здрави (3%).

Таблица 38: Честота на ранните усложнения по групи в зависимост от изхода

Ранни усложнения	Статистика	Изход			Общо
		А. Здрави	В. С усложнения	С. Починали	
Няма	Брой	303	96	26	425
	%	92,4	64,0	31,3	75,8
Белодробен кръвоизлив	Брой	0	3	28	31
	%	0	2,0	33,7	5,5
ПАК	Брой	4	33	5	42
	%	1,2	22,0	6,0	7,5
Пневмоторакс	Брой	2	4	2	8
	%	0,6	2,7	2,4	1,4
НЕК	Брой	10	4	4	18
	%	3,0	2,7	4,8	3,2
Сепсис	Брой	7	4	1	12
	%	2,1	2,7	1,2	2,1

Потърсихме значението на теглото и гестационната възраст като рисков фактор за възникване на ранни усложнения.

От **табл. 39** става ясно, че децата с ранни усложнения са със сигнификантно по-ниско тегло. Те са и със значително по-ниска средна гестационна възраст (**табл. 40**). Следователно тези два фактора са рискови фактор за възникването на ранни усложнения.

Таблица 39: Сравнителен анализ на теглото при децата с ранни усложнения

Ранни усложнения	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Не	425	1227 ^a	252	450	1500
Да	136	1010 ^b	280	450	1490

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.05$)

Таблица 40: Сравнителен анализ на гестационната възраст при децата с ранни усложнения

Ранни усложнения	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Не	425	30,34 ^a	2,48	23	37
Да	136	28,18 ^b	2,43	24	38

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.05$)

Таблица 41: Сравнителен анализ на теглото при децата с най-често срещаните ранни усложнения

Ранни усложнения	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Белодробен кръвоизлив	31	860 ^a	249	450	1470
ПАК	42	1026 ^{ac}	251	590	1480
Пневмоторакс	8	1073 ^{ac}	357	460	1480
НЕК	18	1081 ^{bc}	267	630	1470

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

В табл. 41 са сравнени данните за средните тегла при най-често срещаните ранни усложнения. Най-ниско е теглото при раждане при децата с Белодробен кръвоизлив (860g), като то се различава съществено само от средното тегло на децата с НЕК.

Статистически значима разлика в гестационната възраст между групите на децата с най-често срещаните ранни усложнения не се установява (табл. 42).

Таблица 42: Сравнителен анализ на гестационна възраст при децата с най-често срещаните ранни усложнения

Ранни усложнения	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Белодробен кръвоизлив	31	28,16 ^a	3,25	24	38
ПАК	42	27,74 ^a	1,42	26	33
Пневмоторакс	8	27,88 ^a	2,75	24	32
НЕК	18	29,11 ^a	2,56	25	35

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика ($p > 0.05$)

Обсъждане: Ниските средно тегло и гестационна възраст при децата с ранни усложнения показват, че те са основни рискови фактори за развитието им. Двете най-чести ранни усложнения - ПАК на недоносеното и масивен белодробен кръвоизлив имат общи моменти в патогенезата. В основата на патогенезата на ПАК са промените в белодробната механика след раждането, подобрената оксигенация и спадане на белодробното съдово съпротивление, водещи до ляво-десен шънт през незатворения незрял артериален канал [14,15,202]. Повишеният белодробен кръвоток при ПАК е основен рисков фактор за масивна белодробна хеморагия при недоносените в ранния ход на заболяване [15,79,128]. В редица проучвания, анализиращи променените заболяемост и смъртност в ерата на широко приложение на сърфактант (последните 25 години), се дискутира значението на сърфактант терапията за възникване на тези усложнения, като не се дават категорични заключения. В първите метаанализи след началото на сърфактант ерата Raju et al. [174], Pappin et

al. [158] съобщават за повишена честота на масивна белодробна хеморагия след приложение на сърфактант. В последващите анализи: Braun et al. [36], Alfaleh et al. [The TIPP trial - 15] свързват повишената честота на ПАК и белодробен кръвоизлив при децата с тегло под 1500g с повишената преживяемост на новородени в екстремно ниски срокове на бременността, а не с приложението на сърфактант. След последващите анализи от приложението на сърфактант и утвърждаване на научно обоснована стратегия на поведение при приложението му се стига до намаление на честотата на тези усложнения. Последният консенсус за поведение при неонатален респираторен дистрес синдром от 2010г. - Sweet et al. [213] дава следните най-общи препоръки: пренатални КС, бързо стабилизиране на състоянието с широко използване на СРАР, ранно приложение на сърфактант при нужда от АВ, скъсяване до минимум времето на АВ, последвана от СРАР и адекватни интензивни грижи. Смята се, че това поведение ще намали риска както от ранни (ПАК, масивен белодробен кръвоизлив), така и от късни усложнения (БПД). Бързото намаляване на параметрите на вентилация след апликация на сърфактант, така че да не се допуска хипероксия и хипокарбия, има протективен ефект както по отношение развитието на ПАК, така и на ПВЛ и ретинопатия. В нашето проучване установяваме сравнително ниска честота на ПАК и ниска средна гестационна възраст на засегнатите в сравнение с аналогични групи деца от цитираните проучвания. Проучвания на Alfaleh et al. [15] и популационното проучване на Dollberg et al. [57] показват, че профилактичното приложение на Индометацин или ранното медикаментозно затваряне на ПАК намаляват честотата както на масивна белодробна хеморагия, така и в известна степен на НЕК.

Белодробният кръвоизлив като правило е тежко усложнение, което значително влошава прогнозата, и е свързано с повишен риск от смърт и трайни увреждания [15,73,128]. Това се потвърждава и от нашите данни -

той е най-често срещаното усложнение при починалите, като при пресен белодробен кръвоизлив клиничната диагноза е потвърдена и при аутопсията. При част от децата се проявява в ранния ход на заболяването. При друга част възниква терминално и е израз на срив на хемодинамиката, промени в микроциркулацията на всички органи и системи, и повишен пермеабилитет на съдовете, понякога е израз на тежък ДИК синдром. Двете най-често срещани ранни усложнения при нашата група деца - ПАК и белодробен кръвоизлив, повишават риска от лош изход - смърт или преживяване с трайни усложнения.

Прави впечатление относително ниската честота на пневмоторакс, въпреки че при над половината деца от проучването е провеждана АВ. Това се дължи на рутинната практиката на водене на АВ, с избиране на максимално щадящ режим и адаптирането му към нуждите на детето при перманентен мониторен и лабораторен контрол.

Ниска е и честотата на НЕК, което свързваме с провежданата антибиотична политика, практиката на парентерално хранене и постепенно и бавно ентерално захранване. Последни проучвания - Сакмак et al.[39], обаче, препоръчват ранно "трофично" хранене с кърма дори при най-малките и болни недоносени. Този подход постепенно се налага и в нашата практика (въведено е след приключване на настоящото проучване). Как това ще се отрази върху изхода и в частност върху честотата на НЕК ще покажат последващите проучвания.

6.2. Анализ на честотата и рисковите фактори за КЪСНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Бронохо-пулмоналната дисплазия (БПД), тежка степен на мозъчно увреждане и Ретинопатия на недоносеното (ROP) се обединяват с термина "голяма неонатална заболеваемост" поради свързаната с тях лоша дългосрочна прогноза за развитие след изписването от неонаталните

интензивни отделения [24,116,190]. Тези заболявания са обект на популационни, мултицентрични и едноцентрови проучвания с оглед изясняване причините и рисковите фактори, както и за търсене на възможности за намаляване на честотата им [190,227,243,244]. В настоящото проучване децата с едно или повече от тези заболявания формално са обединени в **група В** - "деца, изписани с усложнения". Дотук бяха анализирани подробно рисковите фактори за групата като цяло - тегло, гестационна възраст, перинатални фактори и фактори, свързани с началната тежест на заболяване, продължителната дихателна реанимация. В следващата част от проучването анализираме влиянието на фактори като тегло, гестационна възраст и CRIB скор върху риска от развитие на всяко от трите усложнения.

6.2.1. БРОНХО-ПУЛМОНАЛНА ДИСПЛАЗИЯ (БПД)

Както вече беше споменато, анализът правим като за критерий служи наличието на O₂-зависимост на 28 дневна възраст съгласно международния консенсус за БПД.

В анализа за БПД са обхванати **485** преживели 28 дни новородени, като тук са включени и изписаните преди 28 ден, при които O₂ терапията е прекратена по време на престоя. На тези условия отговарят и 5 починали след 28 ден деца с тежка форма на БПД. Резултатите са представени в следващите таблици и графики.

Таблица 43: Честотно разпределение на децата с БПД

БПД	Брой	Честота (%)
Без БПД	356	73,40
Лека	63	12,99
Средно тежка	53	10,93
Тежка	13	2,68
Общо	485	100,00

Данните от **табл. 43** показват, че 73,4% от децата не развиват БПД. При останалите 26,6% с най-голям относителен дял (13%) е леката степен на БПД, следвана от средно тежката с 11%. Тежката степен се среща при 2% от децата. На практика, ако се изключи леката форма, може да се изчисли честотата на БПД по класическата дефиниция (O₂ на 36 г.с.) - **13,6%**.

Таблица 44: Сравнителен анализ на гестационна възраст при децата с БПД

БПД	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	356	30,98 ^a	2,02	26	36
Лека	63	27,97 ^b	1,60	24	33
Средно тежка	53	28,08 ^b	1,88	24	33
Тежка	13	27,31 ^b	2,59	23	32

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Аналогично е положението и с **теглото при раждане** – то е значимо по-високо при децата без БПД, но без статистически значима разлика за различните степени на тежест (**табл. 45**).

Таблица 45: Сравнителен анализ на теглото при раждане на децата с БПД

БПД	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	356	1302 ^a	188	700	1500
Лека	63	1041 ^b	248	590	1490
Средно тежка	53	979 ^b	236	540	1470
Тежка	13	960 ^b	291	520	1450

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава (p<0.05)

Потърсихме зависимост между **CRIB** и **БПД** - **табл. 46**. Установяваме статистически значима разлика - средните стойности на

CRIB при децата с БПД са над два пъти по-високи от тези при децата без БПД.

Таблица 46: Сравнителен анализ на CRIB при децата с и без БПД

БПД	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Не	356	4,22 ^a	2,94	0	16
Да	129	9,44 ^b	3,22	2	19

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.05$)

В табл. 47 са представени и сравнени средните стойности на CRIB в зависимост от степента на тежест на БПД. Установяваме, че:

- При децата без БПД CRIB скорът е сигнификантно по-нисък в сравнение със заболялите. Дори децата с лека форма показват над два пъти по-висок CRIB спрямо тези без БПД;
- При сравнение на CRIB скорът по степени на тежест на БПД се оказва, че е налице сигнификантна разлика само между тежката степен спрямо двете по-леки степени. Няма статистически значима разлика на CRIB между средно тежката и лека степени на БПД.

Таблица 47: Сравнителен анализ на CRIB при децата в зависимост от наличието и тежестта на БПД

БПД	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Без БПД	356	4,22 ^a	2,94	0	16
Лека	63	9,02 ^b	2,69	2	17
Средно тежка	53	9,15 ^b	3,32	2	16
Тежка	13	12,69 ^c	3,50	8	19

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

Обсъждане: Децата, развиващи БПД, са с по-ниски гестационна възраст и тегло при раждането и по-висок CRIB скор в сравнение със

здравите. Средните тегла, гестационна възраст CRIB нарастват прогресивно при по-тежките степени на БПД. Ако като критерий за диагнозата използваме O₂-зависимост на 36 г.с (II + III степен според използваните от нас критерии за диагноза), честотата на БПД (13,6%) в нашата популация деца е близка до тази от данните на други автори: The MOZAIC research group, Zeitlin et al. [243,244] проучва изхода при новородените преди 32 г.с. в 10 региона на Европейската общност през 2003г. и установява честоти на БПД от 9,5 до 25,2%, (средна 15,8%); “The NEOCOSUR Study group” [148] при 11 центрово мултицентрично проучване, обхващащо новородени с VLBW, установява средна честота 23%, (7–43% за различните центрове); “The EXPRESS group” в популационно проучване за 2004-2007г. в Швеция установяват 25% честота на тежка БПД, при преживелите деца с гестационна възраст под 27 г.с. [65]. Високи честоти на БПД при екстремно незрелите деца публикуват и при други автори: Stoll et al. [211] - 23% на 28 г.с. до 85% на 22 г.с. (средно 43%) при децата с ELGA, родени в центрoвете на NRN за 2003г-2007 г; Schmidt et al. (The TIPP Study, включващо 32 интензивни неонатални центъра) - 45% при новородени с ELBW [190]. Данните от нашето проучване показват средна гестационна възраст на децата с тежка БПД е 27 г.с. и съизмерима с тази на горепосочените автори честота на БПД.

6.2.2. УВРЕЖДЕНИЯ НА ЦНС

Мозъчните увреждания, настъпващи в перинаталния период, при VLBW и ELBW новородени са водеща причина за трайни неврологични отклонения в ранното детство - ДЦП, когнитивни нарушения, отклонения в невро-психическото развитие, епилепсия. Ниските гестационна възраст и тегло пряко влияят на риска от развитие на тези усложнения [130,167]. В CRIB скората са обхванати и някои допълнителни данни, свързани с

началната тежест на заболяването, когато рискът от развитие на ИВК/ПВЛ е най-висок.

Мозъчните увреждания при пациентите, обект на проучването, се диагностицират чрез рутинни ТФЕ на ЦНС, а при починалите деца диагнозата окончателно се потвърждават при аутопсия. При IV степен ИВК по Rapile [157] или перивентрикуларен кръвоизлив по Volpe [226] динамичното ултразвуково проследяване най-често установява наличие на поренцефална киста или кисти, свързани или не с вентрикулната система и асиметрична вентрикулна дилатация. ИВК III степен са свързани с вентрикулна дилатация, която в повечето случаи стационарира, но макар и при малък брой от децата, прогресира до посткръвоизливна хидроцефалия [164,225,226]. Поради като цяло благоприятната прогноза на I и II степен ИВК като критерий за тежко мозъчно увреждане с висок риск от трайни неврологични последици в повечето проучвания, посветени на проблемите на VLBW, VLGA се приемат III и IV ст. ИВК [65,160,168,190,211,244]. По същата причина анализираме само кистичната форма на ПВЛ, въпреки, че са налице данни, че при преходната дифузна перивентрикуларна хиперехогенност също се установява по-голяма честота на трайни неврологични увреждания след неонаталния период [55,90,106,108,186]. В следващите таблици правим статистически анализ на зависимостта на мозъчните увреждания от гестационната възраст, тегло при раждане и CRIB в изследваната популация новородени.

В **табл. 48** са представени данни за честотата на мозъчните увреждания при 562 деца, диагностицирани с УЗ на ЦНС. С най-голяма честота са ИВК III-IV степен - 19.4% от цялата извадка, с малък относителен дял са децата с кистична ПВЛ и посткръвоизливна хидроцефалия. Общо тези три групи увреждания засягат 21,7% от изследваната популация.

Таблица 48: Честотно разпределение на мозъчните увреждания

Мозъчни увреждания	Брой	%	Sp
Няма	418	74,38	1,84
ИВК III / IV	109	19,40	1,67
Хидроцефалия	6	1,07	0,43
ПВЛ (кистична)	7	1,25	0,47
Други или комбинация от горните	22	3,91	0,82
Общо	562	100,00	

Таблица 49: Сравнителен анализ на гестационна възраст при децата с неврологични усложнения

Мозъчни увреждания	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	418	30,43 ^a	2,40	24	37
ИВК III / IV, Хидроцефалия, ПВЛ	122	28,01 ^b	2,46	23	38
Други или в комбинация	22	27,68 ^b	2,01	23	31

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

Таблица 50: Сравнителен анализ на теглото при раждане на децата с трайни неврологични усложнения

Мозъчни увреждания	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	418	1243 ^a	238	520	1500
ИВК III / IV, Хидроцефалия, ПВЛ (кистозна)	122	960 ^b	270	450	1490
Други или комбинация	22	1017 ^b	310	520	1480

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

При анализа на средните гестационна възраст и тегла и установяваме:

- Средната гестационна възраст на децата с мозъчни увреждания е сигнификантно по-ниска в сравнение с тази на децата без такива - с около 2,5 г.с. (табл. 49);
- Средното тегло също е значително по-ниско (с около 300g) в групата на децата с увреждания (табл. 50).

При преценка на влиянието на изходната тежест на заболяване, изразена чрез **CRIB** скората (табл.51) установяваме сигнификантна разлика: средните стойности на CRIB са над два пъти по-високи при засегнатите.

Таблица 51: Сравнителен анализ на CRIB при децата с неврологични усложнения

Мозъчни увреждания	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	416	5,10 ^a	3,71	0	19
ИВК III / IV, Хидроцефалия, ПВЛ (кистозна)	122	10,77 ^b	4,03	1	20
Други или комбинация	22	11,95 ^b	3,26	7	18

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0.05$)

Обсъждане: Голям брой фактори са сочени и проучвани като рискови за развитието на най-честите мозъчни увреждания при недоносени: ниски гестационна възраст и тегло, перинатални фактори, начин на родоразрешение, перинатална асфиксия, сепсис с ранно начало, пневмоторакс, ПАК, ацидоза, корекция с бикарбонат след раждането, резки промени в системното артериално налягане и др. [7,130,199]. Незрялостта на организма, в частност на ЦНС, е в основата на цялостната патогенеза при ИВК и ПВЛ, поради което гестационната възраст и тегло при раждането се смятат за определящи по отношение на риска от мозъчни увреждания. Няколко проучвания на, Perlmann et al. [166], Shankaran et al.

[199] установяват известна протективна роля на майчината прееклампсия по отношение на ИВК. Ние също установихме намален риск от усложнения като цяло (в група В) при жени с прееклампсия (данни от табл.9), но броят на случаите е недостатъчен за по-екзактен анализ. В настоящото проучване се установява значителна честота на тежки ИВК (19,4%) и честота на всички тежки увреждания - 21.3% при цялата група деца под 1500g. Stoll et al. [211] съобщава за мозъчни увреждания (ИВК III-IV, кистична ПВЛ и вентрикуломегалия) при 21% от преживелите до изписването с ELGA, аналогични са данните на Schmidt et al. [190] при деца под 1000 g - 21%. Вероятната причина за относително високата честота на мозъчни увреждания при децата с тегло под 1500g в нашето проучване е, че тя се изчислява спрямо всички деца, вкл. починалите, при които по правило са налице мозъчни увреждания, от друга страна засегнатите деца са с екстремно ниски средни гестационна възраст и тегло.

6.2.3. РЕТИНОПАТИЯ НА НЕДОНОСЕНОТО (ROP)

ROP е заболяване на развиващата се съдова мрежа на незрялата ретина, поради което е пряко зависима от гестационната възраст [77]. Всички деца, включени в настоящото проучване, преживели 28 дни и с гестационна възраст ≤ 32 г.с. подлежат на скрининг за Ретинопатия на недоносеното, който се извършва според приетия в клиниката протокол от 1998г. ROP I и II степен са с благоприятна прогноза и се проследяват докато се установи липса на активност или обратно развитие на промените. Стадии III и над III се приемат за тежко увреждане на ретината. При своевременно диагностициране на III степен ROP се извършва лазер-или криотерапия, с което е възможно спасяване на зрението, но тези деца остават с повишен риск от различни по тежест зрителни нарушения в по-късна възраст. При IV и V степен ROP се стига до частична или пълна загуба на зрение с минимални възможности за оперативна корекция.

ROP скрининг е проведен при 362 деца от групата (табл. 52), такъв липсва при 201 деца поради: смърт през първия месец или изписване преди 28-и ден. Общата честота на ROP е 12,15%. Децата с тежка ROP са само 5 (4 - с III степен, 1 - с IV/V степен). Ясно е, че единствено I/II степени на ROP отговарят на условията за статистическа представителност. Техният относителен дял е 10,77% .

Таблица 52: Честотно разпределение на децата с ROP

ROP	Брой	Валиден %	Sp
Няма	318	87,85	1,72
I/II степен	39	10,77	1,63
III степен (+Крио/лазер)	4	1,10	0,55
IV /V степен	1	0,28	0,28
Общо	362	100,00	
Липсват данни	201		
ROP I-V степен	44	12,15	

Важен показател при анализа на ROP е честотата при най-заstraшената група деца - с екстремно ниско тегло и гестационна възраст (табл. 53). От скринираните деца 103 са с тегло под 1000g, 62 са с гестационна възраст под 28 г.с. При тях установяваме по-висока **обща честота на ROP** (съответно 21% и 29%), но изключително ниска честота на тежките \geq III степени: 2,9% при децата с тегло <1000g и 4,8% при децата с гестационна възраст <28г.с.

Таблица 53: Честота на ROP при децата с тегло под 1000g и под 28 г.с.

ROP	<1000g (n=103)		<28 г.с. (n=62)	
	Брой	%	Брой	%
Няма	81	78,6	44	71,0
I-V ст. (всички степени)	22	21,4	18	29,0
III-V степен	3	2,9	3	4,8

В таблици 54 - 56 е направен сравнителен анализ на децата с и без ROP по гестационна възраст, тегло и CRIB скор.

Таблица 54: Сравнителен анализ на гестационната възраст (г.с.) при децата с ROP

ROP	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	318	29,89 ^a	2,22	24	36
I + II степен	39	28,28 ^b	2,36	23	34
III – V степен	5	27,40	1,14	26	29

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p<0.05)

Таблица 55: Сравнителен анализ на теглото при раждане (g) при децата с ROP

ROP	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	318	1201 ^a	241	570	1490
I + II степен	39	1027 ^b	237	520	1480
III – V степен	5	906	204	700	1180

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p<0.05)

Таблица 56: Сравнителен анализ на CRIB при децата с ROP

ROP	n	\bar{X}	SD	Min	Max
Няма	318	5,99 ^a	3,68	0	17
I + II степен	39	8,18 ^b	4,05	1	18
III – V степен	5	10,80	1,79	8	13

* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p<0.05)

Данните ни показват, че:

- Недоносените с ROP I-II степен са със сигнификантно по-ниска средна гестационна възраст (с 1,6 г.с.) в сравнение със здравите - **табл. 54**;
- Те са и със значително по-ниско средно тегло (почти с 200g) в сравнение със здравите - **Табл. 55**;

- Средните стойности на CRIB скората при децата с I-II ст. ROP са значимо по-високи - **Табл. 56**;
- Средните стойности на гестационната възраст и тегло при децата с тежка ROP са още по-ниски, а CRIB по-висок, но малкият им брой не дава възможност за статистически анализ.

Обсъждане: Въпреки напредъка на перинаталната медицина ROP остава най-честа причина за слепота в детска възраст по данни на Steinkuller et al. [208], Gilbert et al. [83-85]. Ретиналната васкуларизация започва в 18 г.с. от центъра към периферията на ретината, като обхваща последователно I зона до 24 г.с., II зона до 33 г.с. и III зона до термина [77,162]. Нарушенията във васкуларизацията водят до развитие на ROP. От първото съобщение за заболяването като ретролентална фиброплазия при недоносени деца, направено от Terry през 42г. [216], се преминава през няколко "тласъка" или етапи в разпространението на заболяването. Общото в тях е, че всеки етап на прогрес в перинаталната медицина, свързан с подобряване на преживяемостта при все по-незрели недоносени, води първоначално до "ROP-епидемия", овладявана постепенно - Quinn et al. [173]. Така 9 години след съобщението на Terry се допуска, че кислородът е основен ятрогенен рисков фактор [40], което се потвърждава от първото голямо контролирано проучване на тази тема [111]. През 60-те години на миналия век поведението на "O₂ рестрикция" води до намаляване честотата на ROP, но и до увеличение на неонаталната смъртност при недоносени деца - Cross [48], Wheatley et al. [234]. През 70-80-те години с въвеждане на съвременните методи на интензивна терапия се повишава преживяемостта при недоносените с т.750-1000g, но честотата на ROP отново стръмно се увеличава до степен, че се говори за втора "ROP-епидемия": Gibson [82], Quinn [173], Valentine [221]. През 1986-1987 се провежда мащабно мултицентрично "CRYO-ROP" проучване [49,154], което установява обща честота на ROP при децата под 1250g – 65,8% и

ROP \geq III ст. – 6% , а при децата с тегло под 1000g – обща честота 81,6%. Стриктното мониториране, напредъка в неонаталната интензивна медицина, масовият скрининг и оперативно лечение при ROP снижават честотата на слепота вследствие ROP паралелно с понижение на смъртността. В развитите страни тя се ограничава главно в групата на децата с ELBW. "Сърфактант-ерата", започнала в края на 80-те, води до повишаване на преживяемостта на екстремно незрели деца (под 26 г.с.), при които честотата на ROP е все още висока. Същевременно с подобряване на неонаталните интензивни грижи и увеличение на преживяемостта при незрелите деца в развиващите се страни се увеличава честотата на слепота вследствие ROP до степен, че се говори за трета ROP-епидемия [83-85,173].

В последните десетилетия различни постнатални фактори, между които кислородът като главен "виновник", се дискутират във връзка с повишен риск от ROP [234]. Обсъжда се и ролята на редица други фактори, но не е ясно дали те директно повишават риска или паралелно с ROP са повлияни от степента на незрялост и тежестта на заболяване: ИВК и ПВЛ [149,172,231], ПАК, НЕК [234], повишен брой хемотрансфузии [51], резки вариации в кръвните газове [177], БПД, кандидозен сепсис [145] и др.

Резултатите от настоящото проучване показват ниска честота на ROP при нашите пациенти. Спрямо предишно наше проучване за 1998-2001г. [7] честотата на ROP при деца с тегло под 1500g се задържа на едно и също ниво: 11% за предишния период, 12% сега. На приблизително същото ниво се задържа и общата честота при децата под 1000g , съответно 23 и 21%. Установяваме, обаче, значително понижение на тежките степени както при децата с тегло под 1000g - 14,6% преди, 2,9% сега, така и при деца с г.в. под 28 г.с. съответно 14,6 и 4,8%. Данни от някои последни проучвания показват следното: The TIPP Study, Schmidt et al. [190] - деца под 1000, родени през 96-98г, са с честота на тежка ретинопатия около 10%; Stoll et

al. [211] с данни от центровете към NRN за 2003-2007 - честотата на ROP III-Vст. при деца 22-28г.с. е 6-28%, но с много ниска честота на засягане на децата в 26-28 г.с; Проучването “EXPRESS” [65], Швеция, за периода 2004-2007 г. установява 34% честота на тежка ROP при деца с гестационна възраст < 27 г.с. В нашето проучване има само 4 преживели деца в най-ниските гестационни седмици 23-25 г.с. От друга страна е значителен процентът на деца с ИУР (40%). Вероятно по-високата средна гестационна възраст в съответните тегловни групи, най-вече при тегловните интервали под 1000 g, е една от причините за ниската честота на тежка ROP.

Въпреки, че в момента ROP е основна причина за слепота в детска възраст, тя е предотвратимо заболяване, изискващо профилактика, ранна диагноза и лечение за превенция на слепотата. Програмата на Световната здравна организация Vision 2020 цели събраната информация от последни контролрирани проучвания да се е обобщи и да се приложат стратегии за поведение, които до 2020г. да намалят риска от ROP и да предотвратят слепотата вследствие на заболяването - Gilbert et al. [85], McGregor et al. [140], Mills et al. [144].

7. МОДЕЛИ ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ НА РИСКА

С настоящото проучване е направен подробен анализ на комплекс от перинатални фактори, повлияващи риска от смърт и тежки усложнения при новородени с тегло под 1500g. С получените резултати могат да се разработят графични модели за прогнозиране на изхода. Целта на тези модели е още в ранния ход на заболяването да се получи информация за прогнозата по отношение на риска от смърт и тежки усложнения. Това ще повиши информираността както на медицинските екипи, така и на родителите. Такава яснота за прогнозата е особено важна при новородените на границата на жизнеспособността, както и при деца с висока начална тежест на заболяване и съответно висок риск от смърт или

тежки усложнения. Трябва да се подчертае, че тези прогнози са правят на базата на резултатите на един перинатален център, и няма да имат същата информативност, приложени извън него. Освен това поради промените в перинатологичните практики и непрекъснатото усъвършенстване на перинаталните грижи, те не могат да имат надеждна прогностична стойност за дълъг период. Поради непрекъснатото усъвършенстване на перинаталните грижи, те не могат да имат надеждна прогностична стойност за дълъг период. За създаване на модели, използваеми от повече болници, е необходимо те да бъдат създадени с използване на база данни за недоносените от цялата страна. Подобна практика съществува в други страни и региони, където е налице информация от непрекъснато актуализираща се база данни (Cochrain data base, Neonatal Research Network, Neonatal data base на редица страни от Европейската общност, САЩ, Канада и др.).

В нашето проучване се очертават три основни ранни критерия, които са определящи за прогнозата - гестационна възраст, тегло и CRIB като показател за начална тежест на състоянието. Допълнителни критерии, влияещи върху риска са: пол, пренатална КС профилактика, ниски оценки по Апгар на 1 и 5 мин, повишаващи се стойности на кръвния лактат.

Поставихме си задача с помощта на основните критерии да разработим прогностичен модел за изхода, а за прецизиране на риска да използваме допълнителните критерии.

За решаването на тази задача са използвани два подхода – мултиномиален логистичен регресионен анализ и процедурата ROC крива (receiver operating characteristics curve).

Мултиномиален логистичен регресионен анализ

Предимството на този анализ е, че разрешава тестването на фактори както с категориен, така и с количествен характер, а освен това позволява и

включването им в различни комбинации. Резултатите от анализа са представени в **табл. 57**:

- Изследваните фактори и комбинациите от тях осигуряват най-добра прогноза на изхода “зdrави” и значително по-ниска вероятност за верен отговор при останалите два изхода;
- Най-висок процент на верни отговори комплексно за трите състояния се получават при фактора CRIB в комбинация с фактора пол или самостоятелно.

Таблица 57: Вероятности за вярна прогноза на изхода при използване на логистично регресионно уравнение, включващо един от изследваните фактори или комбинация от тях

Фактори	Вярна прогноза за изход (в %)			Общо
	А. Зdrави	В. Живи с усложнения	С. Починали	
Тегло при раждане	89	39	42	69
Гестационна седмица	90	53	26	71
Тегло при раждане + г.с.	90	46	42	71
CRIB	88	60	54	75
Тегло при раждане + г.с. + рН иа	89	50	42	72
Тегло при раждане + г.с. + рН (пъпна арт.) + ВЕ (пъпна арт.) + Апгар на 1 min	88	50	39	71
Пренатална КС профилактика	100	0	0	59
Пол	100	0	0	59
Начин на раждане	100	0	0	59
CRIB + пол	92	56	56	77

***Забележка:** заболяванията през бременността не са оценявани поради недостатъчна представителност на повечето нозологични единици.*

Резултатите от настоящото проучване послужиха за разработване на прогностичните криви, базирани на тегло при раждане, гестационна седмица и индекса CRIB. Между теглото при раждане и гестационната

възраст съществува изразена по сила правопрпорционална корелация ($r_{xy} = 0.645$), което позволява с известно приближение ползването и само на единия показател.

Реално върху изхода действат множество фактори и силата на CRIB скората е, че отчита комбинираното влияние както на гестационната възраст и теглото при раждане, така и на показатели за начална тежест на заболяване, налични до 12 час от живота. Затова прогностичните криви, базирани върху него, имат много по-надеждна и точна предиктивна стойност.

Прогностичните вероятности за изходите „преживели - починали” и „зdravi – с усложнения” са изчислени посредством бинарен логистичен регресионен анализ с вероятност за правилна класификация при изхода „преживели / починали” 88-90%, а за изхода „зdravi / с усложнения” – 78-82%. Вероятностите за изходите „преживели / починали” са на базата на всички включени в проучването новородени, а тези за изходи „зdravi / с усложнения” – на база преживелите до изписването от болницата деца.

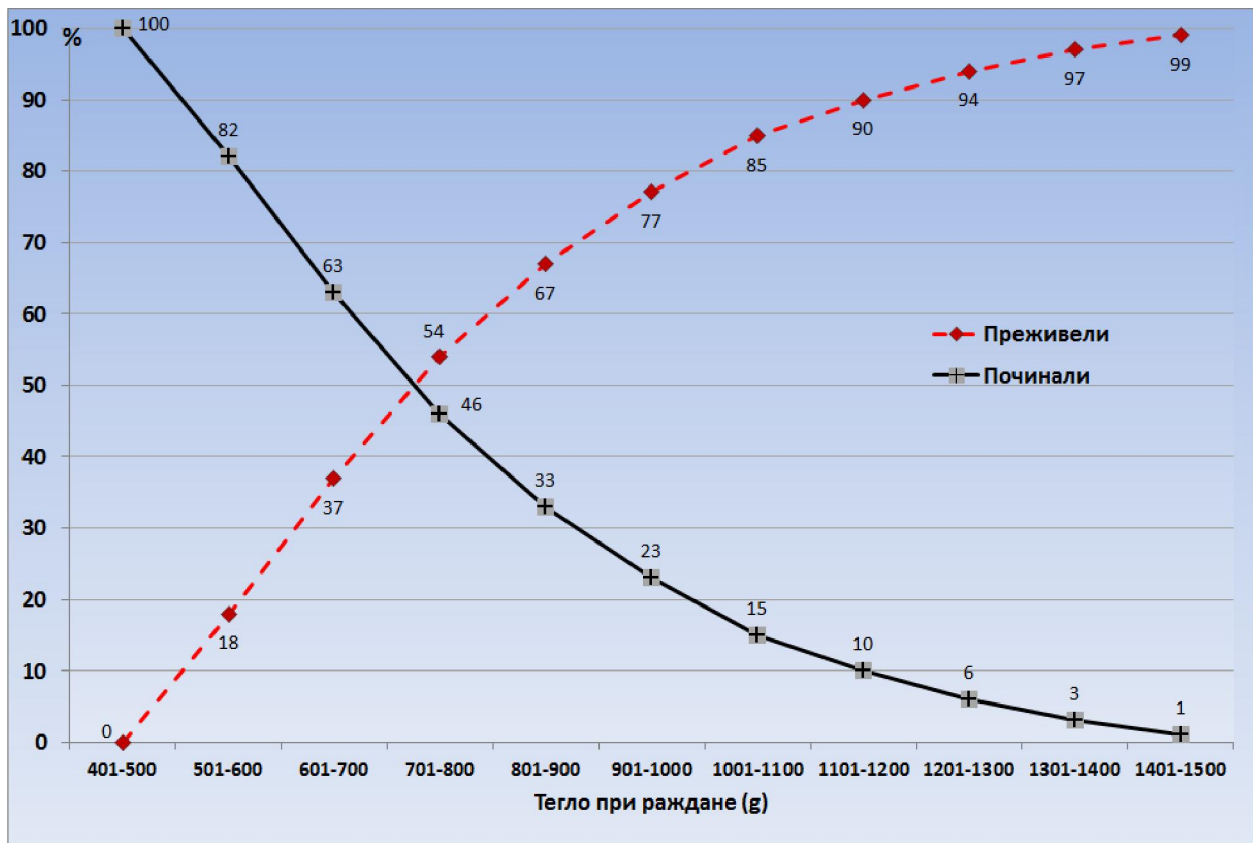
В следващите графики предлагаме прогностични криви за вероятностите преживяване / летален изход, а при преживелите – за вероятността да бъдат изписани здрави или с усложнения (**фиг. 8-15**).

Кои са по-характерните моменти от прогностичните криви?

Тегло при раждане (Фиг. 8 и 9)

Фиг. 8 отразява вероятността за преживяване или летален изход:

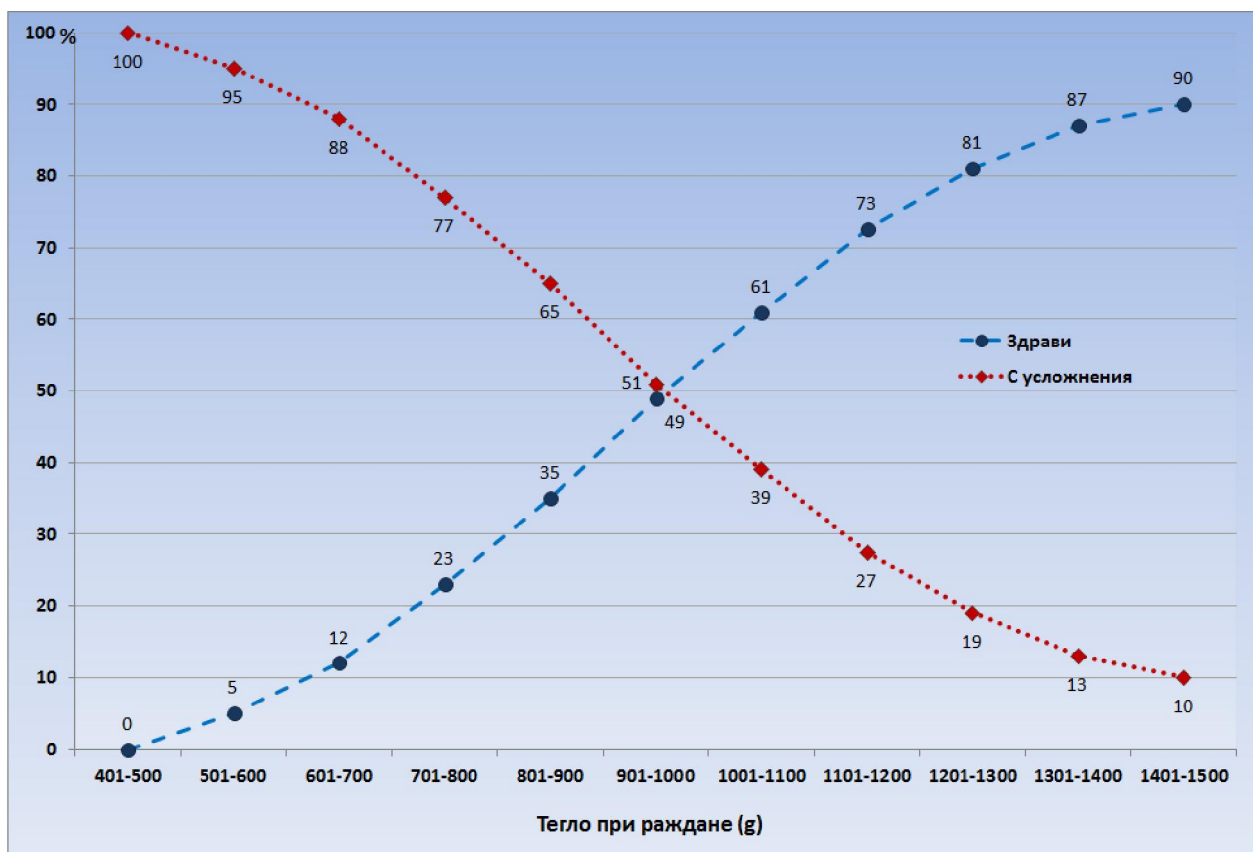
- Шансът за преживяване расте право пропорционално на теглото при раждане: доближава се до 100% в най-високия тегловен интервал (1401-1500g) и се понижава постепенно с намаляване на теглото, като при минималното тегло в извадката (401-500g) клони към 0%;
- При ниските тегловни интервали – от 401 до 801-900 g вероятността за преживяване търпи най-бърза динамика – увеличава се от 0% до около 67%, след което следва по-плавен ход на повишение;
- Обратно пропорционална е зависимостта между теглото при раждане и риска от летален изход – достига 100% при най-ниските тегла (401-500g) и се понижава почти до 0% при тегло 1401-1500g.



Фигура 8. Прогностични криви на вероятностите за преживяване и смърт в зависимост от теглото при раждане

Фиг. 9 представя шансовете преживелите деца да бъдат изписани здрави или с трайни усложнения:

- Вероятността за преживяване без усложнения (здрави) стартира от 0% при най-ниския тегловен интервал и се задържа много ниска до тегло при раждане 700g, след което се увеличава постепенно с увеличение на теглото;
- В интервала 901-1000g вероятността детето да бъде изписано здраво или с трайни усложнения е еднаква – около 50%;
- Дори и в най-високия тегловен интервал – 1401-1500g рискът от наличие на усложнения при изписването е 10%.

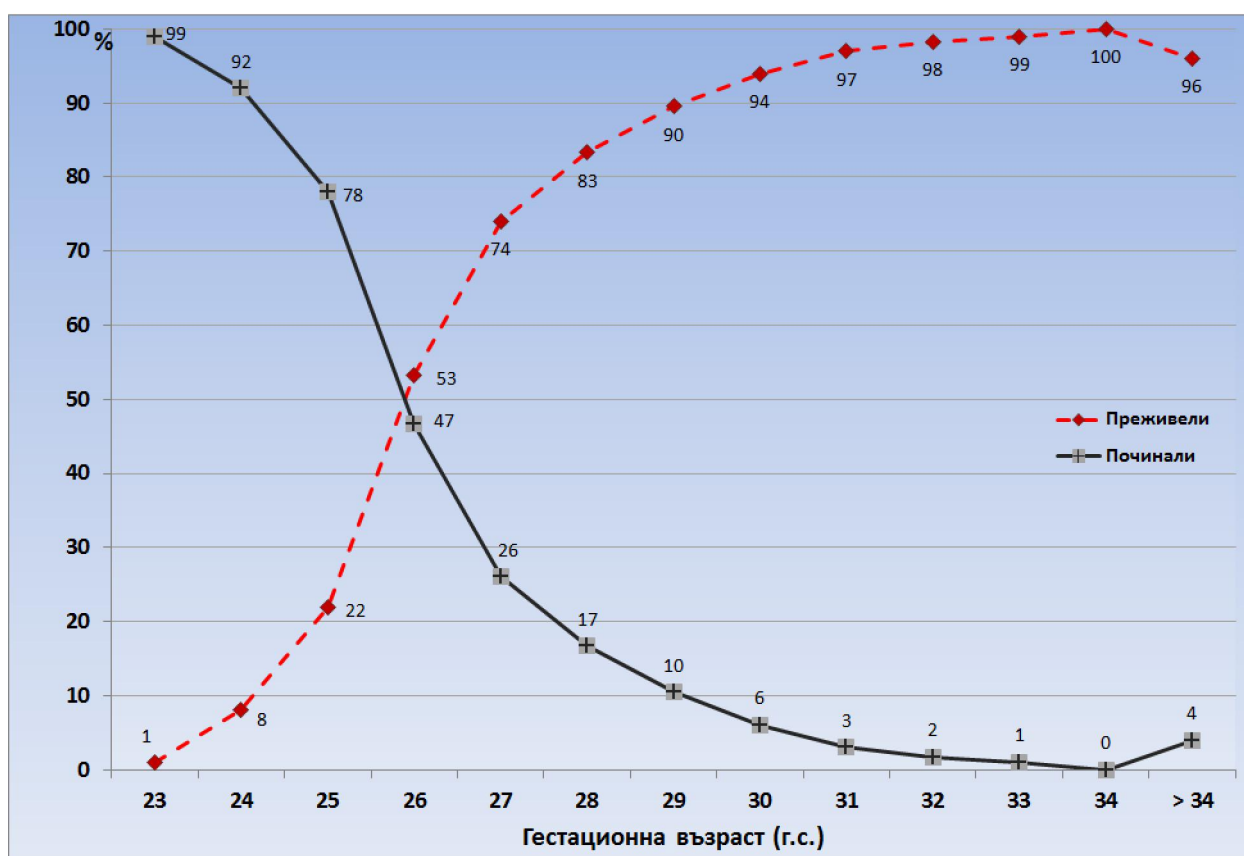


Фигура 9. Прогностични криви на вероятностите за преживяване без и с усложнения в зависимост от теглото при раждане

Гестационна възраст (Фиг. 10 и 11)

На **фиг. 10** са представени вероятностите за преживяване и смърт.

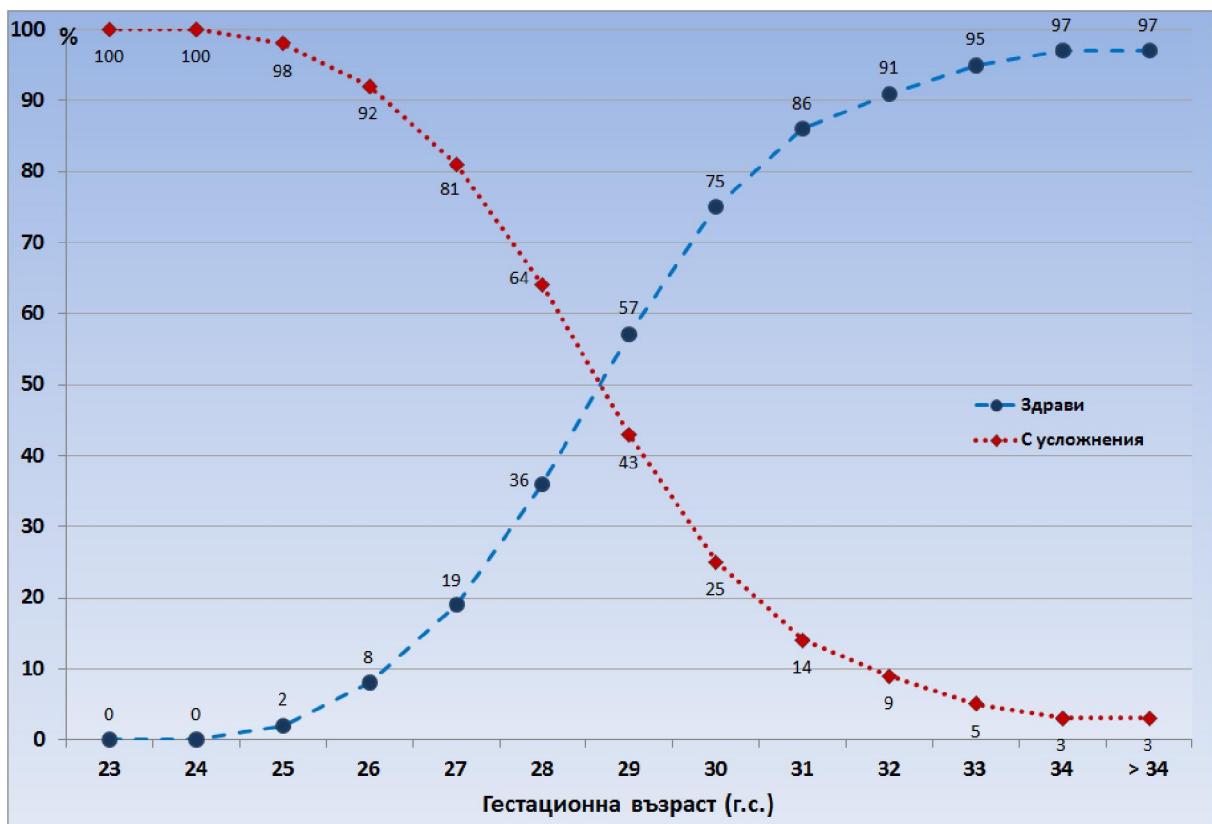
- Като цяло прогностичната крива на преживяемостта е право пропорционална на гестационната възраст;
- Преживяемостта стръмно нараства до 27 г.с. (от 1% на 23 г.с. до 74% на 27 г.с.), след което с по-плавен ход достига 100% за 34 г.с. Лекото понижение на преживяемостта при възрастта над 34 г.с. свързваме с тежката ИУР при тази група и причините, довели до нея;
- Прогностичната крива за риск от смърт търпи динамика обратна на тази на преживяемостта.



Фигура 10. Прогностични криви на вероятностите за преживяване и смърт в зависимост от гестационната възраст

Вероятността от наличие на усложнения при преживелите е в строга зависимост от гестационната възраст (фиг. 11):

- Тя се задържа максимална – 100% в 23 и 24 г.с. До 26 г.с. все още е много висока – над 90%, след което намалява стръмно до 30 г.с., когато е 25%, и по-постепенно при по-голяма гестационна възраст;
- Дори и при децата с най-голяма гестационна възраст (≥ 34 г.с.), обаче, съществува макар и невисок риск от трайни усложнения – около 3%;
- Вероятността от благоприятен изход – „зdrави при изписването“ е в права зависимост от гестационната възраст: нараства от 0% на 23 и 24 г.с. до 97% при децата с гестационна възраст $>$ или $=$ на 34 г.с.

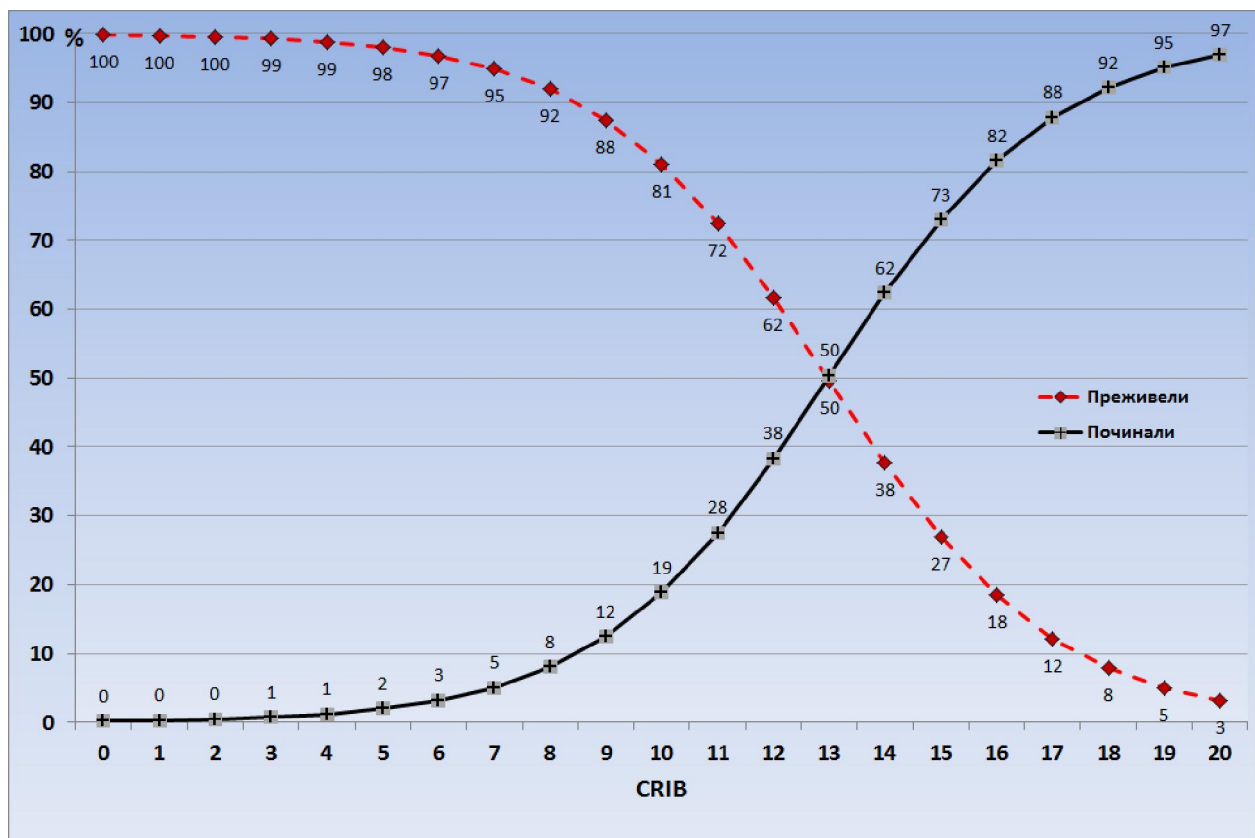


Фигура 11. Прогностични криви на вероятностите за преживяване без и с усложнения в зависимост от гестационната възраст

CRIB скор (Фиг. 12-15)

Вероятността за преживяване или смърт в зависимост от CRIB е представена на **фиг.12**. Вижда се, че:

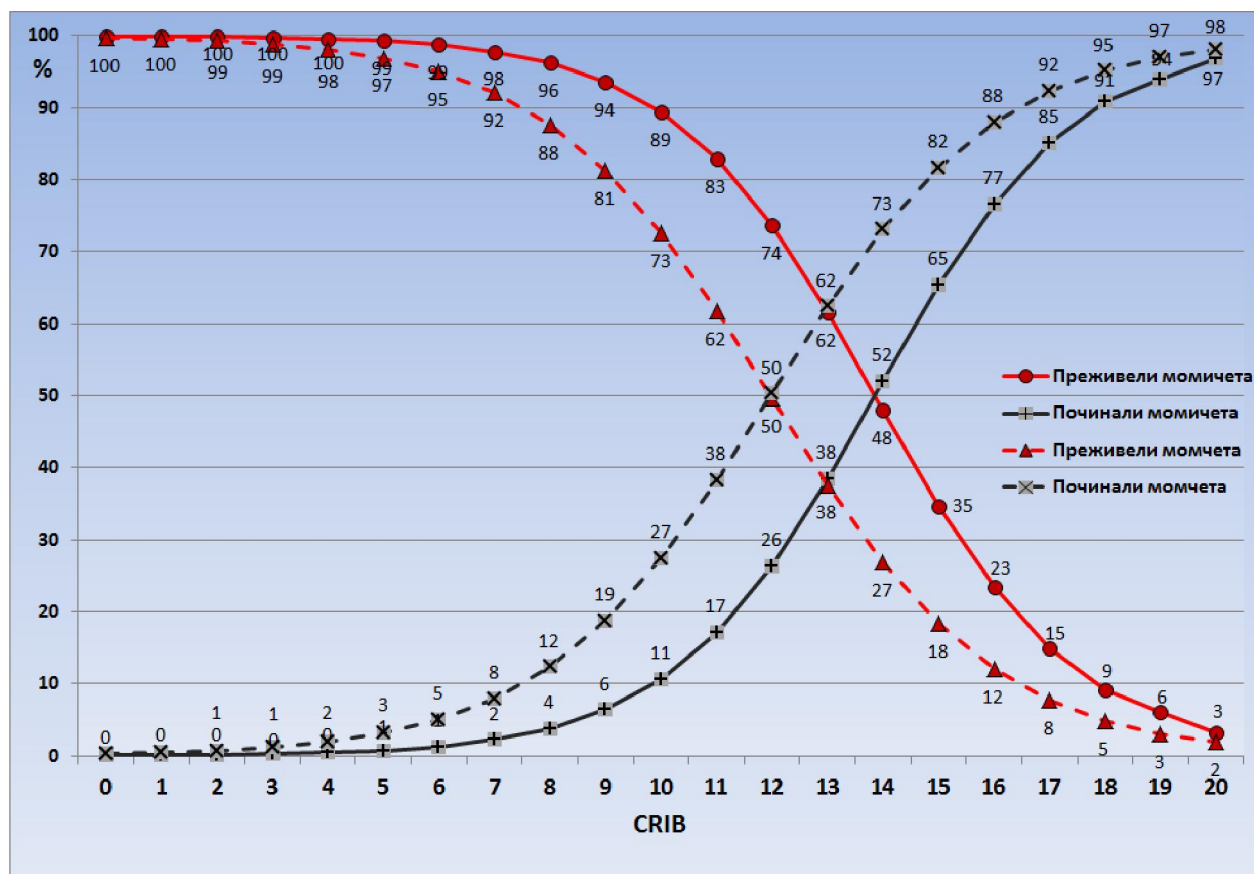
- Вероятността за преживяване е най-висока при ниски стойности на CRIB – до 100% при стойности ≤ 3 , бавно намалява след това, но при CRIB=8 е все още над 90%;
- В интервала на CRIB 9-15 преживяемостта стръмно се понижава от 88 до 27%, а при стойности на индекса >15 постепенно достига минимални стойности – 3%;
- При CRIB=13 шансът за преживяване или смърт по време на болничния престой е еднакъв – 50%.



Фигура 12. Прогностични криви на вероятностите за преживяване или смърт в зависимост от CRIB

Прогностичните криви на **фиг. 13** отчитат влиянието на пола върху вероятността за преживяване или смърт при еднакви стойности на CRIB:

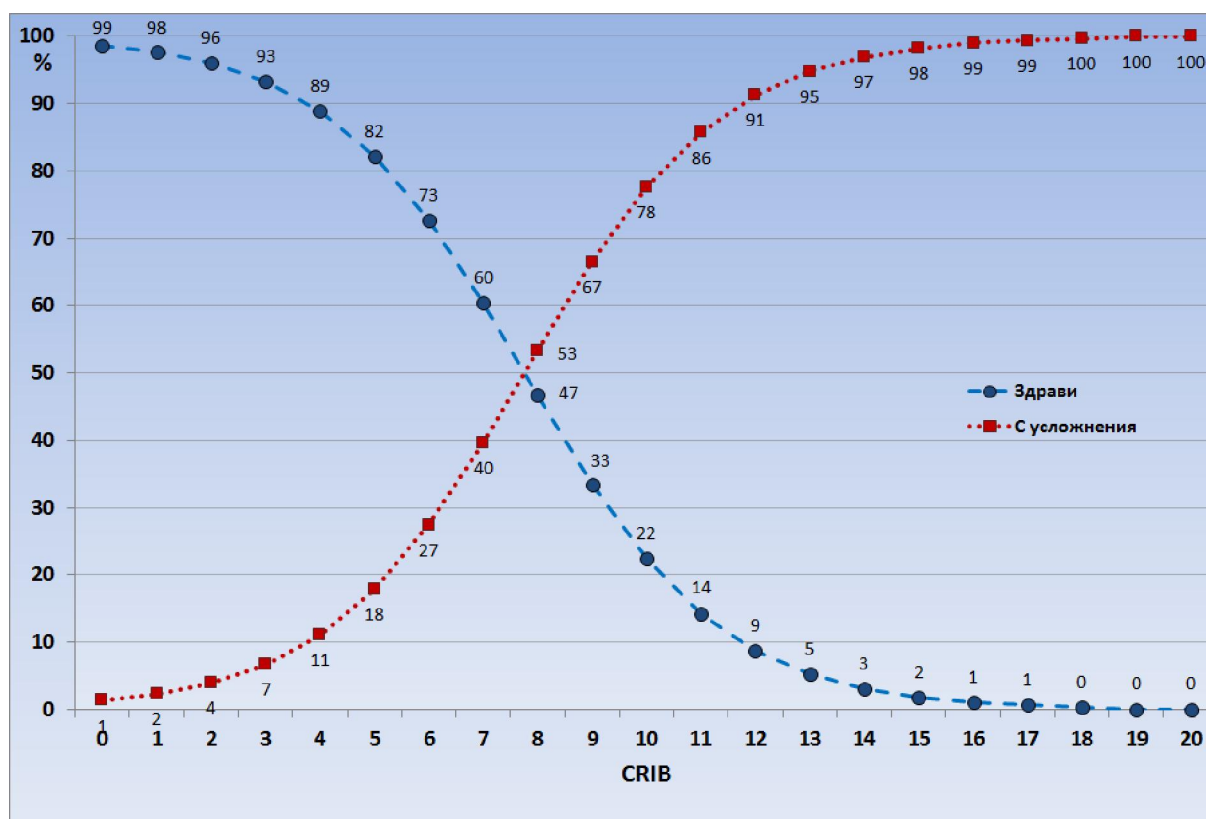
- Като цяло прогнозата за преживяване е по-висока при женския пол;
- Най-силно изразени са тези различия при стойности на CRIB 10-15. Така например вероятността за преживяване при CRIB = 13 при момчетата е 38%, а при момичетата – 62%;
- При ниските и високи стойности на CRIB под 6 и над 17 разликите в прогнозите за смърт или преживяване между момичета и момчета намалява.



Фигура 13. Прогностични криви на вероятностите за преживяване и смърт в зависимост от CRIB и пола

Прогностичните вероятности за изходите изписани „зdrави” или „с усложнения” (като процент от преживелите) са представени на **фиг.14**:

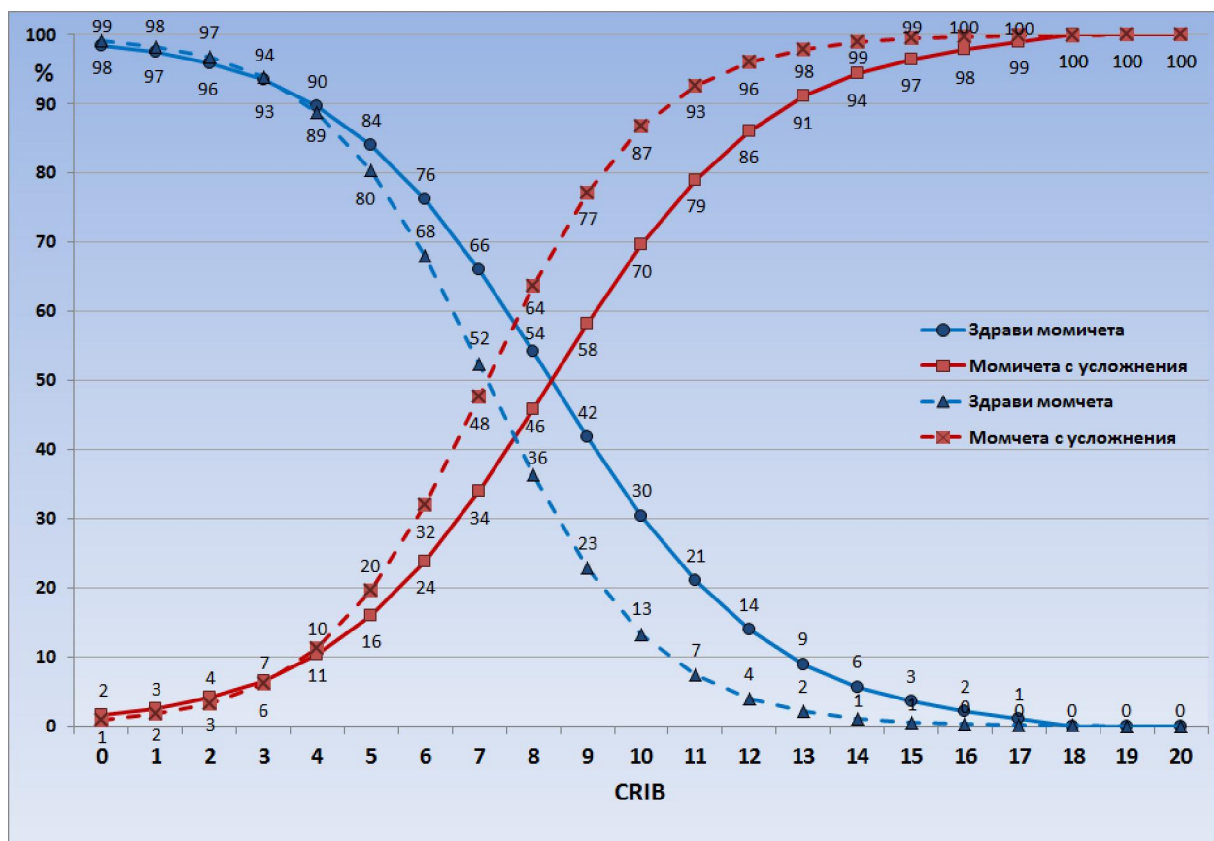
- При стойност на CRIB = 0 вероятността за преживяване без усложнения („зdrави при изписването”) стартира от 99% и намалява бавно до CRIB=3;
- В интервала на CRIB 4-12 вероятността за благоприятен изход намалява стръмно от 89 до 9%;
- При $CRIB \geq 13$ шансът за липса на усложнения при изписването е минимална (под 5%), а при $CRIB > 17$ вероятността от наличие на тежки усложнения до края на болничния престой е 100%.



Фигура 14. Прогностични криви на вероятностите за преживяване без и с усложнения в зависимост от CRIB

Рискът от наличие на усложнения при изписването отново е по-голям при мъжкия пол, което се вижда от прогностичните криви на **фиг. 15:**

- Различията са най-силно изразени при средно високите стойности на CRIB 7-14. Така при CRIB=9 рискът от усложнения при момчетата е 58%, а при момчетата – 77%;
- При много ниските и много високите стойности на CRIB (≤ 4 и ≥ 17) прогностичните криви при преживелите момчета и момичета се припокриват и показват съответно минимален и максимален риск от усложнения и при двата пола.



Фигура 15. Прогностични криви на вероятностите за преживяване без и с усложнения в зависимост от CRIB и пола

Процедурата ROC curve е предназначена за определяне на прагови стойности на количествени признаци, използвани при класификация на дихотомен изход. Поради това, че в настоящото проучване изходите са три класификацията е реализирана за отдифиренциране на всеки един от изходите спрямо останалите два. С нейна помощ са определени праговите стойности на показателите тегло при раждане, гестационна възраст, CRIB, рН и ВЕ от пъпна артерия и APGAR скор на 1 min. След това са изчислени стойностите на критериите за валидизация при съответната група. На табл. 58-61 са представени най-високите резултати – на първите три признака.

Тегло при раждане

От табл. 58 се вижда, че:

- Определените прагови стойности за преживелите и починали дават отлични резултати по отношение на чувствителност и отрицателна предиктивна стойност;
- Значително по-ниски са стойностите на специфичността и положителната предиктивна стойност особено за групата деца „преживели с усложнения”;
- Като комплексна оценка най-добри стойности на критериите за валидизация се получават за групата на здравите при изписването деца.

По аналогичен начин стоят резултатите за **гестационната възраст** (табл. 59).

При комбинирането на **тегло при раждане и гестационната възраст** специфичността и прецизността се повишават, но чувствителността намалява значително (табл. 60).

Най-високи стойности и на петте критерия за валидизация се получават при **CRIB скор** (табл. 61). Обратно на предишните два показателя, най-добра комплексна оценка е налице в групата на децата „преживели с усложнения” (B), следвана от група А - „зdrави”, а с най-ниска прецизност са резултатите в групата на починалите деца (C).

Таблица 58: Прагови стойности и критерии за валидизация на теглото при раждане (Т.р.)

Група	Прагови стойности на Т.р. (g)	Площ под ROC кривата	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
А. Здрави	≥ 1000	0.844	92	58	75	84	78
В. Живи, с усложнения	< 1450	0.691	89	30	32	89	46
С. Починали	< 1200	0.867	90	64	30	97	68

Таблица 59: Прагови стойности и критерии за валидизация на гестационната възраст (г.в.)

Група	Прагови стойности на г.в. (г.с.)	Площ под ROC кривата	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
А. Здрави	> 28	0.852	90	62	77	81	78
В. Живи, с усложнения	< 32	0.733	91	31	33	91	47
С. Починали	≤ 30	0.817	93	45	23	97	52

Таблица 60: Прагови стойности и критерии за валидизация на теглото при раждане (Т.р.) и гестационната възраст

Група	Прагови стойности на Т.р. (g) и г.с.	Площ под ROC кривата	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
А. Здрави	Т.Р. > 1000 и Г.С. > 28	0.848	82	75	82	75	79
В. Живи, с усложнения	Т.Р. < 1450 и Г.С. < 31	0.712	80	57	40	89	63
С. Починали	Т.Р. < 1200 и Г.С. < 30	0.842	80	74	35	95	75

Таблица 61: Прагови стойности и критерии за валидизация на CRIB

Група	Прагови стойности на CRIB	Площ под ROC кривата	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
А. Здрави	≤ 8	0.922	93	71	82	88	84
В. Живи, с усложнения	≥ 5	0.753	93	100	100	95	97
С. Починали	> 8	0.925	90	77	40	98	79

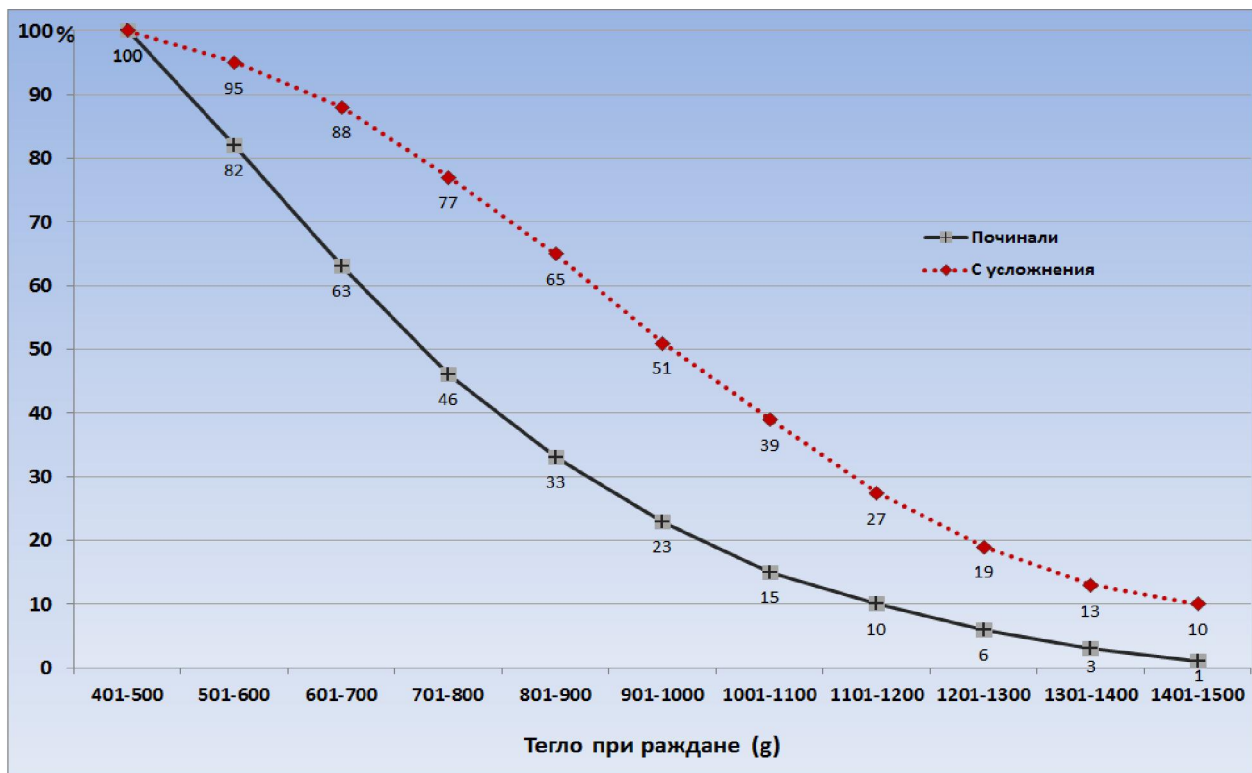
Независимо от сравнително по-ниските стойности на критериите за валидизация, получени в групата на починалите деца (спрямо другите две групи), коефициентът CRIB дава по-добра възможност за отдиференциране и на тази група спрямо тестваните до момента показатели гестационна възраст и тегло при раждане.

Обобщение

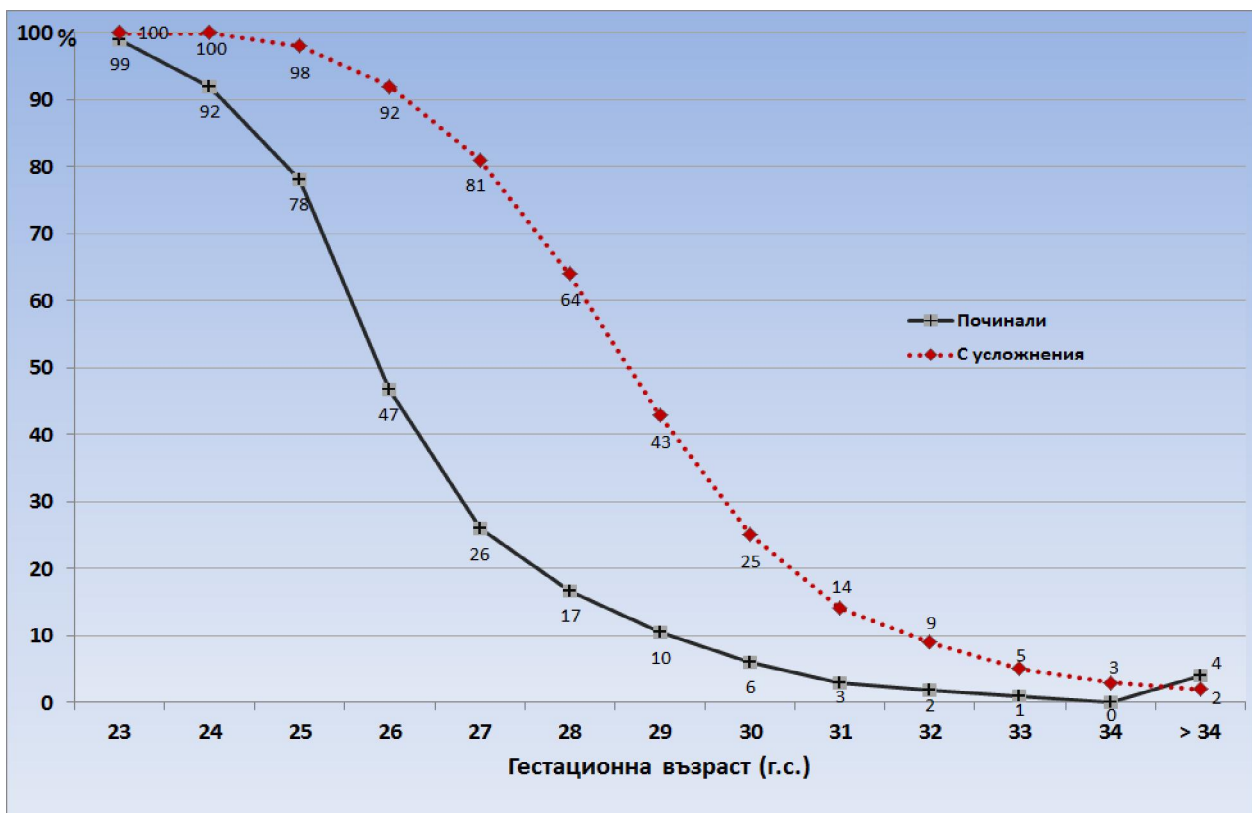
Сравняването на резултатите от двата метода – логистичен регресионен анализ и процедурата ROC curve показва, че:

- Малко по-надеждно е използването на прагови стойности, определени по втория метод, тъй като при тях вероятността за верен отговор е по-голяма;
- Същевременно изчислените вероятности за възникване на разглежданите изходи, получени от регресионния анализ, предоставят възможността за генериране на предиктивни криви позволяващи прогнозирането на евентуалния изход и при междинни стойности на анализирания параметър.

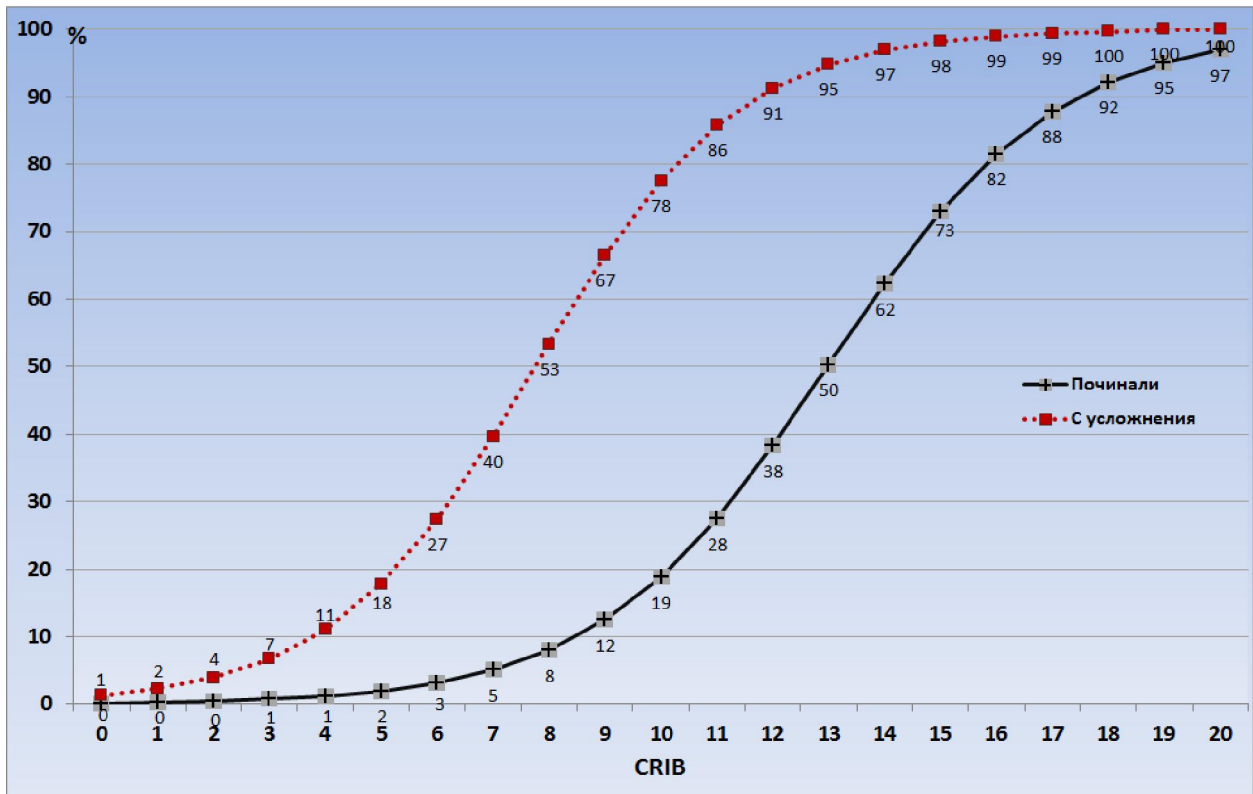
На базата на разработените и валидизирани прогностичните криви за изхода, предлагаме прогностични модели за риска от смърт и усложнения в зависимост от теглото при раждане, гестационната възраст и CRIB (**фигури 16-19**). Поради установените различия в изхода при момичета и момчета, предлагаме прогностичен модел за риска в зависимост от CRIB поотделно за момичета и момчета (**фиг.19**). Тези различия са особено отчетливи по отношение на прогнозата за риска от смърт в диапазон на CRIB 10-15, а за риска от усложнения в диапазона 7-12. При по-ниски и по-високи стойности на CRIB различията в прогнозата за риск от смърт или усложнения при преживелите са по-слабо изразени. При CRIB под 6 и над 15 различията постепенно изчезват - прогнозата и за двата пола е много добра (CRIB<6) или много лоша (CRIB >15).



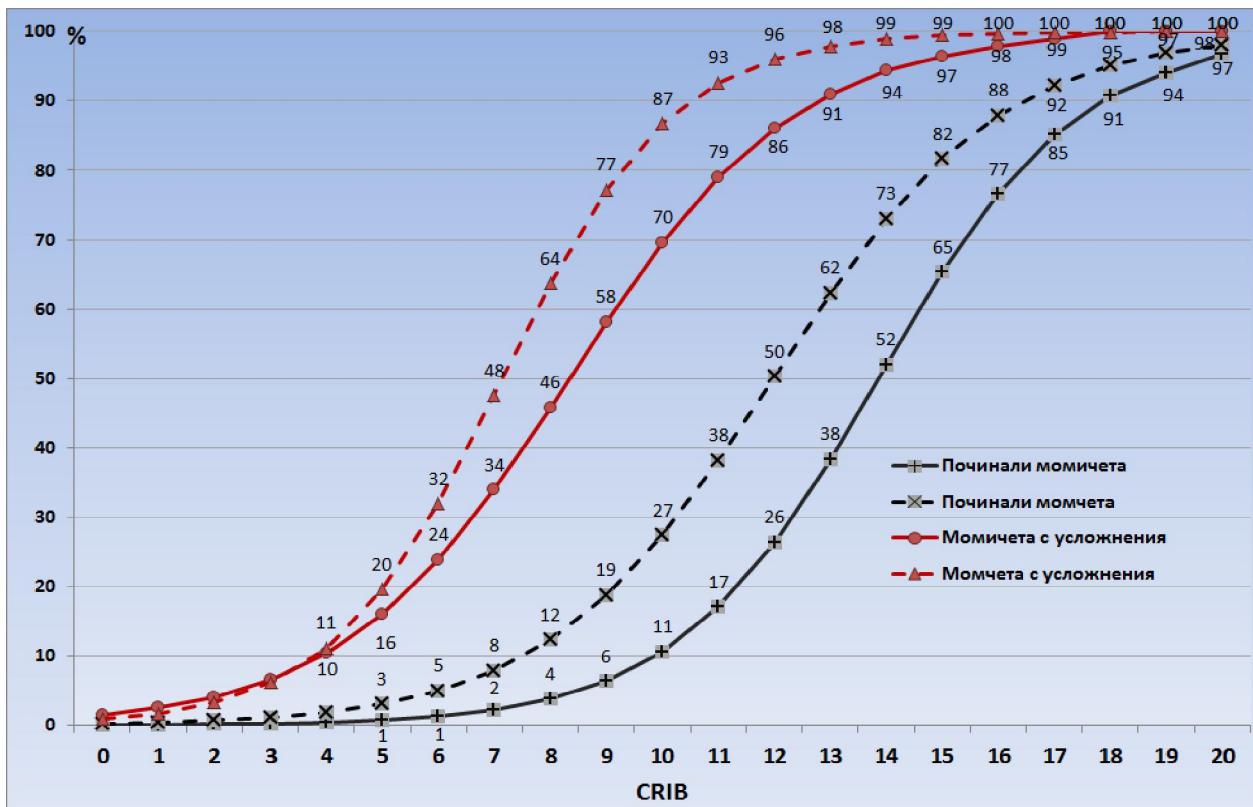
Фигура 16. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от теглото



Фигура 17. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от гестационната възраст



Фигура 18. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от CRIB



Фигура 19. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от CRIB и пола

VI. ИЗВОДИ

1. При новородени с тегло под 1500g теглото при раждане и гестационната възраст са **определящи фактори за изхода** до края на болничния престой:

- С увеличение на теглото и гестационната възраст прогресивно намалява рискът от смърт и/ или преживяване с усложнения - от 100% при тегла по-ниски от 500g, и гестационна възраст по-малка от 25 г.с. до под 2% за най-високия тегловен интервал (1400-1500g) и гестационна възраст над 34 г.с.;
- Увеличението на гестационната възраст с една седмица намалява риска за преживяване с усложнения с 37%, а увеличението на теглото при раждане със 100 грама – с 26%;
- Увеличението на гестационната възраст с една седмица намалява риска за летален изход също с 37%, а увеличението на теглото при раждане със 100 грама – с 48%;
- На базата на специфичните за гестационната възраст смъртност и заболяемост отграничаваме три зони на риска:
 - Зона на **висок риск** - при деца под 700g и под 26 г.с. с висок леталитет и достигаща до 100% тежка заболяемост при преживелите.
 - Зона на умерено висок риск - 700-1000g и 26-28 г.с: рискът от смърт намалява стръмно, но вероятността от преживяване с трайни усложнения все още остава по-висока от тази за преживяване без усложнения.
 - Зона с нисък риск - над 1000g и над 28 г.с: леталитетът е нисък, намалява и рискът за преживяване с усложнения, вероятността за преживяване без усложнения е висока.

2. От факторите, свързани с бременността, акушерското поведение и пола влияние върху изхода оказват:

- Женският пол и завършената пренатална кортикостероидна профилактика на белодробната зрелост значително намалява риска от смърт и преживяване с усложнения;
- Раждането чрез цезарово сечение има известно протективно значение за риска от смърт спрямо вагиналното раждане в седалищно предлежание;
- От заболяванията през бременността прееклампсията има известно протективно влияние върху риска от усложнения, но само ако не се отчита влиянието на гестационната възраст и тегло.

3. От фактори, свързани с началната тежест на състоянието:

- Ниските оценки по Апгар ≤ 3 на 1 min и ≤ 5 на 5 min повишават риска от смърт и усложнения;
- От показателите на АКС, свързани с повишен риск са: ниските стойности на ВЕ от пъпна артерия, задържащи се ниски стойности на рН и ВЕ във времето (2-6, 12-24 ч.);
- До повишен риск от смърт водят високите и прогресивно покачващи се през първия ден стойности на кръвния лактат;
- Състояние след раждането, налагащо интензивна кардио-циркулаторна реанимация в родилна зала, повишава риска от смърт;
- Състояния, налагащи по-голяма по обем и интензивност **начална и продължителна дихателна реанимация**, са свързани с повишен риск от развитие на БПД: децата с БПД са със значително по-голяма честота на интубация и АВ в родилна зала, приложение на Сърфактант и по-голяма продължителност на АВ.

4. CRIB-скорът за оценка на началната тежест на състоянието дава големи възможности от теглото и гестационната възраст за определяне степента на риска - с нарастването му расте рискът от смърт и преживяване с усложнения. В зависимост от CRIB-скора се обособяват четири рискови зони:

- CRIB 0-5 (зона на нисък риск) - ниска честота на усложнения, много нисък леталитет (до 0%);
- CRIB 6-10 - нисък риск от смърт, повишен риск от усложнения;
- CRIB 11-15 - повишен риск от смърт и усложнения, малка вероятност за преживяване без усложнения;
- CRIB над 15 - много висок риск от смърт и преживяване с усложнения - до 100%.

5. Следните фактори, влияят върху риска от усложнения:

- Най-честите **ранни усложнения** - ПАК и белодробен кръвоизлив са зависими от степента на незрялост. Белодробният кръвоизлив повишава риска от смърт, а ПАК - риска от усложнения;
- Основни **рискови фактори за късни усложнения** - БПД, мозъчни увреждания и ROP, са ниските тегло при раждане, гестационна възраст и висок CRIB скор.

6. Създадените **прогностични модели** на базата на фактори като тегло, гестационна възраст, CRIB-скор и пол могат да се използват за оценка на риска от смърт и усложнения още в ранния ход на заболяването, с което се повишава информираността на медицинския екип и родителите.

VII. ПРИНОСИ

С научно-теоретически характер:

1. Проведено е проспективно клинико-епидемиологично проучване, обхващащо 563 недоносени новородени с тегло под 1500g, диагностицирани и лекувани в СБАЛАГ “Майчин дом”, и са анализирани основните демографски и клинични характеристики на изследвания контингент.
2. За първи път в България неонаталните показатели за изхода при новородени VLBW и ELBW се анализират по гестационни седмици и малки теглови интервали (100g).
3. За първи път в България комплексно са разгледани факторите, повлияващи изхода при новородените с тегло под 1500g и е направена е количествена оценка на рисковите и протективни фактори за увреждания и летален изход.

С научно-приложен характер

4. Създаден е входен документ за събиране на информация и създаване на база данни за най-рисковата група недоносени деца – с тегло под 1500g.
5. За първи път в България се въвежда изследването на кръвен лактат от пъпна артерия и в динамика през първите 24 ч. като критерий за оценка на асфиксията и на началната тежест на заболяване.
6. За първи път се въвежда скоринг система за оценка на началната тежест на състоянието – CRIB, и се оценяват фактори, оказващи влияние върху него.
7. Създадени са и са валидизирани прогностични модели за оценка на риска на базата на теглото при раждане, гестационната възраст, CRIB и пола.

VIII. КНИГОПИС

1. Вакрилова Л, Слънчева Б, Емилова З, Яркова Н, Димитров А, Николов А. Проблеми и изход при новородени с екстремно ниско тегло, съответно за гестационната възраст и ниско за гестационната възраст. Акуш и гинекол 1999;38(2): 3-7
2. Вакрилова Л, Емилова З, Слънчева Б, Димитров А, Николов А, Яркова Н. Влияние на начина на родоразрешение върху изхода и прогнозата при новородени с екстремно ниско тегло. Акуш и гинекол 2002;41(2):24-28
3. Вакрилова Л, Калайджиева М, Слънчева Б, Попиванова А, Методиева В, Гарнизов Т. Състояние при раждането, специфика и обем на реанимацията в родилна зала при новородени с много ниско и екстремно ниско тегло при раждането. Акуш и гинекол 2002;41(2):18-23
4. Георгиева Р, Христова Е. Церебрални увреждания при недоносени новородени деца с перинатална асфиксия. Педиатрия 2003;43(2):16-23.
5. Мумджиев Хр, Петкова Л. Асистираната репродукция и новороденото дете. Акуш и гинекол 2009;48(4):34-40
6. Николов А, Димитров А, Л. Вакрилова, Н. Яркова. Кислородна сатурация на плода по време на нормално раждане. Акуш. и гинекол. 2000; 40 (4):3-6.
7. Слънчева Б, Вакрилова Л, Емилова З, Дойчева Е, Топов А. Ретинопатия на недоносеното – честота и рискови фактори. Акуш и гинекол 2002;41(1):10-15
8. Смилов Ив. Проучвания върху промените на АКР и газовия състав на кръвта на плода и майката по време на раждане и в първия час от живота. Кандидатска дисертация, София 1975.
9. Шипковенска Е, Георгиева Л, Генчев Г. Профилактика на заболяванията, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 121-138.
10. Янкова Я, Димитров А. Екстремен прематуритет - медицински и социални проблеми. Акуш и гинекол 2009;48(5):31-36.
11. Aduen J et al. Discordance between increased circulating lactate concentrations and lactic acidosis: results from a large clinical data base. Crit Care Med 1995;23(Suppl):A103.
12. Ahmeti F, Azizi I, Hoxha S, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. Mode of

- delivery and mortality among preterm newborns. *Ginekol Pol.* 2010;81(3):203-7.
13. Alescio T, Cassini A. Induction in vitro of tracheal buds by pulmonary mesenchyme grafted on tracheal epithelium. *J Exp Zool* 1962;160:183
 14. Alexander F, Chiu L, Kroh M, Hammel J, Moore J. Analysis of outcome in 298 extremely low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg.* 2009;44(1):112-7;
 15. Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos EV, Schmidt B; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics.* 2008;121(2):e233-8.
 16. Ambalavanan N, Baibergenova A, Carlo WA, et al. Early prediction of poor outcome in extremely low birth weight infants by classification tree analysis. *J Pediatr* 2006;148(4):438–444.
 17. Ambalavanan N, Carlo WA, Bobashev G, et al. Prediction of death for extremely low birth weight neonates. *Pediatrics.* 2005;116(6):1367-73
 18. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260-7.
 19. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(10):1315-9
 20. Back SA, Volpe JJ. Cellular and molecular pathogenesis of periventricular white matter injury. *MRDD Res Rev* 1997;3:96-107
 21. Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev.* 2009;85(10Suppl):S1-3
 22. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:53-59.
 23. Barton L, Hodgman JE. The contribution of withholding or withdrawing care to newborn mortality. *Pediatrics.* 2005;116(6):1487-1491.
 24. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics.* 2009;123(1):313-8.

25. Baumer JH, Eright D, Mill T. Illness severity measured by CRIB score: a product of changes in perinatal care. *Arch Dis Child* 1997;77:211-5
26. Beeby PJ, Elliott EJ, Henderson-Smart DJ, Rieger ID. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1994;71(2):F93-6.
27. Bega JP, Scopes JW. Serial determination of blood lactate in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1972;47:550-7
28. Beniziri E, Ginouves A, Berra E. The magic of the hypoxia-signaling cascade. *CMLS* 2008;65(7-8):1133-49
29. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics*. 2009;124(3):866-74.
30. Borruto F, Comparetto C, Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: role of fetal lactate. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(1):17-22
31. Borruto F, Comparetto C, Wegher E, Treisser A. Screening of fetal distress by assessment of umbilical cord lactate. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(4):219-22
32. Bottoms SF, Paul RH, Iams JD, et al; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Obstetric determinants of neonatal survival: influence of willingness to perform cesarean delivery on survival of extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(5):960-966.
33. Breugge K, Jelkmann W, Metzen E. Hydroxylation of hypoxia inducible transcription factors and chemical compounds targeting the HIF-alpha hydroxylases. *Curr Med Chem* 2007;14(17):1853-62
34. Bhandari V, Gagnon C, Rosenkrantz T, Hussain N. Pulmonary hemorrhage in neonates of early and late gestation. *J Perinat Med*. 1999;27(5):369-75.
35. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx JL, Kwun RC, Frambach DA. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol*. 1998;22(5):279-83
36. Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen HC. Severe pulmonary hemorrhage in the premature newborn infant: analysis of presurfactant and surfactant eras. *Biol Neonate*. 1999;75(1):18-30.
37. Bühner C, Metze B, Obladen M. CRIB, CRIB-II, birth weight or gestational age to assess mortality risk in very low birth weight infants? *Acta Paediatr*. 2008;97(7):899-903.

38. Burri P. Lung development and pulmonary angiogenesis. In Gaultier CBJ, Post M, eds. Lung development. New York: Oxford University Press;1999
39. Cakmak Celik F, Aygun C, Cetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(4):580-4
40. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Australia* 1951;2:48-50.
41. Carter RL, Behnke M, Ariet M, Dickman H, Resnick MB. An index for early assessment of neonatal survival in low birthweight infants. *Am J Perinatol* 1995;12(6):392-5
42. Cazan-London G, Mozurkewich E, Xu X, Ransom S. Willingness or unwillingness to perform cesarean section for impending preterm delivery at 24 weeks' gestation: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3, pt2):1187-1192.
43. Chamnanvanakij S, Margraf LR, Burns D, Perlman JM. Apoptosis and white matter injury in preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5.
44. Cheung P, Finner N. Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring ECMO. *J Pediatr* 1993;125:763-768
45. Cibils LA, Karrison T, Brown L. Factors influencing neonatal outcomes in the very-low-birth-weight fetus (< 1500 grams) with a breech presentation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(1):35-42.
46. Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:14-19.
47. Costeloe K, Hennessy E, Gibson A, et al. The EPiCure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106:659-71
48. Cross CW. Cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1973;2:954-956.
49. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-479.
50. De Vries LS. Intracranial hemorrhage and vascular lesions. In Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2006;8th edition:924-937

51. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001;62(1):57-63
52. Darlow AD. The limits of perinatal viability: grappling with the “grey zone”. *MJA* 2006;185(9):477-80
53. De Courcy-Wheeler RH, Wolfe CD, Fitzgerald A, Spencer M, Goodman JD, Gamsu HR. Use of the CRIB (clinical risk index for babies) score in prediction of neonatal mortality and morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(1):F32-6.
54. De Felice C, Del Vecchio A, Latini G Evaluating illness severity for very low birth weight infants: CRIB or CRIB-II? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(4):257-60.
55. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Periventricular white matter lesion predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002;52:335-41.
56. Deshpande S, Prat MW. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child* 1997;76:15-20
57. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):184-8.
58. Donohue P, Boss RD, Shepard J. Intervention at the border of viability - Perspective over decade. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(10):902-906
59. Doron MW, Veness-Meehan KA, Margolis LH, Holoman EM, Stiles AD. Delivery room resuscitation decisions for extremely premature infants. *Pediatrics* 1998;102:574-82
60. Doyle LW et al: Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades. *Pediatrics* 2004;113:505
61. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks). *BJOG.* 2006;113 Suppl 3:81-5.
62. Dunin-Wasowicz D et al: Risk factors for cerebral palsy in very low-birthweight infants in the 1980s and 1990s. *J Child Neurol* 2000;15:417
63. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the national institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116(6):1353-1360.
64. El Metally D, Vohr B, Tucher R: Survival and neonatal morbidity at the limits of viability in the med 1990s: 22 to 25 weeks. *J Pediatr* 2000;137: 616-622

65. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 2010 Jul;99(7):978-92.
66. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):147
67. Fanaroff AA. Extremely low birthweight infants - the interplay between outcomes and ethics. *Acta Paediatr.* 2008;97(2):144-5.
68. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, et al. EXPRESS Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301(21):2225–2233.
69. Fenton TR. A new infant growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13
70. Finer N, Hobar J, Joseph H, Carpenter J. Cardiopulmonary resuscitation in the very low birth weight infant: the Vermont Oxford Network experience. *Pediatrics* 1999;104 (3): 428-434
71. Finer NN, Barrington KJ. Decision-making in delivery room resuscitation: a team sport. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):644-5
72. Finer NN, Tarin T, Vaucher YE, Barrington K, Bejar R. Intact survival in extremely low birth weight infants after delivery room resuscitation. *Pediatrics* 1999; 104(4):40
73. Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2000;159(11):870-1.
74. Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(3):359-61
75. Forsblad K, Källén K, Marsál K, Hellström-Westas L. Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational weeks. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):166-71.
76. Fowlie PW, Tarnow-Mordi WO, Gould CR, Sibring D. Predicting outcome in very low birthweight infants using an objective measure of illness severity and cranial ultrasound. *Arch Dis Child* 1998;78:175-8
77. Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD. The Neurovascular Retina in Retinopathy of Prematurity. *Prog Retin Eye Res.* 2009; 28(6):452–482.

78. Gagliardi I, Cavazza A, Battaglioli M, et al, and the NNL study group. Assessing the mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB II, and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:419-22
79. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 1994;94(5):719-23.
80. Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, et al. Influence of acid-base status at birth and Apgar scores on survival in infants. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):175-80
81. Gea Y, Araujo O, Silva LV. Clinical value of lactate measurement and nucleated red blood cell counts in the placental segment of the umbilical vein of premature newborns for diagnosis of hypoxia-ischemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):186-90.
82. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, et al. Retinopathy of prematurity induced blindness: birth weight specific survival and the new epidemic. *Pediatrics*. 1990;86:405-12
83. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: e518-e525.
84. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350:12-14.
85. Gilbert G, Fasher A. Childhood blindness in the context of Vision 2020 - the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79:227-32.
86. Gjerris AC, Staer-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(1):16-20.
87. Goldenberg RL, Huddleston JF, Nelson KG. Apgar scores and umbilical arterial pH in preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149(6):651-4.
88. Gray JE, Richardson DK, McCormic MC, Workman-Daniels K, Goldman DA. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics* 1992;90(4):561-7.
89. Gregorio H, Rojas M, Spilsbury MA, Lozano MJ, Ortega MT et al. Importance of blood gas measurements in perinatal asphyxia and alternatives to restore

- acid base balance status to improve newborn performance. *Am J Biochem&Biotech* 2007;3:131-150
90. Guzzetta F, Schakelford GD, Volpe S, et al. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics* 1986;78:945-1006.
 91. Haddad GG, Fontain JP. Development of the Respiratory system. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. 1996;15ed:1165-1167
 92. Hakansson S, Farooqi A, Holmgren, et al. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants - a population based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004;114:58-64
 93. Hambleton G, Wiggelsworth JS. Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1976;57:651-655.
 94. Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(3):207-12.
 95. Have-Oproec TA. Lung development in the mouse embryo. *Exp Lung Res* 1991;17-111.
 96. Hayes EJ, Paul D, Ness A, Mackley A, Berghella V Very-low-birthweight neonates: do outcomes differ in multiple compared with singleton gestations? *Am J Perinatol*. 2007;24(6):373-6.
 97. Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, et al. The Apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* 1998;101:t-81.
 98. Hibbard JU, Hibbard MC, Whalen MP. Umbilical cord blood gases and mortality and morbidity in the very low birth weight infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(6):1807-12.
 99. Hoehn T, Drabik A, Lehmann C, Christaras A, Stannigel H, Mayatepek E. Correlation between severity of disease and reimbursement of costs in neonatal and paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr*. 2008;97(10):1438-42
 100. Hoepffner W, Rautenbach M. Suggestions for a standard examination program for the maturity diagnosis of newborn infants with low birth weight. *Kinderarzt Prax*. 1972;40(8):357-65.

101. Hoepffner W, Rautenbach M. Value of morphological and neurological findings in the maturity diagnosis of newborn infants with low birth weight. *Kinderarzt Prax.* 1972;40(8):350-7.
102. Horbar J, Badger G, Carpenter J, et al: Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110(1):143-151,
103. Hussain AN, Siddiqui NH, Stocker JT: Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-717.
104. Hussain F, Gilshenan K, Gray PH. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? *J Paediatr Child Health.* 2009;45(5):263-7.
105. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, et al. White matter injury in premature infants: a comparison between serial sonographic and MR findings at term. *Am J Neuroradiol* 2003;24:805-809.
106. Inder TE, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Periventricular white matter lesions at term is followed by reduced cerebral cortical grey matter at term. *Ann Neurol* 1999;46:755-60.
107. International Committee for the Classification of ROP. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999
108. Jacobson LK, Dutton GN. Periventricular leucomalacia: an important cause of visual and ocularmotility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol* 2000;45(1):1-13.
109. James LS, Weissbrot IM, Prince DA, Holaday, DA, Apgar V. The acid-base status of human infant in relation of birth asphyxia and the onset of respiration. *J Pediatr* 1958;52:379-394.
110. Jonas HA, Lumley JM. The effect of mode of delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants born in Victoria, Australia: Caesarean section is associated with increased survival in breech-presenting, but not vertex-presenting, infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11(2):181-99.
111. Jonathan TL, Loren PG, Joseph D. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954; 155: 223-226.
112. Josten BE, Johnson TR, Nelson JP. Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(4 Pt 1):843-8.

113. Kaaresen PI, Døhlen G, Fundingsrud HP, Dahl LB. The use of CRIB (clinical risk index for babies) score in auditing the performance of one neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 1998;87(2):195-200.
114. Kaiser JR, Tilford JM, Simpson PM, et al. Hospital survival of very-low-birth-weight neonates from 1977 to 2000. *J Perinatol.* 2004;24(6):343-350
115. Kim JW, Gao P, Liu YC, Semenza GL, Dang CV. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Mol Cell Biol.* 2007;27(21):7381-93.
116. Kinsella JP, Greenough A, Albam SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-1431
117. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1391-8.
118. Kollée LA, Cuttini M, Delmas D, Papiernik E, et al. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BJOG.* 2009;116(11):1481-91.
119. Kostelanetz AS, Dhanireddy R. Survival of the very low birth weight infants after cardiopulmonary resuscitation in neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2004;24(5):279-83.
120. Kruger K, Hallberg B, Blennow M, Kublickas M, Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1072-8
121. Kruger K, Kublickas M, Westgren M. Lactate in scalp and cord blood from fetuses with ominous fetal heart rate patterns. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):918-22
122. Lupton AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B. Adverse neurodevelopmental outcomes among ELBW infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics* 2005;115:673-80.
123. Larroque B, Breart G, Kaminski M, et al: Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:139-144
124. Lee HC, Gould JB. Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):97-105.

125. Lee HC, Subeh M, Gould JB. Low Apgar score and mortality in extremely preterm neonates born in the United States. *Acta Paediatr.* 2010;99(12):1785-9.
126. Lemons J, Bauer C, Oh W, et al: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Development Neonatal Research Network January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001;107:1-8
127. Levy BT, Dawson JD, Toth PP, Bowdler N. Predictors of neonatal resuscitation, low Apgar scores, and umbilical artery pH among growth-restricted neonates. *Obstet Gynecol* 1998;91(6):909-16
128. Lewis MJ, McKeever PK, Ruddy GN. Patent ductus arteriosus as a natural cause of pulmonary hemorrhage in infants: a medicolegal dilemma. *Am J Forensic Med Pathol.* 2004;25(3):200-4.
129. Lie KK, Grøholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ.* 2010 6;341:c4990.
130. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):e590-5.
131. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999;103(5 Pt 1):961-7
132. Lorenz JM. Ethical dilemmas in the care of the most premature infants: the waters are murcier than ever. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:186-190.
133. Madarek EO, Najati N. The effect of glucocorticoid therapy in preventing early neonatal complications in preterm delivery. *J Perinat Med.* 2003;31(5):441-3.
134. Mahony R, McKeating A, Murphy T, McAuliffe F, O'Herlihy C, Foley M. Appropriate antenatal corticosteroid use in women at risk for preterm birth before 34 weeks of gestation. *BJOG.* 2010;117(8):963-967.
135. Maier RF, Rey M, Mertze BC, Obladen M. Comparisson of mortality risk: a score for very low birth weight infants. *Arc Dis Child* 1997;76:F146-151.
136. Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Predicting neonatal mortality among very preterm infants: a comparison of three versions of the CRIB score. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(1):F9-F13.

137. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(2):F95-8.
138. Markestad T, Kaarensen P, Ronnestad A, et al. Death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:1289-98.
139. Marlow N. Illness severity measures in neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2002;91:367-8
140. McGregor ML, Bremer DL, Cole C, McClead RE, Phelps DL, Fellows RR, Oden N; HOPE-ROP Multicenter Group. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2002;110(3):540-4.
141. Mendes I, Carvalho M, Almeida RT, Moreira ME. Use of technology as an evaluation tool of clinical care in preterm newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5):371-6
142. Mercurio MR. Physicians' refusal to resuscitate at borderline gestational age. *J Perinatol.* 2005;25(11):685-689.
143. Messerschmidt A, Olischar M, Birnbacher R, Weber M, Pollak A, Leitich H. Perinatal outcome of preterm infants <1500 g after IVF pregnancies compared with natural conception. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(3):F225-9.
144. Mills MD. STOP-ROP results suggest selective use of supplemental oxygen for prethreshold ROP. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(8):1121-2.
145. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1998;101:654-57
146. Morse SB, Haywood JL, Goldenberg RL, Bronstein J, Nelson KG, Carlo WA. Estimation of neonatal outcome and perinatal therapy use. *Pediatrics.* 2000;105(5):1046-1050.
147. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001;138:798-803.
148. NEOCOSUR Study group. Very-Low-Birth-Weight Infant Outcomes in 11 South American NICUs. *Journal of Perinatology* 2002; 22:2 – 7

149. Ng YK, Fielder AR, Levene MI, et al. Are severe acute retinopathy of prematurity and severe periventricular leucomalacia both ischaemic insults. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:111-14
150. Nielsen J et al. Lactate and pyruvate concentrations in capillary blood from newborns. *Acta Paediatr Scand* 1994; 83:920-3
151. Nordström L. Lactate measurements in scalp and cord arterial blood. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001;13(2):141-5.
152. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J med* 1967;276:357-368
153. Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, et al. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate pharmacology, mechanisms and prevention. *J Neurosci* 1993;13:1331-1453.
154. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1991;98:1628-40
155. Papageorgiou A, Pelousa E, Kovacs L. The Extremely Low-Birth-Weight Infant. In *Avery's Neonatology*, 6th Edition 2005; Lippincott Williams & Wilkins: 459-484
156. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, Blondel B, Künzel W, Cuttini M, Weber T, Petrou S, Gortner L, Kollée L, Draper ES; MOSAIC Group. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod.* 2010 Apr;25(4):1035-43.
157. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500g. *J Pediatr* 1978;92(4):529-534.
158. Pappin A, Shenker N, Hack M, Redline RW. Extensive intraalveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatr.* 1994;124(4):621-6.
159. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordy WO. CRIB-II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003; 361:1789-91.
160. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG. Grades I-II IVH in ELBW infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-73.
161. Paul DA, Leef KH, Locke GL, et al. Increasing illness severity in very low birth weight infants over a 9-year period. *BMC Pediatrics* 2006;6:2-9

162. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:331–371.
163. Perl AK, Whitset JA. Molecular mechanisms controlling lung morphogenesis. *Clin Genet* 1999;56-114
164. Perlman J. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant. In *Neurology: Neonatology questions and controversies*. Saunders-Elsevier. 2008: 27-45
165. Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leucomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-827.
166. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol*.1997;17:29–33
167. Perlman JM., Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L et al. Special Report—Neonatal Resuscitation 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations *Pediatrics* 2010;126(5):e1319-40
168. Peters KL, Rosychuk RJ, Hendson L, et al. Improvement of short- and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP trial. *Pediatrics*. 2009;124(4):1009-20
169. Piecuch RE et al: Infants with birth weight 1000-1500 grams born in three time periods: Has outcome changed over time? *Clin Pediatr* 1998;37:537
170. Pinheiro JM. The Apgar cycle: a new view of a familiar scoring system. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F70-2.
171. Pollack MM, Koch MA, Bartel DA, et al. A comparison of neonatal mortality risk prediction model in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000;105(5):1051-7
172. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, et al. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:473-77
173. Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chinese Medical Journal* 2010;123(20):2929-2937
174. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr*. 1993t;123(4):603-10.

175. Ramin SM, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Burris J, Little BB. Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstet Gynecol.* 1989;74(2):256-8
176. Rawlings G et al: Changing prognosis for infants of very-low-birthweight. *Lancet* 1971;1:516
177. Repka MX, Hardy RG, Pphelps DL, Gail Summers C. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:618-620.
178. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, et al. SNAP-II and SNAP PE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138:92-100.
179. Richardson DK, Grey JE, McCormick MC, et al. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91:617-22
180. Richardson DK, Phibbs CS, Grey JE, et al. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics* 1993;342:193-8.
181. Richardson DK, Shah BL, Frantz ID 3rd, Bednarek F, Rubin LP, McCormick MC. Perinatal risk and severity of illness in newborns at 6 neonatal intensive care units. *Am J Public Health.* 1999;89(4):511-6.
182. Richardson DK, Tarnow-Mordi WO, Escobar GJ. Neonatal risk scoring systems. Can they predict mortality and morbidity? *Clin Perinatol* 1998;25:193-8
183. Rijken M, Gerlinde M, Stoelhorst S, et al. Mortality and neurologic, mental, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow up project on prematurity. *Pediatrics* 2003;112:351-8.
184. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, Reichman B. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):21-8.
185. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A, Reichman B; Israel Neonatal Network. The relationship between delivery mode and mortality in VLBW singleton vertex-presenting infants. *BJOG.* 2004;111(12):1365-71.
186. Roger B, Msall M, Owens T, et al. Cystic periventricular leucomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1994;125:51-58.
187. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(8):933-5

188. Rutter M, Post M. Molecular basis for normal and abnormal lung development. In Bancalari E, Polin RA. The newborn lung. Saunders Elsevier, 2008:3-8.
189. Schimmel MS, Hammerman C, Lusky A, Reichman B. Very low-birth-weight-infants conceived by in vitro fertilization are not at higher risk for mortality and morbidity: a population-based study. *Fertil Steril*. 2006;85(4):907-12.
190. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA*. 2003;289(9):1124-9
191. Schmitz T, Carnavalet Cde C, Azria E, Lopez E, Cabrol D, Goffinet F. Neonatal outcomes of twin pregnancy according to the planned mode of delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):695-703
192. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)* 2004;19:178-82
193. Seneviratne HR, Kroelinger C, Paul DA. Increased cesarean section rate over time (1994-2006) in Delaware is not associated with improved outcomes in very low birth weight infants. *Del Med J*. 2010;82(5):173-8.
194. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PA, Hakansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 1: maternal and obstetric factors. *Acta Paediatr*. 2004;93(7):945-53.
195. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PA, Hakansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 3: neonatal morbidity. *Acta Paediatr*. 2004;93(8):1090-7.
196. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PA, Håkansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 2: infant survival. *Acta Paediatr*. 2004;93(8):1081-9
197. Shah PS. Extensive cardiopulmonary resuscitation for VLBW and ELBW infants: a systematic review and metaanalyses. *J Perinatol* 2009;29:655-661.
198. Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate level as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol* 2004;24:16-20

199. Shankaran S, Bauer CR, Bain R et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:491-497.
200. Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, et al. Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age \leq 24 weeks, birth weight \leq 750 g, and 1-minute Apgar \leq 3. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1084-91
201. Shannon JM. Induction of alveolar type II cell differentiation in fetal tracheal epithelium by grafted distal lung mesenchyme. *Dev Biol* 1994;166-600.
202. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2003;45(3):255-62
203. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003;112(5):e359.
204. Singer L, Yamashita T, Lilien L, et al. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100(6):987-993.
205. Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor. *Br J Haematol* 2009;141(3):325-34
206. Sosenco I, Bancalari E. The new developments in the presentation, pathogenesis, epidemiology and prevention of BPD. In Bancalari E, Polin RA. *The newborn lung.* Saunders Elsevier 2008; 187
207. Stark CF, Gibbs RS, Freedmann WL. Comparison of umbilical arterial pH and 5-minute Apgar score in the low-birth-weight and very-low-birth-weight infant. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):818-23.
208. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J Aapos* 1999;3:26-32.
209. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Donovan EF, Wright LL, Lemons JA, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA. **Sex differences** in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(3):F182-5.
210. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age $<$ 32 weeks): the Project On Preterm and Small for

- Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics*. 2005;115(2):396-405
211. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
 212. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics*. 2010;126(2):291-7.
 213. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday H. European consensus Guidelines on the management of Neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology* 2010; 97:402-417
 214. Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leucomalacia. *Arch Neurol* 1978;35:11-16.
 215. Tarnow-Mordi WO, Cooke RWI, Piry G, Ogston S. The CRIB score. *Lancet* 1993;342:612-13.
 216. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4
 217. The International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on Science With Treatment Recommendations for Pediatric and Neonatal Patients: Neonatal Resuscitation. *Pediatrics* 2006;117:e978-e988
 218. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342(8865):193-8.
 219. Topp M, Langhoff-Roos J, Uldall P. Preterm birth and cerebral palsy. Predictive value of pregnancy complications, mode of delivery, and Apgar scores. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:843-8.
 220. Tyson JE, Stoll BJ. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants. *Clin Perinatol* 2003;30:363-387.
 221. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, et al. Increased survival of low prematurity: impact of the incidence of ROP. *Pediatrics* 1989;84:442-445
 222. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(6):358-66.

223. Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Sep;189(3):803-7. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):546.
224. Vohr BR, Wright LL, PooleWK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants <32weeks of gestation between 1993-1998. *Pediatrics* 2005;116:635:643
225. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110–124.
226. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage& Germinal matrix hemorrhage of preterm infants. *Neurology of the newborn*, 2001;Philadelphia, WB Saunders: 428-496.
227. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006; 117;S52-S56
228. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114(5):1305–1311.
229. Washburn LK, Dillard RG, Goldstein DJ, et al: Survival and developmental impairment in extremely low gestational age newborns born 1980-2000. *Pediatr Res* 2002;51: 288
230. Watts JL, Saigal S. Outcome of extremely prematurity: as information increases so do the dilemmas. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:221-225
231. Watts P, Adams GG, Thomas RM, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(6):596-9
232. Wessels NK. Mammalian lung development: interactions in formation and morphogenesis of tracheal buds. *J Exp Zool* 1970;175-455.
233. Westgren M, Kruger K, Ek S, Grunevald C, Kublickas M, Naka K, Wolff K, Persson B. Lactate compared with pH analysis at fetal scalp blood sampling: a prospective randomised study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(1):29-33
234. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:78-82.
235. WHO. Neonatal and perinatal mortality. Country regional and global estimates. Report 2006

236. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Aberg A, Olofsson P. Lactate concentration in umbilical cord blood is gestational age-dependent: a population-based study of 17867 newborns. *BJOG*. 2008;115(6):704-9.
237. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(10):1263-9
238. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005;115(4):997-1003
239. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al: Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000;343: 378-384
240. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin PC, et al. Neonatal MRI to predict neurodevelopment outcome in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355:685-694
241. Yu VY, Loke HL, Szymonowicz W. Outcome of singleton infants delivered vaginally or by caesarean section at 23 to 28 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1987;27(3):196-200.
242. Zarbdo MS et Procianoy RS. Comparison between different mortality risk skores in a neonatal intensive care. *Rev Saude Publica* 2003;37(5)
243. Zeitlin J, Ancel PY, Delmas D, Bréart G, Papiernik E; EPIPAGE and MOSAIC Ile-de-France Groups. Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(3):F188-93.
244. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, et al; MOSAIC research group. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008;121(4):e936-44.
245. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al; MOSAIC Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010;157(5):733-9.
246. Zupancic JA, Richardson DK, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Escobar GJ; Vermont Oxford Network SNAP Pilot Project Participants. Revalidation of the Score for Neonatal Acute Physiology in the Vermont Oxford Network. *Pediatrics*. 2007;119(1):e156-63.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1:

КРИТЕРИИ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ НОВОРОДЕНИ С Т. ПОД 1500 G

Бебе №..... ; ИЗ Дата на раждане.....

Патология през бременността:

Начин на раждане: ; пол; Близнак I, II,.....; КС профилактика

Тегло g; Гест. седмици: хронологично г.с; морфологичног.с.

Апгар 1/5мин/...../..... Реанимация в РЗ: аспирация ...

Обдишване ... / интубация+АВ ... / алкализация... / Адреналин / сърд.масаж

Ретардация.....; % по кривите за ИУ растеж

	pH	BE	Sat O ₂	Лактат (mmol/l)	CRIB
Пъпна арт.(или до 1 ч.)					
2 ^{-н} - 6 ^{-н} ч. от ражд.					
12 ^{-н} - 24 ^{-н} от ражд.					

CRIB - Clinical Risk Index for Babies		
Фактор		Оценка
Тегло при Раждането (g)	> 1350	0
	851 – 1350	1
	701 – 850	4
	≤ 700	7
Гестационни седмици	> 24	0
	≤ 24	1
Вродени малформации (Изкл: несъвместими с живота аномалии)	Няма	0
	Спешно лечение не	1
	Спешно лечение да	3
Минимален BE до 12ч (mmol/l)	> -7.0	0
	-7.0 до -9.9	1
	-10.0 до -14.9	2
	≤ -15.0	3
Минимален FiO ₂ до 12ч.	≤ 0.40	0
	0.41 – 0.60	2
	0.61 – 0.90	3
	0.91 – 1.0	4
Максимален FiO ₂ до 12ч.	≤ 0.40	0
	0.41 – 0.80	1
	0.81 – 0.90	3
	0.91 – 1.0	5
Общ SKOP		

В ИО: Престой: дни

Сърфактант.... ; Продължителност на АВ (вс.дни) ; HFOVдни;

O₂ (дни) ... ; на 28 ден ; на 36 г.с. (%); Хемотрансфузии (брой през I месец)

Изход: здрав (без усложнения).... / с хрон.усложн*... / Ex.letalis

Пневмоторакс, Б.др.кр; ПАК	БПД (степен) O ₂ на 36 г.с.	ЦНС: ИВК III-IV; ПВЛ; Хидроцеф.	РОР (степен)	Друго

Основни диагнози: