



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
Ръководител: проф. д-р Ангел Димитров, дмн

Д-р ЛИЛИЯ ГЕОРГИЕВА ВАКРИЛОВА

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

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”

Област на висше образование: здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина, шифър 7.1.

Научна специалност: Микропедиатрия / Неонатология (03.01.51)

Научен ръководител: доц. д-р Боряна Слънчева, дм

София, 2011 г.

Дисертационният труд съдържа 166 страници, 61 таблици, 19 фигури и едно приложение. Цитирани са 246 литературни източника, от които 10 на кирилица и 236 на латиница.

Изследванията са извършени в Катедра по „Акушерство и гинекология” на Медицински факултет, МУ – София, където докторантът работи като главен асистент. Във връзка с дисертационния труд са направени три публикации и три научни съобщения.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Катедрения съвет на Катедра по акушерство и гинекология към Медицински факултет на МУ – София, протокол № 2/ 31.03.2011г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на:

16.09.2011 г. от 13.30 часа

в аудиторията на Катедра по акушерство и гинекология, София, ул. „Здраве” 2, СБАЛАГ «Майчин дом», ет. 2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София, и въз основа на Заповед № Р.585/24.06.2011 г. на ректора на МУ – София, пред **научно жури в състав:**

Председател:

1. Проф. д-р Емилия Христова, дмн – от академичния състав на МУ - София, **рецензент**

Членове:

2. Доц. д-р Боряна Слънчева, дм – **научен ръководител**, от академичния състав на МУ - София
3. Доц. д-р Мая Кръстева, дм – външен член за МУ-София, от МУ -Пловдив
4. Доц. д-р Христо Мумджиев, дм – външен член за МУ - София, от МБАЛ «Проф. Ст. Киркович» - Стара Загора, **рецензент**
5. Доц. д-р Владимир Пилософ, дм – външен член за МУ - София, от НКБ - София

Материалите по защитата са на разположение в Секретариата на Катедрата по акушерство и гинекология, СБАЛАГ «Майчин дом», София, ул. «Здраве» 2, ет. 1, и са публикувани на интернет страницата на МУ – София, www.mu-sofia.bg.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

AB	Апаратна вентилация
AKC	Алкално киселинен статус
ATФ	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 (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

Постиженията на перинаталната медицина през последните десетилетия са свързани с усъвършенстване на пренаталната диагностика и лечение, рутинно приложение на пренатални кортикостероиди за профилактика на белодробната зрелост и на сурфактант след раждането при незрели деца, използване на нови методи на апаратна вентилация, интензивна терапия и мониториране. Това доведе до съществено подобряване в неонаталната преживяемост и прогноза при рискови групи новородени и в частност при децата с тегло под 1500g. Гестационната възраст, приемана за граница на жизнеспособност, се снижава прогресивно от 28 г.с. до 26 г.с., 24г.с. и 22г.с. а теглото при раждане – от 1000g до и под 500g. Отглеждането на недоносени деца, родени в екстремно ниски срокове на бременността, обаче, е свързано със значителна честота на тежки нарушения във физическото и невро-психическо развитие. В резултат се увеличава пропорционално абсолютният брой както на здравите, така и на децата с трайни увреждания, които 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. Пораждат се редица морално-етични въпроси относно обема и интензивността на акушерските и неонатални грижи при деца с много висок риск от смърт или трайни увреждания, които в последните години си дискутират активно.

Същевременно от втората половина на 90-те години в редица развити страни се установява стационаране на неонаталните показатели при недоносени. Те се изразяват в: липса на по-нататъшно понижаване на неонаталната смъртност и заболяемост, трайно висока смъртност при децата, родени в граничната зона на жизнеспособност - 22-24г.с, непроменена честота на т.нар. «голяма неонатална заболяемост» - бронхо-пулмонална дисплазия, тежки мозъчни увреждания, свързани със значителен неврологичен дефицит, и тежка ретинопатия на недоносеното, която остава водеща причина за слепота в детска възраст. Като вероятни причини се обсъждат: «изместване» на феталната смъртност към неонаталната поради активно поведение при фетуси, които в по-ранни периоди се определяха като нежизнеспособни; достигне на лимита за отглеждане на недоносени деца при съвременните възможности на перинаталната медицина. Установява се и повишена изходна тежест на състоянието в сравнение с предходни периоди от време. В тази връзка от началото на 90-те години се разработват скоринг системи за оценка на началната тежест на заболяване, подобни на тези при възрастни. Най-широко приложение намират системите от групата SNAP/ SNAPPE I, II (Scores for Neonatal Acute Physiology, PE – Perinatal Extension) и CRIB I, II, III (Clinical Risk Index for Babies). Те дават по-точна оценка на риска и прогнозата в сравнение с гестационната възраст и тегло, подобряват информираността на лекари и родители още в ранния ход на заболяване и са обективна основа за сравнение на резултати в лонгитудинални проучвания и между отделните неонатални центрове.

У нас от 2009г. и 2010г. са в сила новите стандарти по Акушерство и гинекология, съответно по Неонатология, с променените критерии за живородено дете и потенциална жизнеспособност, което неминуемо ще доведе до увеличение както на неонаталната, така и на перинаталната смъртност и заболяемост. Това прави изключително актуален проблема за оценка на началната тежест на състоянието, риска и прогнозата при новородени и дава основание за разработване на настоящия дисертационен труд.

II. 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 върху изхода на следните показатели за тежестта на състоянието след раждането:
 - 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, 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.

III. 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 абортран 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), тежки мозъчни увреждания – Интравентрикуларни кръвоизливи (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

A. 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 Hoerffner-Rautenbach 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, 2003 (по Babson and Benda). 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 (**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** е използвана новата, приета с консенсус дефиниция [Ehrenkranz et al, 2005]: кислородозависимост на 28 дни. Степента на тежест се определя според кислородните нужди на 36 г.с. като: лека - без нужда от допълнителен O₂, средно тежка - при нужда от допълнителен O₂<30% и тежка - при нужда от O₂ $\geq 30\%$ и/или вентилаторно подпомагане. Данни са налице при всички деца, преживели 28 дни.
- **Мозъчните увреждания** се диагностицират чрез трансфонтанелна бидимензионална ултрасонография (ехография) с използване на секторен трансдюсер с честота 7,5-МНz 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. 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. 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 МУ, 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:

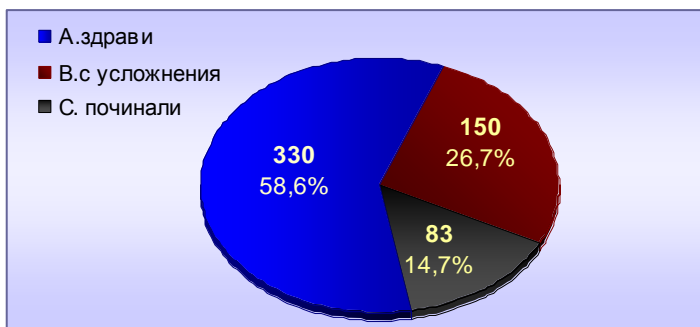
- с тегло $\leq 1000g$ (ELBW) - **173** деца
- с тегло $> 1000g$ (VLBW) - **390** деца

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 заболеваемост към момента на изписването - 58,6% от всички;

Група В. "С усложнения" - **150** деца, преживели до изписването с тежка заболеваемост - 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.

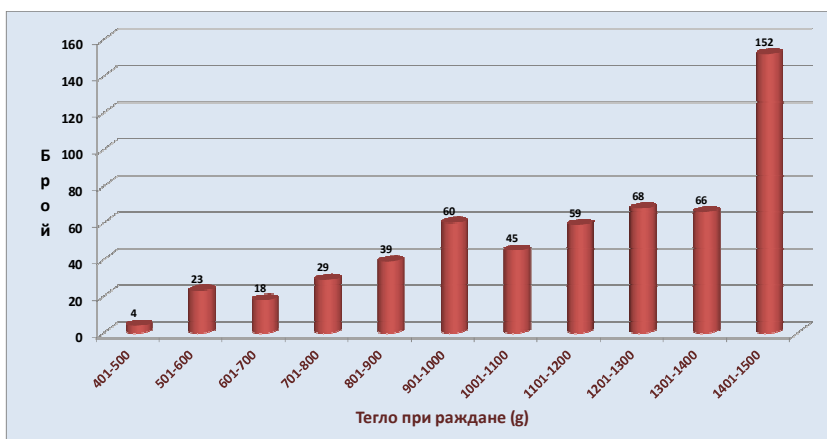


Фигура 1. Процентно разпределение на новородените по групи

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	49,9% (281)	
ИУР: ≤ 10%	39,25% (221)	2,06
≤ 3%	19,36% (109)	1,67
IVF (бременност ин витро)	21,14% (119)	1,72
Дете от 1-плодна бременност	59,68% (336)	2,07
2-плодна бременност	29,48% (166)	1,92
3-плодна бременност	10,83% (61)	1,31
Пренатална КС профилактика		
- няма	33,04% (186)	1,98
- незавършена	17,58% (99)	1,60
- завършена	49,38% (278)	2,11
Начин на раждане:		
- цезарово сечение	63,23% (356)	2,03
- вагинално главично	32,33% (182)	1,97
- вагинално седалищно	3,73% (21)	0,8
- вакуум/форцепс	0,71% (4)	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 % и брой (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%. По данни на други автори при новородените с VLBW честотата на децата с ИУР (≤10 перцентил) е доста по-ниска: Horbar et al, 2002 - 21%, Lemons et al, 2001 - 22%, Bartels et al. 2005 - от 22,7% до 27,4%. Ние установяваме почти два пъти по-висок процент, както и значителна честота на деца с тежка ретардация (под 3 перцентил) - 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, 2005 съобщават 14% честота на асистираната репродукция при новородени с гестационна възраст под 32г.с. 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, че около 40% от децата са от **многоплодна бременност** - 29% от двуплодна и 11% от триплодна. За сравнение Horbar et al. 2002 съобщават за 21-27% на децата от многоплодна бременност при новородените с тегло под 1500g, Lemons et al., 2001 - 22%. Увеличението на многоплодните бременности е повсеместно в страните, в които широко са прилагат методи за асистирана репродукция. В нашето проучване тази честота е почти 2 пъти по-висока. Обяснението е в концентрацията на рисковите раждания и на многоплодните бременности в нисък срок след IVF в нашия перинатален център.

Аntenатална 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 е един от основните фактори за подобрене на преживяемостта при VLBW новородени през 90-те години. По данни на други автори при VLBW новородени този процент е 64% - 71% [Horbar et al. 2002, Lemons et al. 2001]. Stoll et al. 2010 съобщават, че в центровете на NRN за периода 2003-2007г. КС са прилагани при 80% от ELBW новородени. Ние анализирахме 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 - под 4%, по вагинален път седалищно и под 1% (само 4) чрез приложение на Вакуум / Форцепс. Цезаровото сечение се налага като част от активното акушерско поведение при прематурно раждане, поради което честотата му при раждане в нисък срок на бременността е висока и варира между 40% [Stoelhorst, 2005] и 61% [Horbar 2002].

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. Данните в **табл. 2** показват средна продължителност на престоя при нашите пациенти 38,5 дни с много широки отклонения. Налице е сигнификантна разлика между групите. Най-малък е средният престой на починалите деца – 13 дни (от 0,10 до 119 дни) поради ранната неонатална смърт при много от тях. Децата с усложнения имат почти два пъти по-дълъг среден престой (65дни) в сравнение със здравите (33 дни). Този факт е от значение при калкулиране на разходите за лечението като се има в 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 ($p < 0.001$)

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	

В табл. 3 са представени заболяванията и усложненията по време на бременността. Най-честото усложнение е прееклампсията (14%), следвана от свързаните с кървене група заболявания - Abruptio placentae, Placenta praevia - 6%. Прееклампсията се комбинира често с други заболявания – диабет, хипо/хипертиреоза, Abruptio placentae, Placenta praevia и др, така че общата ѝ честотата става 17%.

2. ВЛИЯНИЕ НА ТЕГЛОТО И ГЕСТАЦИОННАТА ВЪЗРАСТ ВЪРХУ ИЗХОДА

Теглото и гестационната възраст са определящи фактори за изхода при новородените с VLBW.

Приложеният статистически анализ (табл. 4) 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. 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 ($p < 0.001$)

Статистически достоверна разлика се наблюдава и при съпоставяне на средните гестационни възрасти в различните групи (табл. 5) - здравите имат средна гестационна възраст 31 г.с, децата с усложнения – 28,4 г.с, а починалите – 27,3 г.с. ($p < 0,001$ между групите).

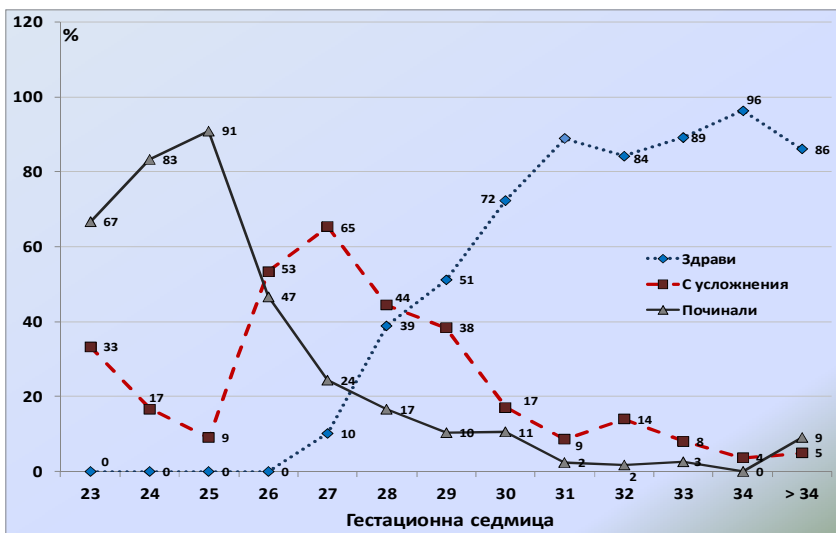
Таблица 5. Сравнителен анализ на гестационната възраст (г.с.)

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

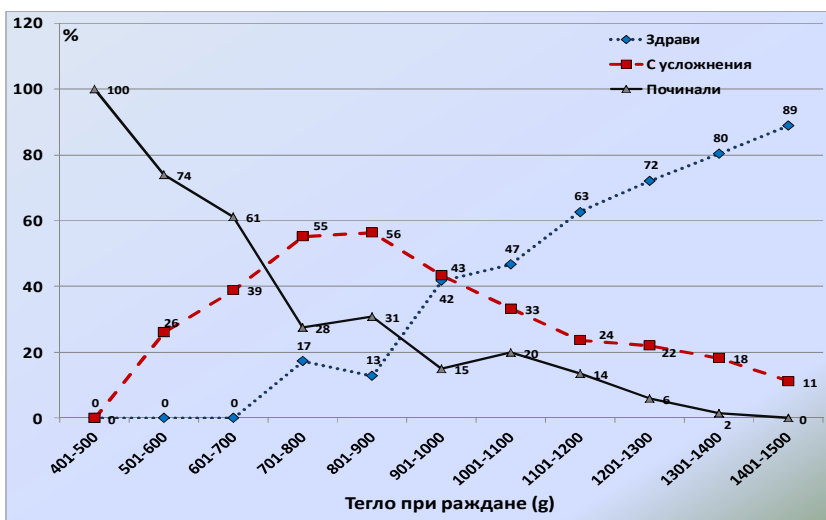
* различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ($p < 0.001$)

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

- Общи 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.



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 гестационната възраст (**фиг. 4**): До 26 г.с. 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 тях са без усложнения.
- За теглото при раждане (**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. Причина за това е повлияването на изхода от наличието на голям процент деца с ИУР. Ето защо при децата с г.в.>34г.с. (те са с 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. Подобна зависимост установяват също Bartels et al, 2005 и Zeitlin et al. - MOZAIK Res. Group, 2010 в две големи популационни проучвания за изхода и проблемите на новородени деца с много ниска гестационна възраст и ИУР.

За да се отчете взаимното влияние на факторите тегло при раждане и гестационна възраст те са поставени заедно в мултиномиално логистично регресионно уравнение. Конкретните резултати са представени в **табл. 6**:

Таблица 6. 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

Установяваме, че и двата фактора имат протективен характер:

- Увеличението на теглото при раждане със 100 g намалява риска за усложнение на 0,74 (с 26%), а този за летален изход на 0,52 (с 48%) спрямо предходния тегловен интервал;

- Увеличението на гестационната възраст с една седмица намалява риска (шанса) за усложнения или летален изход на 0,63 или с 37% спрямо предходната г.с
- Получените отношения на рисковете имат висока статистическа значимост.

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 държави на Европейската общност, САЩ, Канада, Австралия съществуват национални регистри с база данни за новородените (Neonatal Research Database), въз основа на които се прави анализ на неонаталните показатели, което 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 "степен 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 да се анализират факторите, повлияващи изхода при новородени с тегло под 1500g 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 и можем да отграничим три рискови зони:

1. Зона на **висок риск** – деца с тегло под 700g и възраст 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. Много активна дискусия се води за поведението при новородените в 22-25 г.с, т.нар. «сива зона», или зона на границата на жизнеспособността. 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 [Stoll, 2010]. 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. Редица популационни проучвания [Eripage на Lagoque et al. 2004, EPCure на Costeloe et al. 2000] установяват много високи леталитет и честота на тежките увреждания при преживелите в гестационна възраст 23-25 г.с, поради което се поставят за дискусия етични въпроси: необходимостта от 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 е 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 невропсихическо 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.6**. Тези данни, ако са налице към момента на раждане, биха подобрили информираността акушерските екипи, неонатолозите и родителите, и вземане на съвместно решение за степента на активност на 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. 7**. 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 1,6 ($p=0,052$); а от летален изход 3.7 пъти ($p<0.05$) за съответната гестационна възраст и теглото
- **Пренатална кортикостероидна (КС) профилактика на белодробната зрелост** намалява риска за летален изход и усложнения:
 - Липсата на КС профилактика увеличава риска от усложнения 2,6 пъти, а от летален изход - 4,9 пъти спрямо завършения курс при съобразяване с гестационната седмица и теглото;
 - При незавършена КС профилактика рискът от усложнения е повишен 2,3 пъти спрямо завършения курс, а от летален изход – 3,1 пъти при съобразяване с гестационната седмица и теглото
 - 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 многоплодната бременност не увеличава сигнификантно риска от усложнения и смърт;

Табл. 7 Отношение на рисковете (OR) на фактори, свързани с пола, бременността и раждането

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-филак-тика	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./няма	Починали	1,111	0,641	1,925	0,707	0,858	0,432	1,704	0,663
			3,267	1,895	5,632	<0,001	4,892	2,323	10,299	<0,001
			1,922	0,939	3,931	0,074	3,119	1,267	7,675	0,013
0,588	0,293	1,179	0,135	1,256	0,455	3,469	0,660			
Бремен-ност	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 cez./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
			1,236	0,813	1,877	0,322	0,960	0,564	1,632	0,879
	Секцио cez./главич.	Починали	0,225	0,079	0,639	0,005	0,416	0,085	2,047	0,281
			0,482	0,167	1,391	0,177	0,476	0,094	2,417	0,371
2,144	1,285	3,579	0,004	1,111	0,500	2,467	0,797			
Заболя-вания през бремен-ността	Преeklampсия/няма	С усложн.	0,472	0,242	0,921	0,028	0,523	0,233	1,177	0,117
			2,057	0,956	4,427	0,065	1,792	0,682	4,710	0,237
	Преeklampсия/няма	Починали	0,655	0,305	1,408	0,279	0,567	0,198	1,623	0,291
1,358	0,473	3,905	0,570	1,200	0,284	5,065	0,804			

* OR са за съответния изход спрямо изход „Здрави“

- **Начин на родоразрешение:** От анализа за влиянието на начините на раждане върху изхода е изключен вакуум/ форцепсът поради недостатъчна честота – само 4 случая. При съобразяване с гестационната възраст и теглото нито един от начините на раждане не повлиява сигнификантно риска спрямо останалите. 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 прееклампсия 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 прееклампсия, и то като протективен фактор намаляващ риска от усложнения с около 53%, ако не се отчита влиянието на гестационната възраст и тегло. Abruptio placentae и Placenta praevia се проявяват като рисков фактор за усложнения но резултатът е несигнификантен ($p > 0,05$).

ОБСЪЖДАНЕ: Почти всички проучвания, посветени на рисковите фактори за изхода при VLBW и ELBW новородени, установяват по-лоши резултати при мъжкия пол [Stevenson et al, 2000]. 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, 2003, "The Prem score" на Cole et al, 2010. 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 част от активното акушерско поведение при прематурно раждане преди 32 г.с. Наред с масовото приложение на сърфактант, тя е в основата на подобрената преживяемост при незрели деца, както и на прогресивното понижаване на минималната гестационната възраст, при която е възможно преживяване. Отчита се 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 [Laroque, Epipage Study, 2004, Manktelov, 2010, Zeitlin, 2010]. В нашето проучване се установяват аналогични резултати - 67% от децата са със започната пренатална профилактика. 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 [Nakansson 2004, Donohue et al, 2009].

Начинът на родоразрешение при прематурно раждане е един от най-широко дискутираните въпроси в акушерството. Поради тази причина през 80-те и 90-те то става част от активното акушерско поведение като по-щадящ метод при раждане в 26-32 г.с. 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 [Drife 2006, Naque et al, 2008, Seneviratne 2010]. То дава известно подобрене в изхода единствено при седалищно предлежание [Cibils, 1994, Jonas, 1997]. Нашите данни също показват, че цезаровото сечение е свързано с по-добър изход единствено в сравнение със седалищното раждане.

При анализ на **заболяванията през бременността** до известно повишение на риска води Placenta praevia и/или Abruptio placentae, но то е несигнификантно. Необходимо е да се направи анализ с включване на по-голям брой случаи, за да се направят категорични заключения. При наличие на прееклампися данните ни показват по-нисък риск от усложнения. Perlman et al, 1997 също установяват по-ниска честота на ИВК при недоносени деца на майки с прееклампися и търсят причините в акцелерация на зрелостта на плода при бременни с прееклампися. Други автори съобщават, че преекламписята не води до повишаване на риска от смърт или трайни увреждания, но е възможно да повиши риска от ранна заболваемост (ХМБ) при еднаква гестационна възраст [Toop et al, 1997].

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

4.1. АПГАР-скор

Използваме оценката по Апгар 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.

Таблица 8. Сравнителен анализ на APGAR скор на 1 min

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 9. Сравнителен анализ на APGAR скор на 5-та минута

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)

Резултатите от вариационния анализ показват сигнификантно по-високи средни стойности на оценките по Апгар на първа минута при здравите – от 5.18 (табл. 8). При децата с усложнения и починалите средният Апгар скор прогресивно се понижава до 3,07 при починалите. Същата тенденция се установява за Апгар скор на 5-та минута (табл. 9).

Чрез регресионен анализ определяме степента на влияние на ниските оценки по Апгар (≤ 3 на 1 min и ≤ 5 на 5min) върху риска от смърт и усложнения (табл.10). Данните ни показват следното:

- Оценка по **Апгар на 1 мин. ≤ 3** увеличава риска от усложнения 2,7 пъти, а този от смърт 7,4 при съобразяване на гестационната възраст и тегло.
- Ниските оценки по Апгар на **5 мин. ≤ 5** увеличават риска усложнения около 2,9 пъти, този от смърт – 4,1 пъти при отчитане влиянието на г.с. и тегло при раждане.

Таблица 10. Отношения на риска в зависимост от Апгар-скора на 1 и 5 мин.

А П Г А Р	Отношение	Изход	Без отчитане влиянието на г.с. и тегло при раждане				С отчитане влиянието на г.с. и тегло при раждане			
			95% ДИ граници				95% ДИ граници			
			OR	Долна	Горна	p	OR	Долна	Горна	p
1	≤ 3 > 3	С усложн.	4,0	2,5	6,5	<0,001	2,7	1,5	4,7	<0,001
		Починали	14,1	8,1	24,8	<0,001	7,4	3,2	14,9	<0,001
5	≤ 5 > 5	С усложн.	5,0	3,2	7,9	<0,001	2,9	1,7	4,9	<0,001
		Починали	9,3	5,4	16,0	<0,001	4,1	2,1	8,2	<0,001

ОБСЪЖДАНЕ: Макар и въведен през 50-те години Апгар скорът е най-широко използваната система както за бърза и динамична оценка на състоянието, така и за преценка на необходимостта и обема на реанимация в родилна зала и нейната ефективност. Апгар-скорът на 1 мин е 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. Ниският Апгар-скор (≤ 5 на 5мин) има известна прогностична стойност за риска от неврологични усложнения [Levy et al, 1998, Wiberg et al, 2010]. 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 групите с лош изход (В и С) и здравите (гр. А). 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 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 и кръвен лактат трикратно през първите 24ч. – от пънна артерия и в интервалите 2-6ч. и 12-24ч. В следващите таблици е представен статистическият анализ на резултатите от тези изследвания.

4.2.1. Сравнителен анализ на динамиката SatO₂ (табл. 11)

От анализа на SatO₂ правят впечатление изключително ниските стойности в кръв от пънна артерия при всички групи - 20-29%. 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. В динамика стойностите се повишават и при трите групи, но остават сигнификантно по-ниски в групата на починалите спрямо групи А и В.

Таблица 11. Сравнителен анализ на стойностите на SatO₂ (%)

Контингент	n	Време на измерване					
		От пънна връв или до 1 час		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 ^a	8,34	90,59 ^a	7,30
B. С усложнения	129	24,89 ^b	18,73	89,53 ^b	11,82	88,37 ^a	9,81
C. Починали	60	29,35 ^b	22,00	79,86 ^c	22,43	80,64 ^b	17,81

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

Таблица 12: Сравнителен анализ на стойностите на рН до 24 ч. по групи

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

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

4.2.2. Сравнителен анализ на динамиката на рН (табл. 12).

Изследваните средни стойности на рН от пъпната артерия при децата от различните групи не се различават статистически. В динамика наблюдаваме тенденция за повишение на рН във всяка група, най-нестабилна при починалите и най-отчетлива при децата от група А (здрави). Същевременно в интервалите 2-6ч и 12-24 ч. се установяват сигнификантно по-ниски стойности на рН в групите с лош изход спрямо здравите, както и при починалите спрямо група В (изписани с усложнения).

4.2.3. Сравнителен анализ на динамиката на ВЕ (табл. 13)

Изходните стойности на ВЕ (от п.арт) са сигнификантно по-ниски при децата от групи В и С спрямо група А. В динамика и при трите групи се наблюдава повишение на ВЕ, като то е най-съществено при здравите. В интервалите 2-6ч. и 12-24 ч. стойностите на ВЕ при починалите са сигнификантно по-ниски спрямо останалите две групи.

Таблица 13. Сравнителен анализ на стойностите на ВЕ до 24 ч. по групи

Контингент	n	Време на измерване					
		От пъпна арт. или до 1 час		2 – 6 ч. 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 ^a	3,51	-0,90 ^a	2,84
В. С усложнения	137	-10,41 ^b	5,72	-4,98 ^a	5,22	-1,33 ^a	3,07
С. Починали	65	-11,38 ^b	5,41	-7,80 ^b	4,92	-2,96 ^b	3,96

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

4.2.4. Сравнителен анализ на динамиката на кръвния лактат (табл. 14)

Таблица 14. Сравнителен анализ на стойностите кръвния лактат до 24 ч.

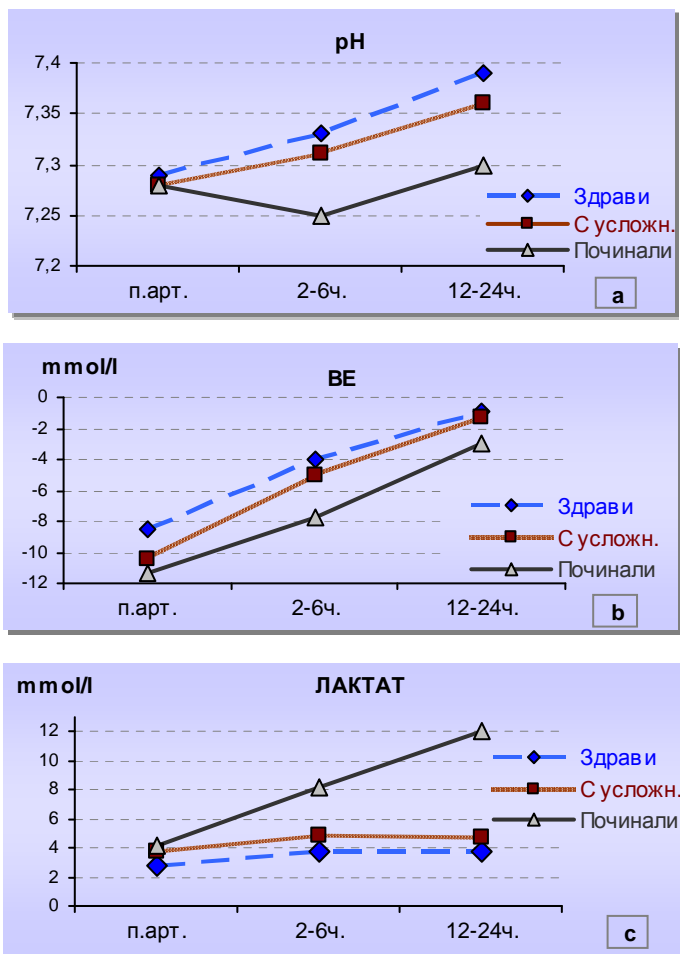
Контингент	n	Време на измерване					
		От пъпна арт. или до 1 час		2 – 6 ч. след раждане		12 – 24 часа след раждане	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
А. Здрави	22	2,72 ^a	1,48	3,73 ^a	1,07	3,83 ^a	1,20
В. С усложнения	21	3,85 ^{ac}	3,77	4,78 ^a	3,28	4,71 ^a	1,92
С. Починали	5	4,11 ^{bc}	2,34	8,16 ^b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

* еднаквите букви по вертикали означават липса на сигнификантна разлика, а различните - наличие на такава ($p < 0,05$)

Средните стойности на кръвния лактат при раждането и при трите групи са над горната референтна граница от 2.2mmol/l. Статистически значимо различие е

налице само при сравнение на групата на починалите с тази на здравите. В динамика повишение на стойностите на кръвния лактат се наблюдава при всички групи, дори при здравите. При последните то е най-слабо изразено. При починалите хиперлакемията се увеличава най-стръмно, но-малкият брой деца, при които са налице измервания и за трите времеви интервала, е недостатъчен за категорични заключения.

4.2.5. Паралелен анализ на динамиката на рН, ВЕ и кръвен лактат



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

При сравнение на динамиката на стойностите на трите показателя – рН, ВЕ и лактата в първите 24 часа по групи установяваме следните зависимости (**фиг.6**):

- При **здравите деца** се наблюдава перманентно съществено повишение на рН и ВЕ. Стойностите на кръвния лактат и в трите времеви интервала са най-ниски в сравнение с останалите две групи, но въпреки това остават над горната референтна граница, и дори бележат леко повишение при II и III измерване.
- При децата, изписани с **усложнения**, 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 кръвният лактат показват сигнификантно „по-лоши” стойности в сравнение със здравите. В динамика рН и ВЕ (при II и III измерване) 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 компрометирания газообмен на плода и отключват патогенетичните механизми на пери/ интрапарталната асфиксия. Стига се до преразпределение на кръвотока поради периферен вазоспазъм и пренасочване на кръвта към жизнено важните органи. Хипоксията от своя страна води до активиране на HIF-1 α (хипоксия индуциран фактор), който стимулира анаеробната гликолиза с повишено образуване на млечна киселина (лактат + H⁺) - лактацидоза (Beniziri et al. 2008, Breuge et al. 2007). 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. Поради бързите промени на кръвните газове в хода на раждането смятаме обаче, 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 кислородните нужди след раждането най-често са резултат на по-тежкото изходно състояние на детето. Поради това FiO₂, необходима за адекватна оксигенация, се използва в група скоринг системи за оценка на състоянието - CRIB.

При анализ на кръвния лактат при трите групи най-ниски и близки до референтните граници са стойностите му от пъпна артерия (за горна граница са

приети стойности 2,2 mmol/l). Впоследствие лактемията се увеличава (второ измерване) в противовес на компенсиране на метаболитната ацидоза. На пръв поглед задълбочаването на хиперлактемията в първите часове след раждането дори при здравите деца 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 [Borruto et al, 2006]. 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 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 [Smith et al, 2009, Beniziri et al, 2008]. Развитието на метаболитна и лактацидоза са следствие на анаеробния метаболизъм в условия на хипоксия. 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 пъпна артерия при всички групи деца установяваме само леко повишени стойности на лактат, т.е. дори при наличие на интрапартална асфиксия лактатът е все още вътреклетъчно и липсва изразена хиперлактемия. 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. Това води от една страна до забавяне на процесите в гликолитичната верига, от друга до активиране на пируватдеhidрогеназата, превръщане на пирувата в ацетил-КоА, с което се задейства цикъла на Кребс и окислителното фосфорилиране в митохондриите [Kim et al. 2007]. При възстановена аеробна обмяна основният път за метаболизиране на лактата е обратната му трансформация в пируват. 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 BE и pH е свързано с възможността за компенсация на метаболитната ацидоза по респираторен път след установяване на ефективно дишане (собствено или асистирано). При групите с лош изход (B и C), и особено в група C (починали) наблюдаваме корекция на метаболитната ацидоза в противовес на 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 BE и pH, 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. В проучвания от последните години се публикуват данни за корелация между стойностите на кръвния лактат от подлежаща част и

пълна артерия и риска от смърт и трайни неврологични увреждания при недоносени новородени [Borruto et al. 2008, Wiberg et al 2010].

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.

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.

Таблица 15. Честотно разпределение според обема на реанимацията в РЗ

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

Обобщени данни за обема на реанимация в РЗ са представени в **табл. 15**. 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%.

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 и до голяма степен корелира с началната тежест на заболяване. За проверка на тази хипотеза сравняваме честотата на **интубация и АВ** в родилна зала и неонатално интензивно отделение (НИО) между различните групи - **табл. 16**.

Таблица 16. Честота на интубациите в РЗ и НИО

Интубация	Статистика	А. Здрави	В. с усложнения	С. Починали	Общо
В РЗ	Брой	61	109	68	238
	%	18,5 ^a	72,7 ^b	81,9 ^b	42,3
В ИО	Брой	61	33	12	106
	%	18,5 ^a	22,0 ^a	14,5 ^a	18,8
В ИО 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 честата 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.

Необходимостта от **кардио-циркулаторна реанимация** (КЦР) в РЗ (приложение на външен 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. 17**), което не дава основание за категорични заключения. От друга страна б 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 17. Кардио-циркулаторна реанимация в РЗ

Статистика	A.	B. c	C.	Общо
	Здрави	усложнения	Починали	
Брой деца	330	150	83	563
С КЦР (брой)	2	2	6	10
С КЦР (%)	0,6 ^a	1,3 ^{ac}	7,2 ^{bc}	1,8

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

Обсъждане: Ако се следват стандартни протоколи за поведение, интензивността на лечението е косвен индикатор за тежестта на заболяване на пациента, 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. На този факт се основават някои системи за оценка на състоянието и индиректно прогнозиране на изхода - NTISS [Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, Gray et al, 1992г.], както и за преценка на разходите за интензивно лечение [Hoehn et al, 2008].

Необходимостта от КЦР в родилна зала при незрели деца с много ниско тегло и особено при тези с екстремно ниско тегло влошава значително прогнозата. Редица проучвания установяват изключително лоши резултати след екстензивна дихателна и КЦР реанимация: по-висок риск от смърт и тежка заболяемост в сравнение с деца със същите изходни данни, при които е била достатъчна само дихателна реанимация [Finer et al, 1999]. Все още няма консенсус по въпроса за обем на началната реанимация, особено при деца в граничната зона на преживяемост с гестационна възраст 22-25г.с. Според последни проучвания отговорът на дихателна реанимация корелира с жизнеспособността [Shah et al, 2009]. 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. Възприетите в последните години повишена активност на акушерско поведение (пренатални КС и цезарово сечение) и на неонатална реанимация при екстремно незрелите деца в "граничната зона" 22-25 г.с. не води до съществено повишаване на преживяемостта, а само отлага с няколко часа във времето настъпването на смъртта [Donohue et al, 2009]. При преживелите се установява изключително висока честота на тежки усложнения (до 100%) [Shankaran et al, 2004]. Дори и при по-висока гестационна възраст (26-28 г.с.) преживелите КЦР в родилна зала също са с по-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. В международния консенсус за неонатална реанимация, [Perlman et al, 2010] се дават някои насоки за незапочване или прекратяване на реанимацията при новородени с лоша предварителна прогноза: 1. В случаи, когато телното, гестационната възраст (22-23г.с.) или наличието на тежки 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 от комисия с участие акушерски и неонатологични екипи, родители, психолог и юрист, и на базата на предварителна прогноза, основана на последни данни за неонаталните показатели за региона или перинаталния център.

4.4. АНАЛИЗ НА ЗНАЧЕНИЕТО НА ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ДИХАТЕЛНА РЕАНИМАЦИЯ ЗА ИЗХОДА

Ниската средна гестационна възраст на новородените в настоящото проучване (29,8г.с.) е причина започнатата интензивна дихателна реанимация в родилна зала да продължи в НИО за различно дълъг период. В табл. 18 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.

Таблица 18. 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. 19 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 O₂-лечението е спряно преди изписването) - това са 485 деца.

Таблица 19. Сравнителен анализ на средната продължителност на АВ (дни) при децата с БПД

БПД	Брой (%)	\bar{X} (дни)	SD	Min	Max
Няма	356 (73,4)	1,53 ^a	2,84	0	20
Лека	63 (13,0)	10,83 ^b	9,32	0	51
Средно тежка	53 (10,9)	16,87 ^c	11,20	0	46
Тежка	13 (2,7)	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 развият 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 е съгответстващо заболяване.

Обсъждане: 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. В този смисъл средната продължителност на АВ е израз както на степента на незрялост, съответно на изходната тежест на заболяване, така и на възприетата терапевтична стратегия в съответния неонатален център. Според в проучването ESPRESS (EXtremely PREterm infants Study in Sweden, Austeng et al, 2010) 25% от децата с ELBW развият тежка БПД, като с увеличаване продължителността на механичната вентилация намалява шанса за преживяване без усложнения.

Различните критерии за диагноза на БПД, използвани през годините, затрудняват сравняването на резултатите от различни проучвания. Като критерий за диагноза ние приемаме необходимостта от допълнителен кислород на 28 дневна възраст според приетата с консензус дефиниция от 2005г. [Ehrenkranz et al, 2005], а не O₂-зависимост на 36 г.с. както е според използваната най-широко до скоро класическа дефиниция, поради факта, че децата с лека степен БПД (O₂ на 28 дни, но не на 36 г.с.) показват повишена белодробна заболяемост през първите години от живота. Поради това в настоящото проучване установяваме висока обща честота на БПД - 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.

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 използват скоринг системи, които дават възможност за анализ и сравнение на неонаталните показатели не само на базата на гестационна възраст и/или тегло при раждане. 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.

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. 20**): 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).

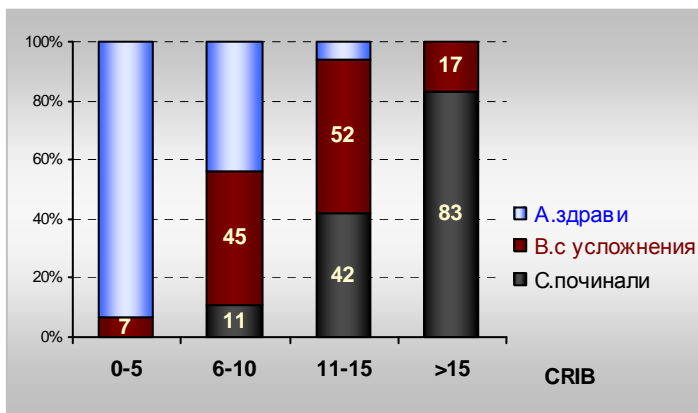
Таблица 20. Сравнителен анализ на CRIB при децата от различните групи

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

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

Според стойността на CRIB се разграничават четири степени на тежест на състоянието: леко - при CRIB 0-5, средно тежко - при CRIB 6-10, тежко - при CRIB 11-15, много тежко при CRIB >15. Зависимостта между стойностите CRIB и изхода е представено на **фиг. 7**. Резултатите показват следното:

- 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** рязко се повишава рискът от трайни увреждания - 45% от децата, следвани от здравите - 44% при все още нисък леталитет - 11%. Сумарният процент на децата с лош изход (с усложнения и починали) е 56%;
- При CRIB **11-15** отново преобладават децата с усложнения, следвани обаче от починалите деца (42%), т.е. изходът е като цяло лош, а само 6% са преживелите здрави;
- При много високи стойности на CRIB >15 няма преживели здрави, а леталният изход е с много висока честота - 83%.



Фигура 7. Зависимост между CRIB сора 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. 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. При лонгитудинално проучване, анализиращо неонаталните показатели в три периода време от 1993 до 2002г, Paul et al, 2006 установяват увеличение на неонаталната смъртност и тежка заболяемост в по-новите времеви интервали въпреки подобрените перинатални грижи. Те обясняват този факт с повишената във времето начална тежест на заболяване. През 2009г. на болнично ниво ние също установяваме повишение на неонаталния леталитет най-вече за сметка на ELBW. Оказа се, че причината е в повишената изходна тежест на заболяване на лекуваните в НИО пациенти поради 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 системи е другото основание за практическото им въвеждане. В сравнение с гестационната възраст и теглото CRIB дава по-точна прогноза за преживяемостта и тежката заболяемост [Marlow et al, 2002; Richardson et al, 1998]. Недостатък на тази оценка е, че тя е налице едва след 12-и час от живота – времето, необходимо 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 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.

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.

Таблица 21. 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

При анализ на честотата на ранните усложнения (**табл. 21**) установяваме:

- При ¾ 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.

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

От **табл. 22** става ясно, че децата с ранни усложнения са със сигнификантно по-ниско тегло. Те са и със значително по-ниска средна гестационна възраст (**табл. 23**). Следователно тези два фактора са рискови фактор за възникването на ранни усложнения.

Таблица 22. 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 23. 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 24. 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. 24** 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. 25).

Таблица 25. 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 артериален канал [Alexander et al, 2009]. Повишеният белодробен кръвоток при ПАК е основен рисков фактор за масивна белодробна хеморагия при недоносените в ранния ход на заболяване. 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, 1993 съобщават за повишена честота на масивна белодробна хеморагия след приложение на сърфактант. В последващите анализи Alfaleh et al. [The TIPP trial, 2008] 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 [Sweet et al, 2010] 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.

Белодробният кръвоизлив като правило е тежко усложнение, което значително влошава прогнозата, и е свързано с повишен риск от смърт и трайни увреждания. 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.

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 [Cakmak et al, 2009] препоръчват ранно "трофично" хранене с кърма дори при най-малките и болни недоносени. Този подход постепенно се налага и в нашата практика (въведен 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

Бронхо-пулмоналната дисплазия (БПД), тежка степен на мозъчно увреждане и ретинопатия на недоносеното (ROP) се обединяват с термина "голяма неонатална заболяемост" поради свързаната с тях лоша дългосрочна прогноза за развитие след изписването от неонаталните интензивни отделения [Bassler et al, 2009; Smidt et al, 2003]. 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)

В анализа за БПД са обхванати **485** преживели 28 дни новородени, като тук са включени и изписаните преди 28 ден новородени, при които O₂ терапията е прекратена по време на престоя, както и 5 починали след 28 ден деца с тежка форма на БПД. Общата честота на всички степени БПД е 26,6% (129 деца) с най-голям относителен дял (13%) е леката степен на БПД, следвана от средно тежката (10,9%) и тежката степен (2,7%). Влиянието на фактори като гестационна възраст, тегло и CRIB за развитието на БПД е представено в **табл.26**.

Таблица 26. Сравнителен анализ на гестационната възраст, теглото и CRIB при децата с БПД

БПД	n	Гест.възраст (г.с.)		Тегло (g)		CRIB	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Няма	356	30,98^a	2,02	1302^a	188	4,22^a	2,94
Лека степен	63	27,97^b	1,60	1041^b	248	9,02^b	2,69
Средно тежка	53	28,08^b	1,88	979^b	236	9,15^b	3,32
Тежка степен	13	27,31^b	2,59	960^b	291	12,69^c	3,50

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

Установяваме следните зависимости:

- Значително по-висока средна **гестационна възраст** при децата без БПД и липса на сигнификантна разлика в гестационната възраст при различните степени на тежест на БПД.
- 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.
- При децата без БПД **CRIB** скорът е сигнификантно по-нисък в сравнение със заболяелите. 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.

Обсъждане: Децата, развиващи БПД, са с по-ниски гестационна възраст и тегло при раждането и по-висок CRIB скор в сравнение със здравите. Средните тегло, 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 данните на други автори: The MOZAIС research group, [Zeitlin et al. 2008] 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, 2002 в 11 центрове проучване, обхващащо новородени с VLBW, установява средна честота 23%, (7–43% за различните центрове); The EXPRESS group, 2010 в популационно проучване за 2004-2007г. в Швеция установяват 25% честота на тежка БПД, при преживелите деца с гестационна възраст под 27 г.с. Високи честоти на БПД при екстремно незрелите деца установяват и други автори: за периода 2003-2007г. в центрoвете на Neonatal Research Network 23% от децата в 28 г.с. до 85% от тези в 22 г.с. са кислородозависими на 36 г.с. [Stoll et al. 2010]; The TIPP Study, включващо 32 интензивни неонатални центъра - 45% честота на БПД при новородени с ELBW [Schmidt et al, 2003]. 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 невропсихическото развитие, епилепсия. Ниските гестационна възраст и тегло пряко влияят на риска от развитие на тези усложнения. С CRIB скората се обхващат 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 Papile или перивентрикуларен кръвоизлив по Volpe динамичното ултразвуково проследяване най-често установява наличие на поренцефална киста или кисти, свързани или не с вентрикулната система и асиметрична вентрикулна дилатация. При ИВК III степен е налице вентрикулна дилатация, която в повечето случаи стационарира, но макар и при малък брой от децата, прогресира до посткръвоизливна хидроцефалия [Perlman et al, 2008]. Поради като цяло благоприятната прогноза на I и II степен ИВК като критерий за тежко мозъчно увреждане с висок риск от трайни неврологични последици приемаме III и IV ст. ИВК. По същата причина анализираме кистичната форма на ПВЛ. Последни данни, обаче показват по-голяма честота на трайни неврологични увреждания след неонаталния период и при некистичните форми - преходната дифузна перивентрикуларна хиперехогенност [De Groot et al, 2002, Георгиева и сътр, 2003].

В табл. 27 са представени данни за честотата на мозъчните увреждания при изследваната популация. 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.

Таблица 27. 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	

При анализа на факторите, влияещи върху развитието на тежки мозъчни увреждания (табл. 28), установяваме:

- Средната **гестационна възраст** на децата с мозъчни увреждания е значително по-ниска в сравнение с децата без такива (с около 2,5 г.с.)

- Средното **тегло** също е сигнификантно по-ниско (с около 300g) в групата на децата с увреждания.
- При преценка на влиянието на изходната тежест на заболяване, изразена чрез **CRIB скор** установяваме сигнификантна разлика: средните стойности на CRIB са над два пъти по-високи при засегнатите.

Таблица 28. Сравнителен анализ на гестационна възраст, теглото и CRIB при децата с неврологични усложнения

		Гест.възраст (г.с.)		Тегло (g)		CRIB	
Мозъчни увреждания	n	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
		Няма	418	30,43 ^a	2,40	1243 ^a	238
ИВК III / IV или ПВЛ, Хидроцефалия	122	28,01 ^b	2,46	960 ^b	270	10,77 ^b	4,03
Други или в комбинация	22	27,68 ^b	2,01	1017 ^b	310	11,95 ^b	3,26

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

Обсъждане: Голям брой фактори са 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. 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. В настоящото проучване се установява значителна честота на тежки ИВК (19,4%) и честота на всички тежки увреждания - 21.3%. Stoll et al, 2010 съобщава за мозъчни увреждания (ИВК III-IV, кистична ПВЛ и вентрикуломегалия) при 21% от преживелите до изписването деца с ELGA, аналогични са данните на Schmidt et al, 2003 при деца под 1000 g - 21%. Вероятната причина за относително високата честота на мозъчни увреждания в нашето проучване е, че тя се изчислява спрямо всички деца, вкл.починалите, при които по правило са налице тежки 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 [Fulton et al, 2009]. 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. 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. 29), 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%.

Важен показател при анализа на ROP е честотата при най-заstraшената група деца - с екстремно ниско тегло и гестационна възраст (табл. 30). 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 29. 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	
ROP I-V степен	44	12,15	

Таблица 30. 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 **таблицата 31** е направен сравнителен анализ на децата с и без ROP по гестационна възраст, тегло и CRIB скор. **Данните ни показват**, че:

- Недоносените с ROP I-II степен са със сигнификантно по-ниска средна гестационна възраст в сравнение със здравите;

- Те са и със значително по-ниско средно тегло (почти с 200g);
- Средните стойности на CRIB скората при децата с ROP са значимо по-високи.
- Средните стойности на гестационната възраст и тегло при децата с тежка ROP са още по-ниски, а CRIB е по-висок, но малкият им брой не дава възможност за статистически анализ.

Таблица 31. Сравнителен анализ на гестационната възраст, теглото при раждане и CRIB при децата с ROP

ROP	n	Гест.възраст (г.с.)		Тегло (g)		CRIB	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Няма	318	29,89^a	2,22	1201^a	241	5,99^a	3,68
I + II степен	39	28,28^b	2,36	1027^b	237	8,18^b	4,05
III – V степен	5	27,40	1,14	906	204	10,80	1,79

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

Обсъждане: Въпреки напредъка на перинаталната медицина ROP остава най-честа причина за слепота в детска възраст [Steinkuller et al, 1999, Gilbert et al, 2005]. 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 [Fulton et al, 2009]. Нарушенията във васкуларизацията водят до развитие на ROP. От първото съобщение за заболяването като ретролентална фиброплазия при недоносени деца, направено от Terry през 42г, се преминава през няколко "гласъка" на разпространение 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, 2010]. Така 9 години след съобщението на Terry първото голямо контролирано проучване на тази тема доказва, че кислородът е основен ятрогенен рисков фактор. 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, 1973]. 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 et al, 1990]. През 1986-1987 се провежда мащабно мултицентрично "CRYO-ROP" проучване [Palmer et al, 1991], което установява обща честота на ROP при децата под 1250g – 65,8%, а при децата с тегло под 1000g – 81,6%. Стриктното мониториране, напредъка в неонаталната интензивна медицина, масовият скрининг и оперативно лечение при ROP снижават честотата на слепота вследствие ROP паралелно с понижението на смъртността. В развитите страни тя се ограничава главно в групата на децата с ELBW. "Сърфактант-ерата", започнала в края на 80-те в развитите страни, води до повишаване на преживяемостта на екстремно незрели деца (под 26 г.с.), при които честотата на ROP остава висока. Същевременно с подобряване на

неонаталните интензивни грижи и увеличението на преживяемостта при незрялите деца в развиващите се страни се увеличава честотата на слепота вследствие ROP до степен, че се говори за трета ROP-епидемия [Gilbert et al, 2005].

В последните десетилетия различни постнатални фактори, между които кислородът като главен "виновник", се дискутират във връзка с повишен риск от ROP. 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: ИВК и ПВЛ, ПАК, НЕК, брой хемотрансфузии, резки вариации в кръвните газове, БПД, кандидозен сепсис и др.

Резултатите от настоящото проучване показват изключително ниска честота на тежка ROP при децата с тегло под 1000g и гестационна възраст под 28 г.с. Спрямо предишно наше проучване за периода 1998-2001г. честотата на тежка ROP е значително по-ниска: при децата с тегло под 1000g - 14,6% преди, 2,9% сега, а при децата с възраст под 28 г.с. съответно 14,6 и 4,8%. Данни от някои последни проучвания показват следното: The TIPP Study, [Schmidt et al, 2003] – при деца под 1000g, родени през 96-98г, честота на тежка ретинопатия е около 10%; Stoll et al, 2010 с данни от центровете към NRN за 2003-2007 установяват честотата на ROP III-Vст. при деца 22-28г.с. 6-28%, но с много ниска честота на засягане на децата в 26-28г.с; "The EXPRES Study", Швеция, за периода 2004-2007 г. - 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 тегла 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, 2001; McGregor et al, 2002].

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 с екстремно ниско тегло и гестационна възраст, 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 непрекъснатото усъвършенстване на перинаталните грижи, те не могат да имат надеждна прогностична стойност за дълъг период. За създаване на модели, използвани от повече болници, е необходимо при тях да се използва база данни за недоносените от цялата страна. Подобна практика съществува в други страни и региони, където е налице информация от непрекъснато актуализираща се огромна 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.

Резултатите от настоящото проучване послужиха за разработване на прогностични 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. Силата на CRIB скората е, че отчита комбинираното влияние както на гестационната възраст и теглото при раждане, така и на показатели за началната тежест на заболяване, налични до 12 час от живота. Затова прогностичните криви, базирани върху него, имат по-надеждна и точна предиктивна стойност.

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

В следващите графики (Фиг. 8-11) предлагаме модели за прогнозиране на риска от летален изход или трайни усложнения при изписаните с кратък коментар на по-характерните моменти от прогностичните криви.

Прогностични криви в зависимост от теглото при раждане (Фиг. 8)

- Налице е обратно пропорционална зависимост между теглото при раждане и риска от летален изход и усложнения при преживелите.
- При най-ниските тегловни интервали (<500g) рискът от смърт и усложнения клони към 100% и прогресивно намалява с увеличение на теглото.
- В най-високия тегловен интервал 1401-1500g рискът от смърт намалява до 1%, докато рискът от усложнения не спада под 10%.

Прогностични криви в зависимост от гестационната възраст (Фиг. 9)

- Обратно пропорционална зависимост е налице и между гестационната възраст и риска от летален изход и усложнения при преживелите.
- При децата с най-ниска гестационна възраст (23-24 г.с.) рискът от смърт е изключително висок – над 90%, а този от усложнения при преживелите клони към 100%.
- В интервала 25-28 г.с. рискът от смърт намалява стръмно до под 20%, докато този от усложнения при преживелите намалява по-плавно и все още е относително висок – над 50%, след което с повишение на гестационната възраст стабилно намалява до 2% при децата над 34 г.с.
- Рискът от смърт достига 0% в 34 г.с. При гестационната възраст > 34 г.с. се наблюдава известно повишение на риска от смърт, което се дължи на наличието на тежка ИУР при тази група деца и причините, довели до нея.

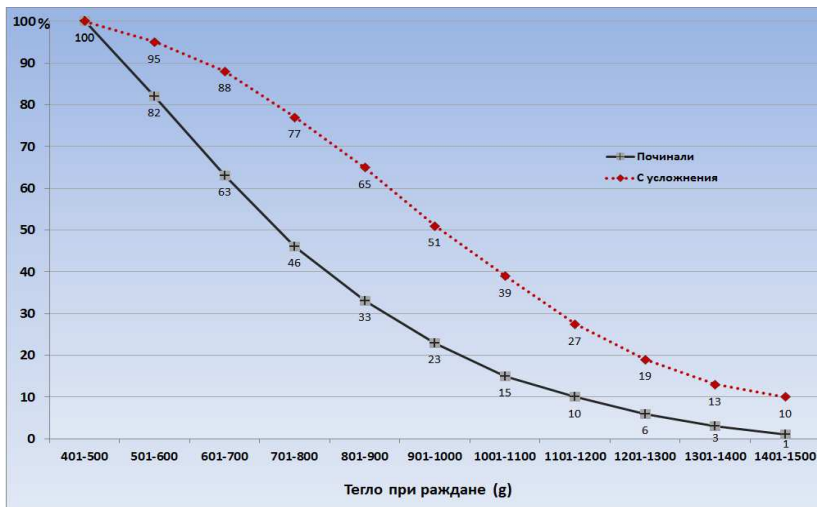
Прогностични криви в зависимост от CRIB (Фиг. 10)

- При стойности на CRIB ≤ 5 е налице много нисък риск от смърт ($\leq 2\%$) и плавно повишаващ се риск от усложнения.
- В интервала на 6-10 рискът от смърт нараства постепенно (от 3 до 19%), а този от усложнения при преживелите – стръмно (от 27 до 78%).
- При CRIB ≥ 11 рискът от смърт нараства значително по-стръмно (достига 97%), а този от усложнения при преживелите е много висок – от 86% при CRIB=11 до 99-100% при CRIB >15.

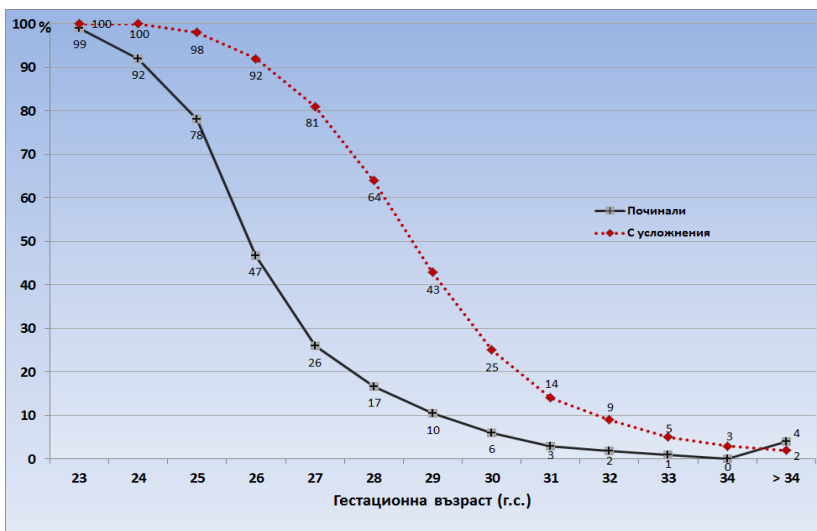
Прогностични криви в зависимост от CRIB според пола (Фиг. 11)

Поради установените различия в изхода при момичета и момчета, предлагаме прогностичен модел за риска в зависимост от CRIB поотделно за двата пола.

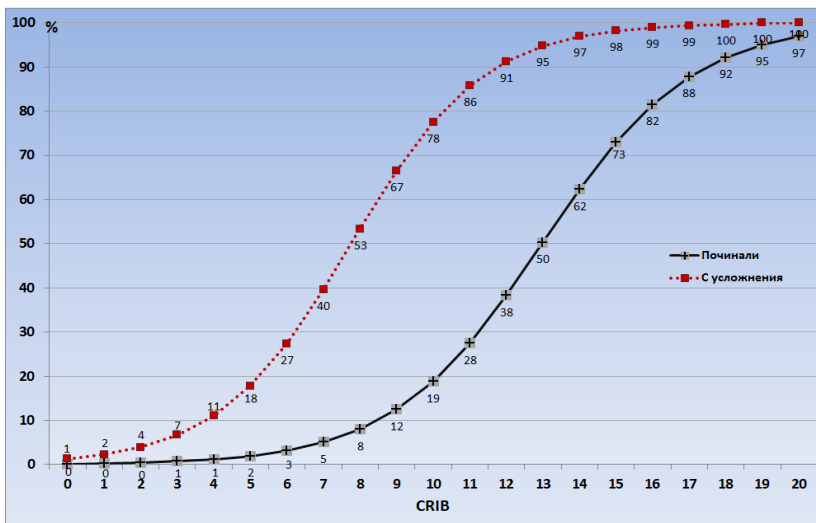
- Момчетата са със значително по-висок риск от смърт или усложнения при преживелите особено при стойности на CRIB в интервала 7-14. Така напр. при CRIB =10 рискът от смърт е при момчетата 27%, при момичетата - 11%, този от усложнения е съответно 87% при момчетата и 70% при момичетата.
- При стойности на CRIB извън този интервал (< 7 и > 14) прогнозата за двата пола се сближава – тя е съответно добра или много лоша.



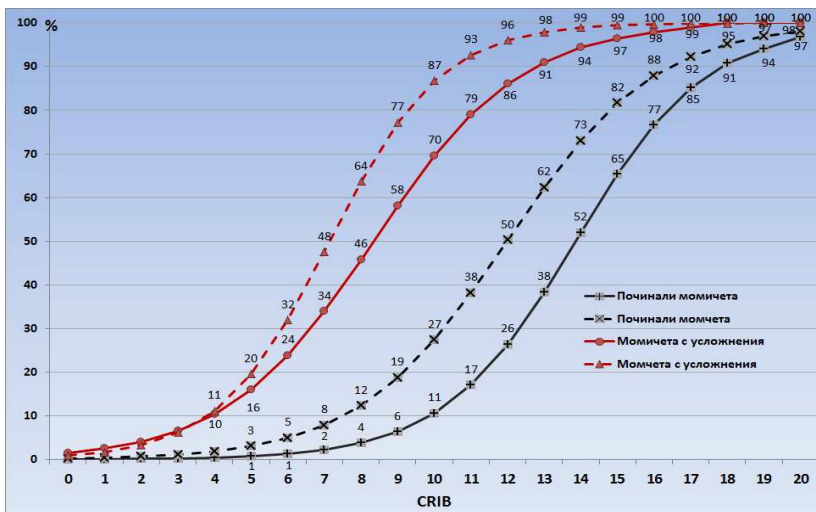
Фигура 8. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от теглото



Фигура 9. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от гестационната възраст



Фигура 10. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от CRIB



Фигура 11. Прогностичен модел за риска от смърт и усложнения в зависимост от CRIB за двата 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 теглов интервал (1400-1500g) и гестационна възраст над 34 г.с.
 - С всяка седмица увеличение на гестационната възраст рискът за преживяване с усложнения намалява с 37%, а с всеки 100g увеличение на теглото при раждане – с 26%;
 - С всяка седмица увеличение на гестационната възраст рискът за летален изход намалява с 37%, а с всеки 100g увеличение на теглото при раждане – с 48%;
 - На базата на специфичните за гестационната възраст смъртност и заболяемост отграничаваме три зони на риска:
 - Зона на **висок риск** - деца с тегло под 700g и гестационна възраст под 26 г.с: висок леталитет и достигаща до 100% тежка заболяемост при преживелите
 - Зона на умерено висок риск - деца с тегло 700-1000g и гестационна възраст 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 - деца с тегло над 1000g и гестационна възраст над 28 г.с: леталитетът е нисък, 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 преекламписията има известно протективно влияние върху риска от усложнения, но само ако не се отчита влиянието на гестационната възраст и тегло.
3. От **факторите, 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 и по-тежко протичане на заболяването.
4. **CRIB-скорът** за оценка на началната тежест на състоянието дава по-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 рисковни 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.
 - 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 медицинските екипи и родителите.

VII. ПРИНОСИ

С научно-теоретически характер:

1. Проведено е проспективно клиничко-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 - тези 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.

СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Л. Вакрилова**, Слънчева Б, Димитров А, Николов А. Новородените с много ниско тегло и гестационна възраст - преживяемост, прогноза, перспективи. Акуш. и гинекол. 2011;50(1):31-36
2. **Л. Вакрилова**. Методи за оценка тежестта на заболяването и прогнозиране на изхода при новородени деца с много ниско тегло. Под печат в списание Акуш. и гинекол. 2011;50(1):37-41
3. **Л. Вакрилова**, Емилова З, Слънчева Б, Методиева В, Димитров А, Николов А, Праматарова Т. Значение на кръвния лактат, съпоставен с рН, ВЕ и SatO₂, за оценка състоянието при раждането и прогнозата при нодородени с много ниско и екстремно ниско тегло. Педиатрия. 2005; 45(2):31-34.
4. **Л. Вакрилова**, Слънчева Б, Емилова З, Калайджиева М, Праматарова Т. Въвеждане на CRIB като ранен прогностичен индекс при постъпващи в неонаталните интензивни отделения (НИО) новородени с тегло под 1500g. Първи национален конгрес по неонатология с международно участие. 12-14 октомври 2006 г, София. Сборник с резюмета, стр. 35.
5. **Л. Вакрилова**, Слънчева Б, Емилова З. Критерии за оценка на разходите за интензивно лечение в Неонатално интензивно отделение в зависимост от тежестта на състоянието. Първи национален конгрес по неонатология с международно участие. 12-14 октомври 2006 г, София. Сборник с резюмета, стр. 54
6. **Л. Вакрилова**, Слънчева Б, Емилива З, Праматарова Т, Топов А. Ретинопатия на недоносеното – скрининг и профилактика. III национална конференция по неонатология. 7-9 октомври 2004 г, Трявна. Сборник с резюмета, стр. 48.

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 до 12ч.
Пълна 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
Гестационна възраст (навършени г.с.)	> 24	0
	≤ 24	1
Вродени малформации (Изкл: несъвместими с живота аномалии)	Няма	0
	Без нужда от спешно лечение	1
	С нужда от спешно лечение	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 за адекватна оксигенация до 12ч.	≤ 0.40	0
	0.41 – 0.60	2
	0.61 – 0.90	3
	0.91 – 1.0	4
Максимален FiO ₂ за адекватна оксигенация 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 (ден)

Усложнения:

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

Основни диагнози: