



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“ ЕАД

Д-Р ПЕТЯ АНГЕЛОВА РАДУЛОВА

**ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА
ИНХАЛАТОРЕН АЗОТЕН ОКИС
В НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен "Доктор"

**Научна специалност
03.01.51 Неонатология**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
Проф. Д-р Боряна Петрова Слънчева, д.м.**

София, 2020 г.

Дисертационният труд е написан на 132 стандартни страници. Библиографската справка включва 248 заглавия, от които 8 на кирилица и 240 на латиница. Материалът е онагледен с 22 таблици и 22 фигури. Проучването е проведено в СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, гр. София и финансирано от МУ-София-СМН „Грант“-2014г./Проект № 4. Спектрофотометричен анализ на нива на метхемоглобин е проведен в Лаборатория за определяне на тежки метали и метаболити на токсични вещества към УМБАЛ „Свети Иван Рилски“.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет-София на 21.11.2019г.

Материалите по защитата се намират на разположение в научния отдел на МФ, МУ-София, ул. „Здраве“ №2.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17.03.2020г. от 13.00 часа в аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, гр. София, ул. Здраве №2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ, гр. София.

Научно жури в състав:

Проф. д-р Асен Иванов Николов, дм – вътрешен член

Проф. д-р Силви Любчов Георгиев, дм – вътрешен член

Проф. д-р Мая Богданова Кръстева-Вилмош, дм – външен член

Проф. д-р Анна Иванова Кънева, дм – външен член

Проф. д-р Иван Атанасов Костов, дмн – външен член

Резервни членове:

Доц. д-р Виолета Георгиева Димитрова, дм – вътрешен член

Проф. д-р Стефан Миладинов Ковачев, дм – външен член

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения	4
I. Въведение	5
II. Цел и задачи	7
III. Клиничен контингент, методи на изследване и статистически анализ	8
IV. Резултати и обсъждане	11
V. Изводи	36
VI. Приноси на дисертационния труд	39
VII. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд	40
Благодарности	42

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

AB	Апаратна вентилация
БПД	Бронхо-пулмонална дисплазия
БХ	Белодробна хипертония
г. с.	Гестационна седмица
ИВК/IVH	Интравентрикуларен кръвоизлив
КСД	Кортикостероиди
MAC	Мекониален аспирационен синдром
ПАК	Персистиращ артериален канал
РДС	Респираторен дистрес синдром
ХДН	Хипоксична дихателна недостатъчност
ЕСМО	Екстракорпорална мембранна оксигенация
ELBW	Екстремно ниско тегло при раждане
FiO ₂	Фракция на кислород в подаваната газова смес
HFOV	Високочестотна осцилаторна вентилация
iNO	Инхалаторен азотен окис
MAP	Средно налягане в дихателните пътища
nCPAP	Назално Продължително Положително Налягане
OI	Оксигенационен индекс
OR	Отношение на рисковете / Odds Ratios /
PaCO ₂	Парциално артериално налягане на въглероден двуокис
PaO ₂	Парциално артериално налягане на кислорода
PEEP	Крайно експираторно налягане
ppm	Частици за милион
PPHN	Персистираща белодробна хипертония
pPROM/ППОМ	Преждевременно пукнат околоплоден мехур
PVL	Перивентрикуларна левкомалация
RCT	Рандомизирано контролирано проучване
ROP	Ретинопатия на недоносените
SpO ₂	Кислородна сатурация

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Инхалаторният азотен окис (iNO) представлява белодробен вазодилатор, играещ важна роля в регулацията на съдовия мускулен тонус.

Прилагането на iNO се налага като метод на лечение на новородени деца с хипоксична дихателна недостатъчност, възникваща в резултат на персистиращо високо белодробно съдово съпротивление и дясно-ляв шънт през артериалния канал, форамен овале и интрапулмонални канали. Това състояние се нарича персистираща белодробна хипертония при новороденото (PPHN). Множество проучвания доказват, че iNO подобрява оксигенацията и намалява както риска от смърт, така и нуждата от приложение на Екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО) при новородени над 35 гестационна седмица.

За първи път инхалаторен NO при новородени се прилага от 1992г., а от 1999г. в САЩ той е утвърден като метод за лечение на PPHN при новородени с гестационна възраст 35 и повече г.с. Същевременно инхалаторната терапия с NO е първата базирана на доказателства стратегия за лечение на доносени деца с пулмонална хипертония и тежка хипоксемия.

Ефектът на медикамента при недоносени деца не е толкова отчетлив. Множеството клинични проучвания, които се провеждат при недоносени деца, най-общо прилагат iNO при три групи новородени:

- В първите три дни от живота, при висок OI: т.н. „rescue” (спасителна) терапия
- Рутинно приложение при интубирани недоносени деца: т.н. „профилактична” терапия
- Късно включване, при повишен риск от БПД: т.н. „БПД превенция” терапия.

Нарастващ брой проучвания в световен мащаб доказват, че медикаментът има най-добър ефект при критично болни недоносени новородени с rPRoM, олигохидрамнион, завършена КСД профилактика пренатално, суспектна белодробна хипоплазия и белодробна хипертония (т. нар. четвърта група недоносени деца).

Institutes of Health (NIH) чрез консенсус утвърждава, че наличните данни не подкрепят приложението на iNO при новородени деца под 34 г.с. American Academy of Pediatrics (AAP) се обявява строго срещу рутинното, както и „спасяващо” приложение на медикамента при недоносени деца. И двете институции акцентират на съмнителната безопасност на медикамента при екстремно недоносени деца. Тази кохорта от новородени деца има по-висок риск от летален изход и интравентрикуларен кръвоизлив при лечение на ХДН с iNO. Въпреки тези препоръки, нерегламентираното приложение (off-label) на медикамента в тази група пациенти продължава да нараства, често като „терапия на отчаянието” при екстремно хипоксично недоносено дете на максимално вентилаторно подпомагане.

Терапията на PPHN със селективния белодробен вазодилатор iNO е с доказано най-висока ефективност, довеждаща до бърза хемодинамична

стабилизация при новородени деца ≥ 34 г.с. Въпреки, че iNO се прилага рутинно повече от 20 години при PPHN, съществуват все още редица въпроси относно времето на започване на лечението, дозата и продължителността на терапията при доносени новородени деца.

Огромният брой проведени проучвания и метаанализи до момента не изяснява ролята на медикамента в групата на недоносените деца. Противоречивите данни и липсата на консенсус по отношение на индикациите за приложение, дозата, времето и контингента недоносени деца, които е най-вероятно да се повлияят от терапията, са предпоставка за провеждане на настоящето клинично проучване.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1. ЦЕЛ

Изследване ефекта от приложението на инхалаторен азотен окис при новородени с различна гестационна възраст с оглед изработване на адекватни модели за провеждане на терапия в неонаталния период.

II.2. ЗАДАЧИ

I група ≥ 34 г.с.

1. Да се проучат факторите, свързани с бременността, акушерското поведение и ранния неонатален период, които са свързани с развитието на Персистираща белодробна хипертония на новороденото.

2. Да се анализира терапевтичният ефект на iNO чрез използване на обективни критерии за тежест на заболяването: OI.

3. Да се анализират настъпилите странични ефекти по време на провежданата терапия.

4. Да се направи сравнение на лечението с iNO и конвенционалната терапия на Персистираща белодробна хипертония по отношение на:

- Летален изход
- Хронични усложнения: Неврологични увреждания (промени в ТФЕ) и БПД
- Продължителност на болничен престой

5. Да се изработи протокол за провеждане на терапия на PPHN с iNO в неонаталния период.

II група ≤ 30 г.с.

1. Да се проучат факторите, свързани с бременността, реанимацията в родилна зала и ранния неонатален период, които са свързани с развитието на Бронхопулмонална дисплазия.

2. Да се анализира терапевтичният ефект на iNO при недоносени деца с Белодробна хипертония и повишен риск за развитие на Бронхопулмонална дисплазия.

3. Да се изработи протокол за провеждане на терапия с iNO при недоносени деца под 30 г.с.

III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

III.1. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Изследваният клиничен контингент обхваща новородените деца в СБАЛАГ „Майчин дом” – ЕАД, гр. София, лекувани в Интензивно отделение на Клиника по неонатология, за периода 01.04.2015г.-31.12.2018г. Обхванати са общо **64 новородени**, които са разпределени в **2 групи**, в зависимост от гестационната седмица, клиничната картина и формата на лечение, която се прилага:

I група новородени над 34 г.с. в критично състояние:

Първа група А – 12 деца: Новородени деца с РРНН и гестационна възраст над 34 г.с., в критично състояние и опасност за живота, въпреки оптимална апаратна вентилация. Терапията с iNO се започва след подписване на информирано съгласие от родителите и ехокардиографско изследване за изключване на цианотичен сърдечен порок и за поставяне на диагноза РРНН.

Първа група В – 20 деца (контролна): Проучване на новородени деца с РРНН, гестационна възраст над 34 г.с., в критично състояние, при които се прилага само оптимална апаратна вентилация.

II група новородени под 30 г.с. в критично състояние:

Втора група А – 11 деца: Новородени деца с гестационна възраст под 30 г.с. (новородени с екстремно ниско тегло ELBW), при които апаратната вентилация след приложение на екзогенен сурфактант Куросърф продължава повече от една седмица. Терапията с iNO се започва след подписване на информирано съгласие от родителите и ехокардиографско изследване.

Втора група В – 21 деца (контролна): Проучване на ELBW новородени, които провеждат само оптимална апаратна вентилация след приложение на Сурфактант.

III.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В проучването са използвани следните клинични и лабораторни методи:

А. Оценката на **ПЕРИНАТАЛНИТЕ ДАННИ** се прави на базата на анамнезата, История на раждането на майката и новороденото, клиничен преглед на новороденото. Анализират се заболявания на майката през бременността, наличие на КСД профилактика на белодробна зрялост, тегло, гестационна възраст, данни за интраутеринна ретардация.

Б. ОЦЕНКА НА НАЧАЛНАТА ТЕЖЕСТ НА ЗАБОЛЯВАНЕ включва анализ на Апгар скор на 1 и 5 мин, АКС от пъпна артерия, оценка на тежестта на дихателната недостатъчност по Silverman, рентгенография на бял дроб, ехокардиография, ТФЕ, статус на кръвосъсирване. Важен и обективен критерий

за оценка както на началната тежест на заболяването, така и на ефекта от проведеното лечение е Оксигенационния индекс (OI):

$$OI = MAP \cdot FiO_2 / PaO_2.$$

MAP – средно налягане в дихателните пътища; изчислява се автоматично от респиратора за обдишване на детето, въз основа на подаваните налягания, инспираторни времена, кълмплайънс и резистънс на белия дроб и дихателните пътища на пациента; колкото е по-високо MAP, толкова е по-тежко клиничното състояние на пациента и е по-висока вентилаторната му зависимост от респиратора.

FiO₂ – фракция на подавания кислород от респиратора; определя се от лекуващия лекар въз основа на клиничното състояние на пациента; колкото по-високи са O₂ нужди на детето, толкова по-тежко е клиничното му състояние.

PaO₂ – парциално артериално налягане на кислород в кръвта; изследва се по микрокръвен метод и е един от показателите на АКС; показва насищането на артериалната кръв с кислород; колкото е по-ниска стойността на PaO₂, толкова е по-тежко състоянието на детето и са по-високи кислородните му нужди.

OI е показател за ефективността на вентилацията на дете на апаратна вентилация, като колкото е по-висок, толкова състоянието е по-тежко. По литературни данни стойност на OI над 20 е индикация за начало на лечение с iNO.

В. ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНОТО СЪСТОЯНИЕ ПО ВРЕМЕ НА ТЕРАПИЯ включва анализ на:

- **Оксигенационен индекс (OI)**; на първия час след началото на терапията и при всяка промяна в концентрацията на подавания медикамент.
- **Ниво на метхемоглобин** - физиологичното съдържание на метхемоглобин в кръвта възлиза на по-малко от 1.5% от цялото количество хемоглобин; нивото се определя чрез спекрофотометричен анализ на метхемоглобин в Лаборатория за определяне на тежки метали и метаболити на токсични вещества към УМБАЛ „Свети Иван Рилски”; пациентите се проследяват също и чрез транскутанно измерване на нивото на метхемоглобин по време на терапията с апарат MasimoSet-Rad-97.
- **Статус на кръвосъсирване** – при клинични данни за хеморагия и ↑OI.
- **Трансфонтанелна ехография (ТФЕ)** – при неврологична симптоматика по време на терапия.
- **Ехокардиография** – при влошаване в клиничното състояние и ↑OI.
- **Транскутанна пулсоксиметрия** – непрекъснато и неинвазивно чрез неонатални пулсоксиметри – Masimo Radical (Nellcor N-560) Draeger Vista 120 се проследява сърдечна честота и кислородно насищане на кръвта (сатурация).

Г. МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ЕФЕКТА ОТ ТЕРАПИЯТА

- **Ехокардиография** – след края на терапията или преди изписване
- **Трансфонтанелна ехография (ТФЕ)** – преди изписване и/или в 36 г.с.
- **Оценка на тежестта на БПД** в 36 г.с. БПД - необходимост от кислородна суплементация (фракция на подаван кислород $FiO_2 \geq 21\%$) за минимум 28 дни. За децата < от 32 г.с. класифицирането по тежест става при навършване на 36 г.с. или при изписване (което се случи първо), а за децата ≥ 32 г.с. тежестта се определя според O_2 нужди на 56 дни или при изписване (което се случи първо). Според тежестта БПД се класифицира като: **лека** – без допълнителен кислород, **средно тежка** – необходимост от кислородна суплементация под 30%, **тежка** – вентилаторна и/или кислородна зависимост с $FiO_2 \geq 30\%$.

III.3. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Използвани са следните методи за описание, представяне и анализ на данните:

А. Описателни методи

- За параметрите, измервани по неметрични скали (например, вид на операцията) е дадено разпределението като абсолютна (брой) и относителна (%) честота.
- За параметрите, измервани по метрични скали (например, продължителност на операцията, кръвозагуба и пр.) са дадени: брой на случаите, средна аритметична, стандартно отклонение, минимална, максимална стойности и медиана.

Б. Проверка на хипотези

- Точният Хи-квадрат критерий на Фишер беше използван за проверка на хипотезите за връзка между неметричните характеристики.
- Независимите групи бяха сравнявани с t-критерия на Стюдънт за две независими извадки.
- При свързани беше използван t-критерия на Стюдънт за две свързани извадки.

Навсякъде резултатът се приемаше за статистически значим, ако емпиричното ниво на значимост (p-стойността) е по-малко от 0.05.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

A. НОВОРОДЕНИ ДЕЦА НАД 34 Г.С. В КРИТИЧНО СЪСТОЯНИЕ

1. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ ДЕЦА

Изследваният клиничен контингент обхваща **32** новородени деца над 34 г.с. в критично състояние с ехокардиографски поставена диагноза РРНН (табл.1).

Провеждането на терапия с iNO е критерий за разпределението на децата в две основни групи:

Първа група А – 12 деца (iNO група): Новородени деца с РРНН и гестационна възраст над 34 г.с., в критично състояние и опасност за живота, въпреки оптимална апаратна вентилация. Терапията с iNO се започва след ехокардиографско изследване за изключване на цианотичен сърдечен порок и за поставяне на диагноза РРНН – 37,5% от всички.

Първа група В – 20 деца (контролна): Проучване на новородени деца с РРНН, гестационна възраст над 34 г.с., в критично състояние, при които се прилага само оптимална апаратна вентилация – 62,5% от всички.

Не се установява статистически значима разлика между двете групи по отношение на **гестационната седмица**: средната гестационна възраст на първа група А е 36 ± 2 седмици, а на контролната група е 37 ± 1 седмици.

Липсва статистически значима разлика между двете групи по отношение на **теглото при раждане**: средното тегло на първа група А е 2739 ± 539 гр, а на контролната група е 3026 ± 629 гр. Децата с **ИУХ** в двете групи са 18.75%, като половината от тях са с тегло под 3 персентил за съответната гестационна възраст.

И в двете групи преобладава мъжкият **пол**, но липсва статистически значима разлика при включените в проучването деца ($p = 0.703$).

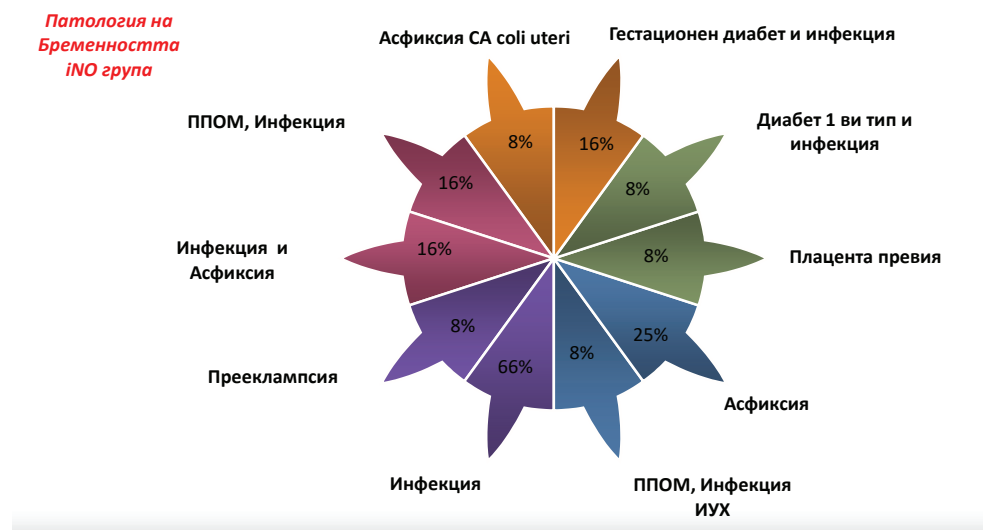
Всички деца от двете групи са родени чрез **Цезарово сечение**. Новородените деца в изследваните групи имат данни за умерена по тежест интрапартална асфиксия според стойностите на Апгар скората на 1 мин. Апгар скорът на 5 мин е над 7, като отново липсва статистически значима разлика между двете групи ($p = 0.286$).

Концентрацията на тежка патология в нашия перинатален център определя и разнообразието на усложнения на бременността, което се наблюдава при пациентите. На **фиг.1** и **фиг.2** е представено графично изображение на заболеваемостта по време на бременност при двете изследвани групи новородени. Процентът на заболеваемост в двете фигури надхвърля 100, тъй като в повечето случаи има повече от едно заболяване през бременността.

Таблица 1. Перинатални характеристики на новородените

Характеристика*	iNO гр./ n=12/	Контр. гр. /n=20/	P
Тегло (g)	2739 (1730-3500)	3026 (2050-4220)	0.199
Гест. възраст (г.с.)	36 (34-38)	36 (34-40)	0.428
Мъжки пол, n (%)	9 (75)	13 (65)	0.703
ИУХ, n (%)	1 (8)	5 (25)	0.097
Апгар скор, 1 мин.	<7 (2-7)	<7 (0-7)	0.231
Апгар скор, 5 мин.	<8 (5-9)	<8 (3-9)	0.603
pH	7.25 (7.00-7.40)	7.30 (6.9-7.41)	0.286
МФИ, n (%)	8 (66)	13 (65)	0.963
Диабет, n (%)	3 (25)	4 (20)	0.735
Цезарово сечение, n (%)	12 (100)	20 (100)	

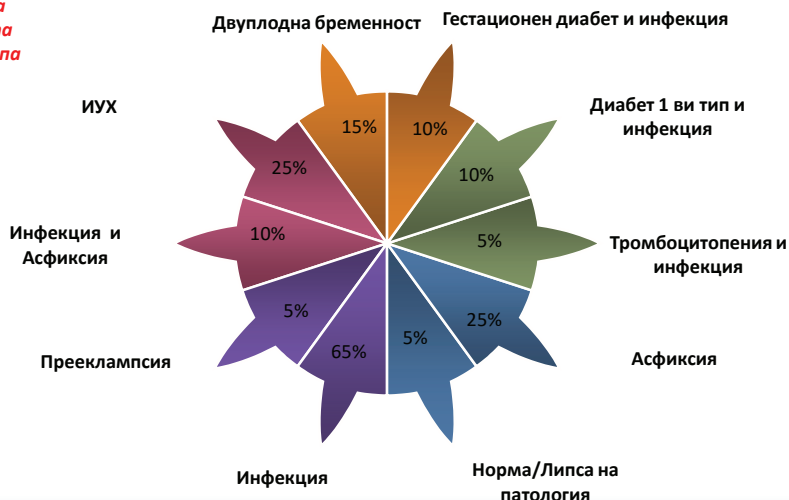
ИУХ – интраутеринна хипотрофия; МФИ – майчино-фетална инфекция
 * Данните са представени като средна стойност с интервал в скобите или като брой и % (в скобите)



Фигура 1. Патология на бременността при iNO група

ППОМ – преждевременно пукнат околоплоден мехур; Ca coli uteri – карцином на шийката на матката

Патология на
Бременността
Контролна група



Фигура 2. Патология на бременността при Контролна група ИУХ – интраутеринна хипотрофия

2. АНАЛИЗ НА ТЕЖЕСТТА НА ОСНОВНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ, ПРЕДИ СТАРТ НА ТЕРАПИЯТА С iNO

PPHN може да бъде идиопатична (10%) или да възникне вторично (90%) в резултат на някои неонатални белодробни заболявания, които водят до забавяне на релаксацията на белодробното съдово русло. Често белодробни заболявания като вродена диафрагмална херния, респираторен дистрес синдром (РДС), пневмония, мекониален аспирационен синдром (МАС) и транзиторна тахипнея на новороденото (ТТ) са свързани с развитието на PPHN (табл.2).

Таблица 2. Заболявания, свързани с развитие на PPHN

Заболяване*	iNO гр. n=12	Контр. гр. n=20	Начало на А.В. след раждане
Пневмония	3 (25)	8 (40)	6 час
РДС	3 (25)	6 (30)	3-4 час
Асфиксия	2 (16.6)	2 (10)	30 мин
МАС	3 (25)	3 (15)	30 мин
Белодробен кръвоизлив	3 (25)	2 (10)	7-8 час
Пневмоторакс	1 (8.3)	1 (5)	11-12 час

РДС – респираторен дистрес синдром; МАС - мекониален аспирационен синдром; А.В. – апаратна вентилация; *Данните са представени като брой или % (в скобите); началото на И.В. е представено като средна стойност за групата.

Липсва статистически значима разлика в двете групи по отношение на времето на започване на апаратна вентилация след раждането (табл.3).

Таблица 3. Час на започване на А.В. след раждането

Група		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
А.В./час на стартиране от раждането	iNO	12	3,500	3,1766	0,9170
	Контрола	20	5,300	6,3254	1,4144

А.В.- апаратна вентилация; (p-0.368)

Всички 32 новородени (100%) са с ехокардиографски поставена диагноза: Белодробна хипертония; дясно-ляв шънт през отворени фетални комуникация; трикуспидална инсуфициенция III-IV степен се открива при 14 (44%) от децата, като в iNO групата са 5 (42%), а в контролната група са 9 (45%). Тежката степен на трикуспидална инсуфициенция корелира с по-тежка степен на PPHN.

Оценката на тежестта на PPHN се базира на показателя **Оксигенационен индекс (OI)**. Според OI заболяването PPHN се определя като:

- Лека PPHN <15 OI
- Умерена PPHN $15 \geq 25$ OI
- Тежка PPHN $25 \geq 40$ OI
- Много тежка PPHN >40 OI

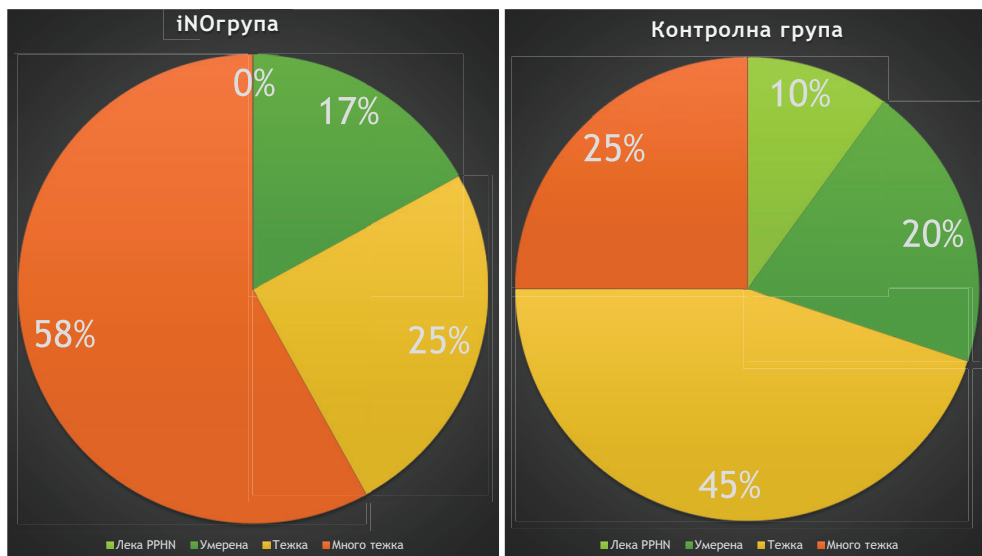
Анализа на OI при започване на апаратна вентилация установи следните особености (фиг.3):

iNO група:

- Най-висок е процентът на децата с много тежка PPHN – 58%
- Липсват деца с лека PPHN
- Най-висок OI имат децата с перинатална асфиксия, съчетана с инфекция
- Две от децата с най-висок OI преди започване на лечение са с неблагоприятен изход

Контролна група:

- Има деца с лека PPHN – 10%
- Децата с много тежка PPHN са 25%
- Преобладават децата тежка PPHN – 45%
- И в тази група най-висок OI имат децата с инфекция, MAC и асфиксия
- Неблагоприятен изход имат деца, както с много висок OI в началото на заболяването, така и деца с нисък OI.

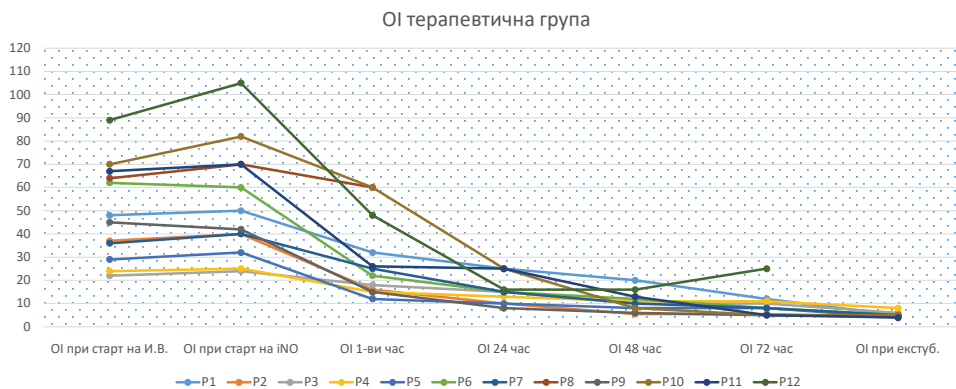


Фигура 3. Разпределение на пациентите спрямо тежестта на PPHN
 PPHN – персистираща белодробна хипертония при новороденото

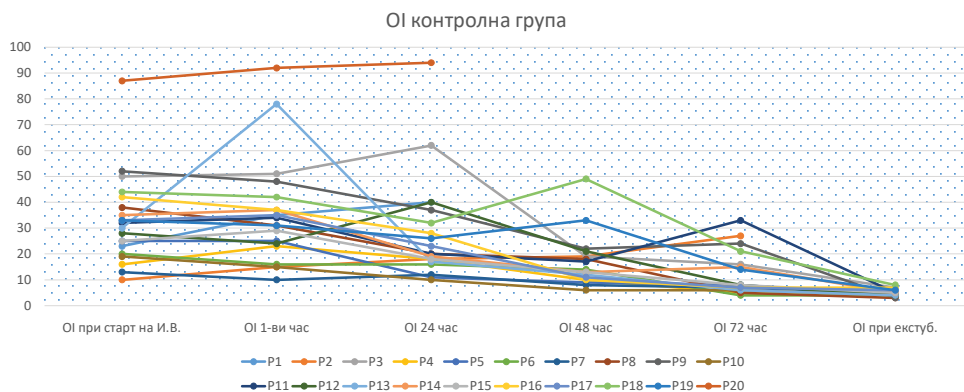
3. АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА iNO ПОСРЕДСТВОМ OI

Отговор на терапията с iNO се дефинира като $\geq 10\%$ увеличение на парциалното артериално налягане на O_2 (PaO_2) или $\geq 20\%$ намаление на OI след началото на терапията, без нужда от провеждане на ECMO. Това са т. нар. „responders”. Относително висок процент от новородени с хипоксична дихателна недостатъчност не показват веднага отговор към терапията и често се приемат за „non-responders”. Може да се направи изводът, че промените в PaO_2 и OI веднага след началото на терапията са недостатъчно прецизен биомаркер за отговорът към терапията при деца с хипоксична дихателна недостатъчност. При някои новородени, лекувани с iNO, отнема поне 24 часа след началото на терапията да се установи подобрене в оксигенацията.

Децата, включени в проучването, са проследявани за стойностите на OI динамично в рамките на 72 часа след началото на терапията и/или до прекратяване на апаратната вентилация. На **фиг.4** и **фиг.5** е представена динамиката на OI спрямо времето при двете групи пациенти.



Фигура 4. Динамика на ОI в iNO група
И.В.- изкуствена вентилация; ОI – оксигенационен индекс



Фигура 5. Динамика на ОI в Контролна група
И.В.- изкуствена вентилация; ОI – оксигенационен индекс

При анализ на динамиката на ОI при двете групи пациенти се установяват следните особености:

- Стойностите на ОI се понижават във времето и при двете групи; изключение е един пациент от контролната група, който е с тежка асфиксия и МАС при раждане с неблагоприятен изход и exitus letalis преди 48 час след раждането
- В iNO групата стойностите на ОI са по-високи при стартиране на терапията с iNO в сравнение с началото на апаратната вентилация; т.е. състоянието на пациентите прогресивно се влошава
- Стойностите на ОI при екстубация са по-ниски от 10 и при двете групи пациенти

- В iNO групата още на първия час от терапията се наблюдава рязко спадане на стойностите на ОI
- Повторен рязък спад на ОI се наблюдава и на 24 час в iNO групата
- В контролната група понижението на стойностите на ОI е плавно, с колебания към покачване при част от пациентите на 1, 24 и 48 час след началото на апаратната вентилация
- На 1, 24 и 48 час средните стойности на ОI са отчетливо по-високи в контролната група (табл.4).

Таблица 4. Средна стойност на ОI по часове в двете групи

Група	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P	P MW-test
ОI при старт на И.В.	12	49,417	20,9782	6,0559		
Контрола	20	32,750	17,2318	3,8531	0.021	0.023
ОI 1 час	12	29,083	17,4171	5,0279		
Контрола	20	35,400	20,2573	4,5297	0.376	0.293
ОI 24 час	11	16,09	6,252	1,885		
Контрола	20	28,05	19,959	4,463	0.021	0.016
ОI 48 час	11	10,86	4,313	1,301		
Контрола	18	16,89	10,278	2,423	0.077	0.050
ОI 72 час	11	9,32	5,763	1,738		
Контрола	18	12,28	8,662	2,042	0.325	0.585
ОI при екстубация	10	5,10	1,197	3,79		
Контрола	17	5,00	1,414	3,343	0.853	0.796

И.В.- изкуствена вентилация, ОI – оксигенационен индекс, MW-test – Mann-Whitney test

По отношение на динамиката на ОI могат да се направят следните изводи:

- ОI е по-висок в iNO групата спрямо контролната група единствено при стартиране на изкуствената вентилация
- В iNO групата ОI в рамките на първия час се понижава почти двойно (от 49 на 29 средна стойност), което съответства на 41%; логичното заключение е, че децата в терапевтичната група са „responders”, тъй като имат $\geq 20\%$ понижение на ОI
- В контролната група ОI на първия час е с по-висока средна стойност отколкото при стартиране на апаратната вентилация
- На 24 час понижението на ОI в iNO групата е 68% спрямо началната стойност, а в контролната група едва 15%; същата тенденция се наблюдава и на 48 час. Това са и времевите интервали, в които има статистически значима разлика между двете групи
- След 48 час понижението на стойностите на ОI в двете групи не се различава
- Децата в двете групи са екстубирани при сравнително ниски стойности на ОI; обяснението на този факт за iNO групата е свързано с повишен риск за настъпване на “rebound” ефект, т.е. повторно влошаване на състоянието на децата при понижението на дозата на iNO.

4. АНАЛИЗ НА КРАТКОСРОЧНИЯ ИЗХОД ОТ ТЕРАПИЯТА

Оценката на краткосрочния ефект от приложението на iNO при новородени деца с хипоксична дихателна недостатъчност и RPHN включва: а) продължителността на апаратната вентилация; б) броя дни на кислородотерапия; в) продължителността на болничния престой; г) летален изход (табл.5).

Таблица 5. Анализ на краткосрочния изход от терапията

Характеристика*	iNO гр. n=12	Контр. гр. n=20	P
Смърт, n(%)	2 (16)	3 (15)	0.634
Болничен престой (дни)	17.3±8.8	16.2±7.8	0.725
И.В. (дни)	7.3±3.2	6.1±3.6	0.340
O ₂ (дни)	6.4±2.7	7.1±3.4	0.457

ОI – оксигенационен индекс; И.В. – изкуствена вентилация; O₂ – кислородотерапия;

*Данните са представени като средна стойност с интервал или като брой и % (в скобите)

RPHN е едно от най-тежките белодробни заболявания, което възниква в неонаталния период. Среща се с честота едно на 500 живородени деца и има изключително висока смъртност. Около 10-50% от засегнатите деца умират (според различни източници), а 7-20% от оцелелите новородени развиват дългосрочни усложнения като загуба на слуха, хронична белодробна болест и интракраниални кръвоизливи.

Смъртността е 16% в терапевтичната група и 15% в контролната група. Липсва статистически значима разлика (p=0.634). Получените резултати не се различават от цитираните в литературата.

Средната продължителност на **апаратната вентилация** при iNO групата е по-висока (табл.6). Най-вероятно това се дължи на:

- По-тежкото общо състояние на децата в iNO групата (по-висок стартов ОI)
- Продължително лечение с ниска поддържаща доза iNO след настъпила начална стабилизация, поради възможност за развитие на „rebound” ефект.

Таблица 6. Продължителност на И.В. в двете групи

Група	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Дни И.В.				
iNO	12	7,3783	3,28929	,94954
Контрола	20	6,1335	3,63747	,81336

И.В. – изкуствена вентилация; p – **0.340**; Mann-Whitney test p – **0.116**

При анализа на броя дни, в които се провежда **O₂ терапия**, не се установява статистически значима разлика между двете групи: за iNO групата средната стойност е 6.4±2.7, а за контролната група 7.1±3.4, **p – 0.457**. Средната продължителност на O₂ терапията в контролната група, за разлика от продължителността на И.В., е по-висока спрямо терапевтичната група. Този факт се обяснява с:

- по-бързо начално стабилизиране на състоянието на пациентите (т.е. по-бързо понижениe на ОI);
- пълно преодоляване на белодробната хипертония, като причина за хипоксемия, дихателна недостатъчност и O₂ терапия.

Ефектът на iNO по отношение на продължителността на O₂ терапията оказва известно положително влияние върху дългосрочния изход от белодробното заболяване.

При анализа на краткосрочния ефект от терапията с iNO от съществено значение е показателят **продължителност на болничния престой (табл.7)**. Важността му се определя от факта, че това е и икономически показател, който дава информация за стойността на лечението.

Таблица 7. Продължителност на болничния престой

Група	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Престой дни iNO	12	17,2950	8,86201	2,55824
Контрола	20	16,2235	7,87107	1,76003

p – 0.725; Mann-Whitney test p – 0.664

Липсва статистическа значима разлика между двете групи по отношение на показателя **продължителност на болничния престой**. Средната продължителност на болнично лечение в двете групи е около 16-17 дни.

Лечението с iNO е рентабилно, но не и спестяващо средство. Възможно е по-ранното приложение на iNO при по-ниски стойности на ОI и по-стабилно общо състояние на пациентите да доведе до промяна **продължителността на болничния престой** при пациентите с РРHN.

iNO не е единственият фактор, който определя успешното повлияване на заболяването. РРHN в 90% от случаите възниква вторично, на фона на паренхимно белодробно заболяване и/или след интрапартална асфиксия. Т.е. изходът се определя от основното заболяване довели до възникване на РРHN.

Терапията на РРHN е комплексна, изискваща адекватна апаратна вентилация, хемодинамично подпомагане, строг мониторинг контрол и добавянето на един нов медикамент не би могло да промени показател като **продължителност на болничния престой**.

5. АНАЛИЗ НА ДЪЛГОСРОЧНИЯ ИЗХОД ОТ ТЕРАПИЯТА

Дългосрочният изход при новородени с РРНН зависи от първичното белодробно заболяване и от терапевтичните интервенции, които децата получават след раждане. Неврологични увреждания, включително когнитивни нарушения и загуба на слуха, могат да се наблюдават при 6.4% от оцелелите деца с РРНН. Проблеми с хранителния толеранс и белодробни заболявания се наблюдават при 24% от тези пациенти.

Част от пациентите, включени в проучването, са родени преди 37 г.с., поради тази причина се анализира честотата на Бронхопулмонална дисплазия (БПД) в двете групи (**табл.8**).

Таблица 8. БПД в двете групи

		*БПД		Общо
		Няма	Има	
Група	Контрола	17	3 (15)	20
	iNO	10	2 (16.6)	12
Общо		27	5 (15.6)	32

*Данните са представени като брой и % (в скобите); БПД – бронхопулмонална дисплазия; **p – 0.634**

Липсва статистически значима разлика между двете групи по отношение на този показател (БПД) (**p-0.634**). Новородените с установена БПД са с лека степен на заболяването, а общата честота е 15.6%, което не се различава от цитираната честота на белодробни усложнения при децата с РРНН. При дългосрочно проследяване до 12 месечна възраст не се установява по-висока честота на респираторни заболявания при тези пет деца спрямо останалите пациенти от двете групи. Не се доказва и повишена честота на приложение на бронходилататорна терапия.

По отношение на честотата на БПД при новородени деца с РРНН над 34 г.с. могат да се направят следните изводи:

- Честотата на БПД при деца с РРНН над 34 г.с. е сравнително ниска, тъй като това заболяване се развива при новородени с по-ниски гестационна възраст и тегло при раждане
- Терапията на РРНН (с или без iNO) няма отношение към развитието на БПД
- Дългосрочните белодробни проблеми при деца, които развиват РРНН след раждане, се определят по скоро от вида на първичното белодробно заболяване, а не от терапията на РРНН.
- Въпреки че, при проследяване на пациентите до 12 месечна възраст не се откриват разлики по отношение на белодробната заболяемост спрямо здрави контроли, проучванията, проведени до момента, наблягат на необходимостта за проследяване на тези пациенти поне до училищна възраст.

Всички пациенти, преди изписване от неонатално интензивно отделение, се изследват за нарушения на слуха при провеждане на масов неонатален скрининг. Не се регистрират увреждания при пациентите от двете групи.

При всички деца от двете групи се проведе **трансфонтанелна ехография (ТФЕ)** преди изписване от интензивно отделение с оглед анализ на необходимостта от дългосрочно проследяване. При статистическа обработка

на данните не се установиха значими разлики между двете групи по отношение на честотата на патологични промени (табл. 9).

Таблица 9. ТФЕ в двете групи

		*ТФЕ		Общо
		норма	патология	
Група	Контрола	5 (25)	15 (75)	20
	iNO	5 (42)	7(48)	12
Общо		10 (31)	22 (69)	32

*Данните са представени като брой и % (в скобите); ТФЕ – трансфонтанелна ехография; **p – 0.438**

Висок процент от пациентите (69% за двете групи) имат промени в ТФЕ. Въпреки че, липсва статистически значима разлика между групите, в iNO групата близо половината от децата (42%) имат нормална мозъчна структура при изписване. В контролната група това се наблюдава едва при ¼ от децата (25%). На **фиг.6** и **фиг.7** са представени основните промени в мозъчната структура, установени чрез ТФЕ в двете групи.



Фигура 6. ТФЕ промени в iNO група; ИВК - интравентрикуларен кръвоизлив



Фигура 7. ТФЕ промени в контролна група; ИВК – интравентрикуларен кръвоизлив; ПВЛ – перивентрикуларна левкомаляция; ХИЕ – хипоксично-исхемична енцефалопатия

Бързата стабилизация на общото състояние на децата с iNO, както и бързото понижаване на ОI, имат отношение към преобладаващия брой пациенти в iNO групата с нормална мозъчна структура, без патологични промени при ТФЕ. Именно осигуряването на хемодинамична стабилност предпазва от флуктуации на мозъчния кръвоток и намалява риска за възникване на ИВК и перивентрикуларна левкомаляция.

В. НОВОРОДЕНИ ДЕЦА ПОД 30 Г.С. В КРИТИЧНО СЪСТОЯНИЕ

1. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ ДЕЦА

Изследваният клиничен контингент обхваща **32** новородени деца под 30 г.с. в критично състояние, които провеждат продължително време апаратна вентилация. Провеждането на терапия с iNO е критерий за разпределението на децата в две основни групи (**табл.10**).

Втора група А (iNO група) – 11 деца (34.4%): Новородени деца с гестационна възраст под 30 г.с. (новородени с екстремно ниско тегло ELBW), при които апаратната вентилация след приложение на екзогенен сърфактант Куросърф продължава повече от една седмица. Терапията с iNO се започва след ехокардиографско изследване за изключване на цианотичен сърдечен порок и сърдечна недостатъчност.

Втора група В (контролна) – 21 деца (65.6%): Проучване на ELBW новородени в критично състояние, които провеждат само оптимална апаратна вентилация след приложение на Сърфактант.

По отношение на **гестационната възраст** не се установява статистически значима разлика между групите: средната гестационна възраст на втора група А е 27 ± 1 седмици, а на контролната група е 26 ± 2 седмици.

По отношение на **теглото при раждане** липсва статистически значима разлика между двете групи: средното тегло на втора група А е 709 ± 202 гр, а на контролната група е 699 ± 148 гр. Повечето деца от двете групи са с екстремно ниско тегло при раждане (ELBW), като в iNO групата преобладават децата с тегло под 600 гр, а в контролната група с тегло между 700 и 800 гр. Установява се висок процент на деца с интраутеринна хипотрофия (**ИУХ**), достигащ близо 50% в двете групи. Статистически значима разлика по отношение на този показател липсва между двете групи (**p-0.602**). Повече от половината от децата с ИУХ са с тегло под 3 перцентил за съответната гестационна възраст.

Мъжкият **пол** преобладава, но не се установява статистически значима разлика между групите (p-0.590). Всички пациенти, включени в проучването, по отношение на основните перинатални характеристики – възраст, пол и тегло имат изключително висок риск за хронични увреждания или летален изход.

Децата от iNO групата имат статистически значима по-ниска средна стойност на **pH от пъпна артерия** спрямо контролната група (**p-0.026**). pH е обективен показател, който дава реална представа за нуждата от реанимация при пациентите в родилна зала. Децата от iNO групата имат средна стойност на pH от пъпна артерия 7.23, което обективно показва необходимостта от активна реанимация при тези пациенти, а това е един от най-рисковите фактори за развитие на БПД.

Таблица 10. Перинатални характеристики на новородените

Характеристика*	iNO гр./ n=11/	Контр. гр. /n=21/	P
Тегло (g)	709 (410-1040)	699 (490-1040)	0.874
Гест. възраст (г.с.)	27 (24-28)	26 (24-30)	0.455
Мъжки пол, n (%)	6 (55)	12 (57)	0.590
ИУХ, n (%)	5 (45)	10 (48)	0.602
Апгар скор, 1 мин.	<5 (1-4)	<5 (1-6)	0.760
Апгар скор, 5 мин.	<7 (3-7)	<7 (1-7)	0.744
pH	7.23 (7.09-7.31)	7.31 (7.10-7.50)	<u>0.026</u>
<u>ППОМ, n(%), олигохидрамнион</u>	2 (18)	10 (48)	<u>0.014</u>
<u>Прееклампсия, HELLP</u>	8 (73)	8 (38)	<u>0.011</u>
Многоплодна бременност	3 (27)	7 (33)	0.628
Майчина инфекция	2 (18)	4 (19)	0.892
<u>Цезарово сечение, n (%)</u>	10 (91)	12 (58)	<u>0.017</u>
КСД проф.	8 (73)	10 (48)	0.266

ИУХ – интраутеринна хипотрофия; ППОМ – преждевременно пукнат околоплоден мехур; HELLP – хемолиза, ↑чернодробни ензими, ↓Tr; КСД - кортикостероиди

* Данните са представени като средна стойност с интервал в скобите или като брой и % (в скобите)

На **фиг.8** и **фиг.9** е представено графично изображение на заболеваемостта по време на бременност при двете изследвани групи новородени. Процентът надхвърля 100, тъй като в повечето случаи има повече от едно заболяване през бременността.

При сравнителния анализ се установява статистически значима разлика между двете групи по отношение на две от усложненията на бременността. Прееклампсията и/или HELLP се среща с много по-висока честота в iNO групата (**p-0.011**), а ППОМ и олигохидрамнион е със статистически значимо по-висока честота в контролната група (**p-0.014**). По отношение на другите усложнения на бременността липсва значима разлика между двете групи.



Фигура 8. Патология на бременността при iNO група

ППОМ – преждевременно пукнат околоплоден мехур (+олигохидрамнион); HELLP – хемолиза, ↑чернодробни ензими, ↓Тр

Преекламписия и/или HELLP (хемолиза, ↑чернодробни ензими, ↓Тр) е най-често срещаното усложнение на бременността при iNO групата, установява се при 73% от пациентите; в контролната група ППОМ и олигохидрамнион е усложнението, което се среща с най-голяма честота (48%), следван от многоплодната бременност – 33%.



Фигура 9. Патология на бременността при Контролна група

ППОМ – преждевременно пукнат околоплоден мехур (+олигохидрамнион); HELLP – хемолиза, ↑чернодробни ензими, ↓Тр

При анализа на метода на родоразрешение - 69% от включените в проучването пациенти са родени по оперативен механизъм. Между двете групи се установява статистически значима разлика ($p < 0.017$), като в iNO групата 91% от децата са родоразрешени чрез **цезарово сечение**, а в контролната група този процент е 58%. Считаме, че тази разлика между двете групи се дължи на разликите в преобладаващата патология на бременността при iNO и контролната група.

Повечето деца в iNO групата са родени от бременности, които протичат с прееклампсия и/или HELLP синдром (73%) - животозастрашаващи състояния за майката, при които се провежда спешно цезарово сечение.

Преобладаващата част от децата в контролната група са родени от бременности, които протичат с ППОМ и олигохидрамнион (48%). Обикновено те се раждат по нормален механизъм след завършване на кортикостероидната профилактика за белодробна зрялост и преустановяване на токолитичната терапия.

Анализът на наличието на **кортикостероидна профилактика (КСП)** на белодробна зрялост при жени със заплашващо преждевременно раждане е изключително важен (табл.11).

Таблица 11. Кортикостероидна профилактика на белодробна зрялост

		*КСП		Общо
		No	Yes	
Група	контрола	11(52)	10(48)	21
	iNO	3(27)	8(73)	11
Общо		14(44)	18(56)	32

*Данните са представени като брой и % (в скобите); КСП – кортикостероидна профилактика; **p – 0.266**

КСП е проведена при повече от половината от включените в проучването недоносени деца (56%). В контролната група близо половината от пациентите (48%) са родени след проведена КСП. В iNO групата този процент е доста по-висок (73%). Въпреки това, между двете групи не се открива статистически значима разлика по отношение на показателя **наличие на КСП** преди раждане (**p – 0.266**). По-високият процент на недоносени пациенти, родени след КСП в iNO групата вероятно е резултат от следните причини: 1. Водещата патология на бременността в iNO групата е прееклампсия (73%), т.е. тези пациентки имат болничен престой преди раждане с оглед на стабилизиране на състоянието, а това предполага и провеждане на КСП. 2. Водещата патология на бременността в контролната група е ППОМ (48%), а при тези пациентки преждевременното раждане обикновено настъпва преди да има достатъчно време за провеждане на пълния курс кортикостероиди.

Аntenаталните кортикостероиди понижават честотата и тежестта на ХМБ, както и неонаталната смъртност. Тяхната роля при намаляване честотата на БПД е противоречива, но понижавайки влиянието на класически рискови фактори като изкуствената вентилация, постнаталните инфекции и Персистиращия артериален канал, те биха могли да имат позитивен ефект върху честотата и тежестта на БПД.

2. АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА iNO ПРИ НЕДОНОСЕНИ ДЕЦА

2.1. Анализ на ефекта на iNO при недоносени деца с Белодробна хипертония

Белодробната хипертония (БХ) е често срещано заболяване при недоносените деца. Множество рискови фактори, като екстремната незрялост и интраутеринната хипотрофия, са обсъждани като причина за нейното възникване. Точните патологични механизми не са напълно изяснени, но се смята, че БХ възниква в резултат на физиологична незрялост на сигналния път на NO, както и на нарушено развитие и ексцесивна мускуларизация на белодробните съдове. Тази теория дава основание на редица изследователи да анализират терапевтичния ефект на iNO (като форма на заместителна терапия) за превенция и лечение на БХ при недоносените деца.

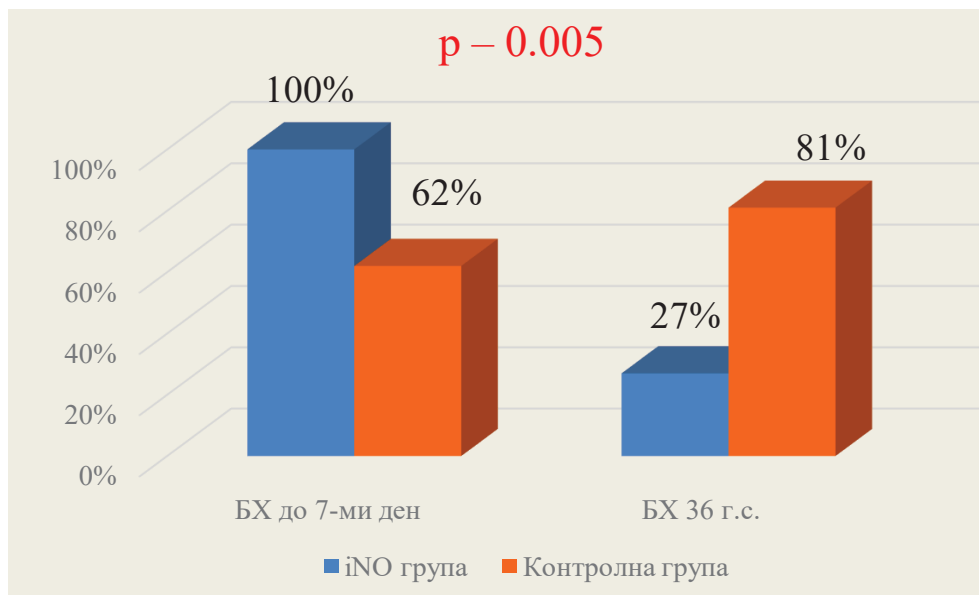
Диагнозата БХ се поставя чрез ехокардиографско изследване, но липсва консенсус за времето на провеждане му като скринингов метод за ранно откриване на заболяването. При част от недоносените деца заболяването се открива в ранния неонатален период (първите 2 седмици от живота), като тази форма се нарича „ранна БХ”. Често нейната поява влошава клиничното протичане на ХМБ и се асоциира с повишен риск за развитие на тежка БПД.

Диагнозата на т.нар. „късна БХ” обикновено се поставя в 36 г.с. При голяма част от недоносените деца, особено тези родени с тегло <1000гр, БХ се изяснява като усложнение на вече установена БПД (БХ имат около 17% от децата с БПД и близо ¼ от децата с тежка БПД). БХ може да имат също така и новородени недоносени деца без БПД. Тъй като установяването на БХ, независимо дали е „ранна” или „късна”, сигнификантно повишава заболяемостта и смъртността при недоносените с БПД, е възможно ранното лечение с белодробни вазодилататори да подобри изходът от заболяването.

Тези данни ни дават основание да проведем двукратно ехокардиографско изследване при включените в проучването пациенти. Първоначалната оценка се провежда в рамките на първите седем дни след раждането, за да може да се установи наличието на „ранна” белодробна хипертония. Второто изследване за установяване на „късна” БХ се осъществява в 36 г.с. при всички включени в проучването пациенти, независимо от наличието и тежестта на БПД (**фиг.10**).

Наличието на „ранна БХ” при всички деца от iNO групата е лош предиктивен белег за развитие на „късна БХ” и БПД. Започването на терапия с iNO в тази група пациенти, с оглед превенция на късните усложнения, е напълно оправдано.

В 36 г.с. данните от ехокардиографията показват съвсем различна информация. „Късна БХ” се установява при едва 27% от децата в iNO групата, т.е. има 73% спадане на заболяемостта. При субгрупов анализ се установява, че тези 27% са от мъжки пол, <26 г.с. и родени от бременности, протекли с тежка прееклампсия и интраутеринна хипотрофия.



Фигура 10. Ехокардиографски установена БХ в двете групи
БХ – белодробна хипертония

„Късна БХ” в контролната група се доказва при 81% от пациентите, като се отчита нарастване спрямо ранния скрининг (62%). Всички пациенти, които са диагностицирани с „ранна БХ” имат и ехокардиографски данни за „късна БХ”. 19% от децата, които имат ПАК при ранен скрининг са с установена „късна БХ” при изследването в 36 г.с. Пациентите, които имат нормална ехокардиографска находка на 7-ми ден след раждането, не развиват БХ в 36 г.с. При субгрупов анализ се установява, че пациентите, които нямат БХ в 36 г.с. са без данни за интраутеринна хипотрофия и при нито един от тези пациенти не е проведена кортикостероидна профилактика за белодробна зрялост.

Разликата между двете групи по отношение на „късната БХ” е статистически значима: $p = 0.005$. Този резултат е с изключително висока стойност, тъй като показва, че приложението на iNO при високо рискови екстремно недоносени деца с „ранна БХ” води до отчетливо понижение на честотата на БХ в 36 г.с., а това е свързано с намаляване на риска за развитие на дългосрочни белодробни увреждания, които неминуемо съпътстват БХ.

„Късната БХ” е най-честото съпътстващо усложнение на вече развила се БПД. Честотата на заболяването нараства с нарастване на тежестта на БПД. Това е повод да се анализира връзката между двете заболявания при пациентите от двете групи с доказана ехокардиографски БХ в 36 г.с. (**табл. 12**).

Тежка БПД се установява при 100% от пациентите в iNO групата с доказана БХ в 36 г.с. Всички деца, при които липсва ефект на iNO по отношение на БХ са с тежка форма на Хронично белодробно увреждане.

Таблица 12. Честота и тежест на БПД, при пациентите с БХ

	/-/БПД	Лека БПД	Умерена БПД	Тежка БПД
*БХ iNO група				3(100)
*БХ контр. група	2(12)		4(23)	11(65)

*Данните са представени като брой и % (в скобите); БПД – бронхо-пулмонална дисплазия; БХ – белодробна хипертония

В контролната група резултатите са по-различни. Най-висок е процентът на децата с тежка форма на БПД (65%), следван от пациентите с умерена степен на БПД (23%). В контролната група 12% от децата с „късна БХ” нямат БПД в 36 г.с.

Получените резултати доказват високата честота на БПД–асоцираната БХ, както и положителния ефект на белодробния вазодилататор iNO, приложен при недоносени деца с БХ и хипоксична дихателна недостатъчност.

Децата, включени в проучването, попадат в групата на най-рисковите пациенти за развитие на БХ – те са екстремно недоносени, с интраутеринна хипотрофия, родени от патологично протекли бременности (ППОМ и тежка прееклампсия). Пациентите с БПД имат 3 пъти по-висок риск за развитие на БХ, сравнени с тези без БПД. В същото време появата на БХ променя хода и прогнозата на БПД, като БХ най-често се асоциира с умерена или тежка степен на БПД. Подобна връзка установяваме и в нашето проучване. Тежка или умерена степен на БПД имат 90% от пациентите с БХ в двете групи, а едва 10% имат БХ без съпътстваща БПД.

В ерата на съвременната прецизна медицина е от съществено значение да се отдиференцира популацията на недоносените деца с критична хипоксична дихателна недостатъчност, които биха се подобрили от лечение с iNO. Субгруповият ни анализ показва, че децата, които се повлияват от терапията, имат следните характеристики:

- Гестационна възраст > 26г.с.
- Женски пол.
- Ехокардиография, проведена в първите 2 седмици след раждането, с данни за наличие на БХ.
- Недоносени деца без съпътстваща Интраутеринна хипотрофия (ИУХ) и без анамнестични данни за прееклампсия при майката.
- Недоносени новородени от бременности, протекли с ППОМ.
- Завършен само един курс на лечение с антенатални кортикостероиди.

Положителният ефект на iNO, който се установява в проучването, се дължи най-вече на ранното приложение (в рамките на първите 7-10 дни след раждане) на медикамента, както и на приложението му при група от недоносени деца, които според наличните до този момент резултати от клинични проучвания, е най-вероятно да се повлияят от вазодилатативната терапия. Възможно е ППОМ да индуцира транзитoren дефект в синтеза на NO и по този начин да спомага за развитието на БХ. Терапията с iNO преодолява този проблем, но същевременно засяга белодробното узряване.

2.2. Анализ на краткосрочния изход от терапията с iNO при недоносени деца

За оценка на ефекта от приложението на iNO при недоносени деца е важно да се проучи дали този вид терапия променя продължителността на апаратната вентилация, броя дни на кислородотерапия, продължителността на болничния престой, както и честотата на летален изход (табл.13).

Таблица 13. Анализ на краткосрочния изход от терапията

Характеристика*	iNO гр. n=11	Контр. гр. n=21	P
Смърт, n(%)	2 (18)	3 (14)	1.000
Болничен престой (дни)	107±31	108±48	0.961
И.В. (дни)	68±37	39±22	0.037
O ₂ (дни)	25±11	72±18	0.000

И.В. – изкуствена вентилация; O₂ – кислородотерапия;

* Данните са представени като средна стойност с интервал или като брой и % (в скобите)

По отношение на **леталния изход** не се откриват статистически значими разлики между двете групи. Смъртността в терапевтичната група е 18%, а в контролната 14%, а p – 1.000 по отношение на този показател. В литературата, както и в настоящото проучване, iNO не понижава смъртността в тази група пациенти. Това се дължи на факта, че преживяемостта на екстремно недоносените деца се определя в най-висока степен от следните фактори:

- Гестационна възраст и тегло при раждане, липса на интраутеринна хипотрофия
- Наличие на кортикостероидна профилактика
- Липса на перинатална асфиксия
- Провеждане на адекватна реанимация в родилна зала
- Минимална инвазивност в първите дни след раждането.

Средната продължителност на болничния престой в двете групи е над 3 месеца. Липсва статистически значима разлика по отношение на този показател между групите (табл.14).

Таблица 14. Продължителност на болничния престой

Група		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Престой/Дни	iNO	11	107.455	31.2037	9.4083
	Контрола	21	108.238	48.0395	10.4831

p – 0.961; Mann-Whitney test p – 0.405

При анализа на краткосрочния изход от терапията от съществено значение е оценката на показателя **продължителност на изкуствената вентилация (И.В.)** (табл.15).

Таблица 15. Продължителност на И.В. в групите под 30 г.с.

Група		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Дни И.В.	iNO	11	68.000	37.3818	11.2710
	контрола	21	39.667	21.8823	4.7751

И.В. – изкуствена вентилация; **p – 0.037**; Mann-Whitney test **p – 0.023**

Статистически значимо по-продължителната И.В. при пациентите в iNO–групата е фактор с неблагоприятен ефект по отношение на дългосрочната прогноза при тази група недоносени деца. Тази разлика между двете групи се дължи на следните фактори:

- Протоколът за провеждане на терапия с iNO при недоносени деца, който предполага продължително лечение (средно 21 дни) по време на което пациентите са на И.В.
- По-тежка степен на интрапартална асфиксия на децата в iNO–групата с наличие на статистически значима разлика между групите по отношение на стойността на рН от пъпна артерия (p – 0.026). ИПА довежда до развитие на по-тежка степен на РДС, което от своя страна предполага и по-продължителна И.В.
- Диагностицираната ехокардиографски БХ в първите 7 дни след раждането (100% от децата в iNO–групата са с ранна БХ, докато в контролната група този процент е 62%). Ранната БХ е усложнение на основното заболяване (РДС), което предполага и провеждането на по-продължителна И.В. при тази група пациенти.
- Приложението на iNO води до стабилизиране на хемодиманиката, особено при екстремно недоносени деца, които в първите дни от живота са с животозастрашаваща клиника на РРНН, характерна за доносените деца. Именно тази група деца впоследствие провежда продължителна апаратна вентилация, най-често поради настъпили хронични усложнения – тежка степен на БПД.

Оценката на показателя **продължителност на O₂ терапията** е от съществено значение при анализа на краткосрочния изход от терапията (табл. 16).

Таблица 16. Продължителност на O₂ терапията в групите под 30 г.с.

Група		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Дни O ₂	iNO	11	24.55	10.940	3.298
	контрола	18*	72.28	17.573	4.142

p – 0.000; Mann-Whitney test **p – 0.000**

* Броят на пациентите е 18, поради настъпил летален изход при 3 пациента, които провеждат само И.В. след раждането.

Значително по-ниската продължителност на O₂ терапията в iNO групата е от съществено значение за дългосрочната прогноза при екстремно недоносените деца. Този благоприятен ефект на медикамента се обяснява със следните фактори:

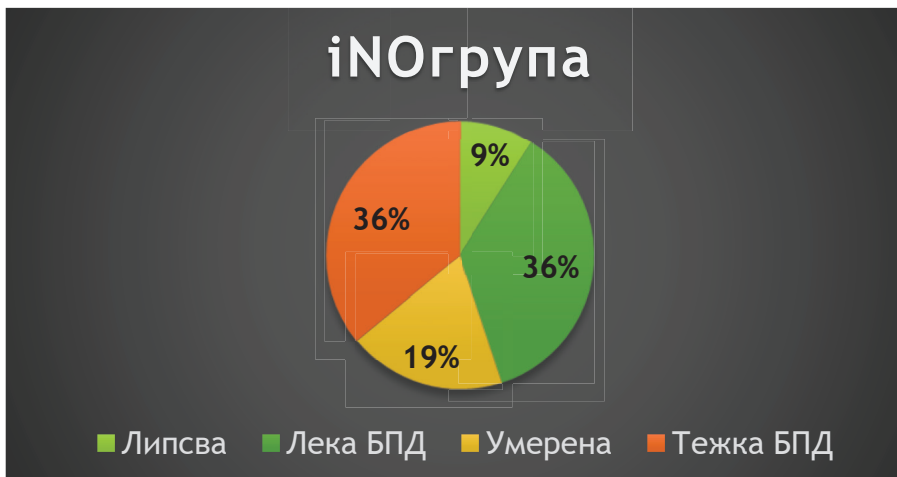
- Постигане на хемодинамична стабилност при екстремно недоносени деца в критично общо състояние и съответно понижено на техните O₂ нужди.
- Преодоляване на „ранната“ БХ, която е причина за тежки хипоксемии и нужда от подаване на O₂ продължително време.
- Статистически значимо по-ниската честота на „късна“ БХ в терапевтичната група. „Късната“ БХ възниква като усложнение на Бронхопулмоналната дисплазия, което влошава тежестта на протичане на хроничното заболяване. Това влошаване клинично протича като повишени нужди от продължителна O₂ терапия.

В заключение от анализа на краткосрочния ефект от терапията с iNO при недоносени деца под 30 г.с. може да се подчертае, че нашите данни не се различават съществено от цитираните резултати в литературата. Медикаментът не променя комплексни показатели като смъртност и/или болничен престой. Благоприятният ефект върху продължителността на O₂ терапията дава основание за надежда по отношение на намаляване на хроничните увреждания.

3. АНАЛИЗ НА ДЪЛГОСРОЧНИЯ ИЗХОД ОТ ТЕРАПИЯТА С iNO ПРИ НЕДОНОСЕНИ ДЕЦА

3.1. Бронхопулмонална дисплазия

Ballard et al са първите учени, които доказват положителен ефект на iNO по отношение на честотата на БПД. В настоящото проучване е приложен оригиналният протокол на Ballard по отношение на времето на включване, дозата и продължителността на терапията с медикамента. На **фиг.11** и **фиг.12** е представено процентното разпределение на децата в двете групи спрямо тежестта на БПД.



Фигура 11. БПД в iNO групата под 30 г.с.;
БПД – Бронхопулмонална дисплазия



Фигура 12. БПД в контролната група под 30 г.с.;
БПД – Бронхопулмонална дисплазия

Между двете групи се наблюдават значими разлики по отношение на честотата на БПД. В контролната група всички оцелели пациенти (18 на брой) имат БПД, като тя е съответно умерена степен (39%) и тежка степен (61%).

В iNO групата децата с умерена степен на заболяването са 19% и между двете групи липсва статистически значима разлика с **p=0.441**. В терапевтичната група тежка степен на БПД се среща при 36% от пациентите, като по отношение на най-тежката форма на заболяването не се доказва статистически значима разлика между двете групи с **p=0.472**.

В iNO групата при 9% от пациентите липсва БПД и между двете групи има статистически значима разлика с **p=0.002**. В терапевтичната група 1/3 от децата са с лека степен на заболяването, каквато не се установява при нито едно дете от контролната група със статистически значима разлика **p=0.009**. При субгрупов анализ се установи, че децата с липсваща и лека степен на БПД имат следните общи характеристики:

- Гестационна възраст ≥ 27 г.с.
- Женски пол
- ППОМ и завършена кортикостероидна профилактика
- Ехокардиографски данни за „ранна“ БХ, липсваща „късна“ БХ.

Статистически значимите разлики по отношение на липсата на БПД и леката степен на заболяването се дължат преди всичко на описаните перинатални характеристики при тези пациенти: по-високата гестационна възраст, женския пол, ППОМ. Позитивният ефект на iNO по отношение на намаляване на тежестта на БПД се дължи най-вероятно на благоприятното повлияване на „ранната“ БХ при най-подходящия контингент недоносени деца – тези с ППОМ, сравнително по-висока гестационна възраст и завършена кортикостероидна профилактика.

3.2. Ретинопатия на недоносеността

iNO няма отношение към развитието и/или превенцията на това заболяване, но поради доказано по-ниска продължителност на кислородотерапията в iNO-групата, се анализира честотата на ROP (табл.17).

Таблица 17. Честота на Ретинопатия в групите под 30 г.с.

		Ретинопатия		Общо
		Няма	Има	
Група	контрола	13(62)	8(38)	21
	iNO	8(73)	3(27)	11
Общо		21(100)	11(100)	32

* Данните са представени като брой и % (в скобите); **p = 0.703**

Въпреки разликите между групите по отношение на рискови фактори за развитие на ROP (Изкуствена вентилация и кислородотерапия), iNO не повлиява честотата и тежестта на това хронично усложнение при недоносените деца (**p=0.703**).

3.3. Трансфонтанелна ехография

Трансфонтанелна ехография при включените в проучването пациенти е проведена двукратно: в първите седем дни след раждането (тъй като тежки степени на мозъчни увреждания са изключващ критерий за започване на терапия с iNO) и в 36 г.с. (като прогностичен белег за бъдещи неврологични увреждания).

Ехографията в първите седем дни при всички включени пациенти е нормална или с малки промени (Интравентрикуларни кръвоизливи ИВК I-II степен и/или повишена ехогенност перивентрикуларно).

Не се установява разлика между двете групи по отношение на ТФЕ в 36 г.с. (преобладават различни по степен интравентрикуларни кръвоизливи). От тежките нарушения в iNO-групата се наблюдава посткръвоизливна хидроцефалия в 9%, а в контролната група перивентрикуларна левкомалация при 11% от пациентите.

V. ИЗВОДИ

1. Персистиращата белодробна хипертония на новороденото (PPHN) възниква най-често вторично на фона на белодробно заболяване – вродена пневмония, РДС, асфиксия, МАС, белодробен кръвоизлив, пневмоторакс.

Определящи фактори за развитието и тежестта на PPHN са:

- Патологично протекла бременност (Диабет и майчина инфекция).
- Раждане чрез Цезарово сечение (преди 38 г.с.).
- Съчетание на асфиксия при раждане с данни за майчино-фетална инфекция.

2. Оксигенационният индекс (OI) е обективен критерий, който дава важна информация за тежестта на PPHN и за ефекта на приложеното лечение. Терапията с iNO води до по-бърза хемодинамична стабилизация на пациентите в сравнение с конвенционалното лечение на PPHN.

3. По време на терапията с iNO не се установяват странични ефекти. Липсват коагулационни нарушения, нивата на метхемоглобин не надвишават 5%.

4. При новородени деца ≥ 34 г.с. с PPHN, терапията с iNO не повлиява комплексни показатели като: летален изход, продължителност на болничен престой, хронични усложнения.

5. **Определящи фактори за развитието и тежестта на БПД са:** гестационна възраст < 27 г.с., мъжки пол, патологично протекла бременност – прееклампсия, ППОМ и/или олигохидрамнион, ИУХ, асфиксия при раждане. Продължителната апаратна вентилация, както и установяването на „ранна“ БХ също са предиктивни фактори за развитие на БПД.

6. Приложението на iNO при високо рискови екстремно недоносени деца с „ранна БХ“ **понижава на честотата на БХ в 36 г.с.**

7. Недоносените деца ≤ 30 г.с., при които се установява **положителния ефект на iNO**, имат следните **характеристики:**

- Гестационна възраст > 26 г.с.
- Женски пол.
- Недоносени деца без съпътстваща Интраутеринна хипотрофия (ИУХ) и без анамнестични данни за прееклампсия при майката.
- Недоносени новородени от бременности, протекли с ППОМ.
- Завършен само един курс на лечение с антенатални кортикостероиди.
- Ехокардиография, проведена в първите 2 седмици след раждането, с данни за наличие на „ранна“ БХ.

8. Приложението на iNO при новородени с гестационна възраст ≤ 30 г.с. не повлиява показатели като: летален изход и болничен престой. **Терапията с iNO повишава** процента на децата, които оцеляват **без или с лека степен на БПД.**

Предлагаме протокол за провеждане на терапия с iNO в неонаталния период при две групи пациенти: новородени ≥ 34 г.с. с PPHN и недоносени деца с повишен риск за развитие на БПД.

ПРОТОКОЛ

за ЛЕЧЕНИЕ С iNO на PPHN

Включващи критерии:

- Новородени деца с гестационна възраст ≥ 34 г.с
- Дихателна недостатъчност, апаратна вентилация и $OI > 20$, Диагноза: РДС, МАС, Вродена пневмония, Белодробна хипоплазия, Първична /Идиопатична/ PPHN, Перинатална асфиксия.
- Ехокардиография - данни за интрапулмонален дясно-ляв шънт, нарушене вентилация/перфузия, данни за PPHN
- Нормален статус на кръвосъсирване

Изключващи критерии:

- Тежки малформации; вродени сърдечни малформации с дясно-ляв шънт или сърдечна недостатъчност
- Нарушения в коагулационния статус
- ИВК IV степен двустранно

Терапия:

- Схема: начало с 20 ppm, оценка на ефекта на 30 мин.- отговарящи на терапията са деца с намаляване на OI с $\geq 20-25\%$. Дозата се намалява с по 5 ppm на всеки 1-2 часа до достигане на поддържаща доза от 5 ppm. Остава на тази доза 12 часа и се прави преоценка на лечението.
- Отвикване: начало при $FiO_2 < 0.7$, стъпки от 5 ppm на всеки 2-4 часа, а при доза под 5 ppm намаляване с по 1 ppm. Детето може да остане на доза 1 ppm 12-24 часа преди да се направи опит за пълно спиране на медикамента при OI около 5.
- Изследване на нива на метхемоглобин на 1-ви час от началото на лечението, на 4-ти час и след това на всеки 12 часа и/или транскутанно измерване на нивото на метхемоглобин по време на терапията с апарат MasimoSet-Rad-97.
- ТФЕ преди началото на лечението и след приключване.
- Статус на кръвосъсирване преди началото на лечението и при кървене.
- Ехокардиография преди началото на лечението и след приключване на терапията.

ПРОТОКОЛ

за ЛЕЧЕНИЕ С iNO /Превенция на БПД/

Включващи критерии:

- Недоносени деца с тегло под 1300гр. и 30 г.с.
- Апаратна вентилация /вкл. неинвазивна/ след приложение на Сърфактант повече от 7 дни
- Ехокардиографски данни за БХ
- Нормален статус на кръвосъсирване

Изключващи критерии:

- Тежки малформации
- Вродени сърдечни малформации с дясно-ляв шънт или сърдечна недостатъчност; ПАК
- Нарушения в коагулационния статус
- ИВК IV степен двустранно

Терапия:

- Начало: между 7 и 21 ден след раждането
- Схема: 20 ppm три дни, 10 ppm седем дни, 5 ppm седем дни, 2 ppm седем дни.
- Изследване на нива на метхемоглобин на 1-ви час от началото на лечението, на 4-ти час и на всеки 12 часа след това и/или транскутанно измерване на нивото на метхемоглобин по време на терапията с апарат MasimoSet-Rad-97.
- ТФЕ преди началото на лечението и в 36 г.с.
- Статус на кръвосъсирване преди началото на лечението и при кървене.
- Ехокардиография преди началото на лечението и в 36 г.с.

VI. ПРИНОСИ

Научно - теоретични приноси

1. Проведен е първият в България сравнителен анализ на конвенционалната терапия и на iNO по отношение на краткосрочната и дългосрочната прогноза на PPHN.

2. За първи път в България се оценява тежестта на PPHN и ефекта от приложеното лечение чрез обективен критерий за тежест - OI.

3. За първи път в България се оценява позитивния ефект на iNO при лечение на новородени деца ≥ 34 г.с. с PPHN и без съпътстваща Вродена сърдечна малформация.

4. За първи път в България се изследва ефекта на iNO при екстремно недоносени деца с повишен риск за развитие на БПД. Потвърждава се позитивния ефект на медикамента само при определена група недоносени деца с „ранна“ БХ.

Научно - приложни приноси

1. Разработен е протокол за приложение на iNO при новородени деца ≥ 34 г.с. с ехокардиографски установена PPHN.

2. Разработен е протокол за приложение на iNO при недоносени деца ≤ 30 г.с. с повишен риск за развитие на БПД.

VII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Радулова П.**, Т. Праматарова, Р. Маринов, Б. Слънчева, Л. Вакрилова, Н. Яркова, З. Емилова, Ст. Хитрова, Г. Петрова, Н. Жекова. Лечение с iNO на новородено дете с PPHN, съпътстваща тромбофилия и доказан тромб в PDA. Акушерство и гинекология, 2016;55(6):50-58.

2. **Радулова П.**, Л. Вакрилова, Б. Слънчева, Р. Маринов, В. Златков. Лечение с инхалаторен азотен окис на персистираща белодробна хипертония при новородени деца. Акушерство и гинекология 2016;55(4):58-64.

3. **Radulova P.**; L. Vakrilova; B. Slancheva; R. Marinov; T. Pramatrova; N. Yarakova; St. Hitrova; G. Petrova; Z. Emilova; A. Popivanova; N. Jekova. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with iNO – our experience. Journal of Maternal Fetal Neonatal Med 2016;29(S1):233; Impact factor 1.826.

4. **Radulova P.**, B. Slancheva, G. Petrova, St. Hitrova, T. Pramatarova, N. Yarakova, L. Vakrilova, Z. Emilova, A. Popivanova. Bronchopulmonary dysplasia in ELBW infants. Florence, June 4-7th, 2014. Electronic Abstract Book, page 219, J Matern Fetal Neonatal Med, 2014;27(S 1); Poster ID 490.

5. **Radulova P.** “Inhaled NO therapy in neonates”, Liverpool, England, March 26th, 2015.

6. **Radulova P.**, Slancheva B., Vakrilova L., Petrova G., Hitrova St., Pramatarova T., Yarakova N., Emilova Z. Clinics of Neonatology, University Hospital “ Maichin Dom “, Sofia, Oral presentation: iNO treatment of ELBW infant with BPD. “XXII World Congress of Perinatal Medicine”. Madrid-Spain. November 3-6th, 2015.

7. **Radulova P.**; L. Vakrilova; B. Slancheva; R. Marinov; T. Pramatrova; N. Yarakova; St. Hitrova; G. Petrova; Z. Emilova; A. Popivanova; N. Jekova. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with iNO – our experience. XXV European Congress on Perinatal Medicine, Maastricht, June 15th – 18th 2016, abstr. N 410; Poster presentation.

8. **Радулова П.**, Б. Слънчева, Л. Вакрилова, Т. Праматарова, Н. Яркова, З. Емилова, Ст. Хитрова, Г. Петрова. Приложение на iNO при новородени деца. Трети национален конгрес по неонатология с международно участие; гр. Пловдив 11-13.11.2016г. Доклад, сборник с резюмета стр. 34-36.

Участие в един научен проект, финансиран от МУ-София по темата на дисертационния труд

Грант 2014 г./Проект № 4, финансиран от МУ-София

Тема: "Приложение на инхалаторен NO при екстремно недоносени новородени деца с дихателна недостатъчност"

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодаря на **Моите колеги** от екипа на Клиника по неонатология, СБАЛАГ „Майчин дом“ за подкрепата и сътрудничеството при провеждане на проучването!

Благодаря на **Моите учители** за знанията и вярата им в мен!

Благодаря на **Моите родители**, които ме научиха, че няма излишни знания!

Благодаря на **Моето семейство и приятели** за обичта, подкрепата и търпението през тези години!

Благодаря на **Малките ми пациенти**, които ме учат ежедневно, че всяка битка си струва, когато я водиш със сърцето си!