



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Валентина Стефанова Томова

**ПЕРСИСТИРАЩА ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ В
НЕОНАТАЛНИЯ ПЕРИОД – ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ
АСПЕКТИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“

Шифър 7.1

Професионално направление: „Медицина“

Научна специалност: „Педиатрия“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. Ралица Вилсон Георгиева, дм

СОФИЯ 2019

Дисертационният труд съдържа 197 страници и е онагледен с 58 таблици и 21 фигури.

Библиографският списък съдържа 267 литературни източника, от които 5 на кирилица и 262 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Катедрен съвет на Катедра по педиатрия на Медицински факултет при Медицински университет – гр. София на 17.10.2019г., съгласно Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.03.2020г, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ – София и въз основа на заповед № на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

Председател:

1. Проф. Д-р Стефан Недев Стефанов, дм - вътрешен член за МУ – София и рецензент
Членове:
2. Проф. Д-р Мая Богданова Кръстева-Вилмош – външен член за МУ – София и рецензент
3. Доц. Д-р Гергана Петрова Стоянова, дм – вътрешен член за МУ - София
4. Проф. Д-р Ваня Недкова Недкова-Коларова, дм – външен член за МУ - София
5. Проф. Д-р Мирослава Николова Бошева, дм – външен член за МУ - София

Резервни члановае:

1. Доц. Д-р Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла, дм – вътрешен член за МУ – София
2. Доц. Д-р Виктория Игнатова Калева, дм – външен член за МУ - София

*Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	3
Въведение.....	4
I. Цел и задачи.....	5
II. Материали и методи.....	6
III. Резултати ППАХН.....	12
1. Характеристика на групата	12
2. Характеристика на майките, бременността и раждането.....	13
3. Етиология на ППАХН.....	14
4. Диагноза на ППАХН.....	17
5. Преценка за започване на лечение с вазодилататор.....	19
6. Лечение на ППАХН.....	23
7. Усложнения, съпътстващи ППАХН.....	32
8. Леталитет.....	33
IV. Резултати БХ, асоциирана с БПД.....	37
1. Демографска характеристика на групата.....	37
2. Характеристика на бременността и раждането.....	37
3. Характеристика на клиничното протичане.....	38
4. Рискови фактори за развитие на БХ, асоциирана с БПД.....	40
5. Белодробна хипертония.....	40
5.1 Ранно ехокардиографско изследване.....	41
5.2 Късно ехокардиографско изследване.....	42
5.3 Смъртност.....	43
6. Медикаментозно лечение на БХ.....	43
V. Обсъждане.....	47
VI. Изводи.....	69
VII. Заключение.....	71
VIII. Приложения.....	75
IX. Приноси.....	76
X. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд.....	77

Списък на използваните съкращения

БПД	бронхопулмонална дисплазия
БХ	белодробна хипертония
ВДХ	вродена диафрагмална херния
ВСМ	вродени сърдечни малформации
ГЕР	гастро-езофагеален рефлукс
ЕхоКГ	ехокардиография
ИВК	интравентрикуларен кръвоизлив
КС	кортикостероид
КСИ	кислороден сатурационен индекс
МАС	мекониум-аспирационен синдром
МГВ	малки за гестационната възраст деца
МКП	междукамерна преграда
НЕК	некротизиращ ентероколит
ОБУ	остро бъбречно увреждане
ПАК	персистиращ артериален канал
ПВЛ	перивентрикуларна левкомалация
ПМВ	постменструална възраст
ППАХН	персистираща пулмонална артериална хипертония на новороденото
ППОМ	преждевременно пукнат околоплоден мехур
РДС	респираторен дистрес синдром
ТсСаtO ₂	транскутанна сатурация на кислорода
ФО	форамен овале
ВМІ	индекс на телесна маса
FiO ₂	фракция на кислорода в дихателната смес
НIF	хипоксия индуцируем фактор
SSRI	блоккер на обратното захващане на серотонина
VEGF	съдов ендотелен растежен фактор

ВЪВЕДЕНИЕ

Персистиращата пулмонална артериална хипертония на новороденото е синдром на постнатално нарушение в спадането на белодробната съдова резистентност, което причинява екстрапулмонален дясно-ляв шънт през феталните комуникации. ППАХН усложнява курса на около 10% от новородените с дихателна недостатъчност и засяга около 1,8/1000 новородени, като честотата остава непроменена през последните години, а съобщаваната смъртност варира между 11-34%. ППАХН е свързана със значим процент на нарушения в неврологичното и когнитивно развитие, както и с развитие на сензо-неврална глухота.

Клинично ППАХН се изразява с различна по степен хипоксемична дихателна недостатъчност. Лечението ѝ е комплексно, но ключов елемент е белодробната вазодилатация. Понастоящем инхалаторният азотен оксид е единственият селективен белодробен вазодилататор. Той обаче е неефективен в около 1/3 от случаите, което предполага участието и на други медиатори в патологичния цикъл на ППАХН. Това налага приложението на достъпни и търсене на нови терапевтични стратегии за белодробна вазодилатация.

Понастоящем бронхопулмоналната дисплазия е най-честото късно усложнение при родени преди 30г.с. и е най-честата хронична белодробна болест при деца до 2-годишна възраст. Съобщаваната честота на БХ при БПД от ретроспективни проучвания достига до 37%, а наблюдаваната смъртност - до 48% на 2-годишна възраст. Стандарт за диагнозата на БХ е сърдечната катетеризация, която е неприложима за популацията от недоносени деца, така че ехокардиографията е методът за откриване и проследяване на децата с БПД-асоцирана БХ. Лечението е дискутабилен въпрос поради ограничените налични данни за ефективността и безопасността на белодробните вазодилататори в тази област.

За нашата страна не е провеждан анализ на този вид патология. Подобрените условия в неонаталните интензивни отделения дават възможност за по-голям обем диагностични и терапевтични мероприятия и съответно по-висок шанс за засегнатите деца. Същевременно обаче инхалаторният азотен оксид е нова и ограничена за нашата страна възможност, а екстракорпоралната мембранна оксигенация не е налична. Липсата на протокол за скрининг и поведение при децата с БПД-асоцирана БХ създава затруднения при поставяне на диагнозата, а сътрудничеството между неонатолози и детски кардиолози е ключово за лечението и проследяването на това заболяване.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ:

Целта на настоящия дисертационен труд е да се характеризират формите на белодробната хипертония в неонаталния период и да се анализират възможностите за техните диагностика и лечение.

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализират факторите, свързани с развитие на ППАХН, и етиологията на заболяването.
2. Да се анализират ехокардиографските находки и клиничното протичане при различните форми на ППАХН.
3. Да се анализират компонентите на комплексното лечение на ППАХН.
4. Да се оцени ефективността на лечението с белодробни вазодилататори при ППАХН и страничните им ефекти.
5. Да се анализират факторите, свързани с развитие на белодробна хипертония при деца с БПД.
6. Да се оцени ехокардиографската находка и значението на белодробната хипертония при БПД.
7. Да се оценят възможностите за лечение на белодробната хипертония при БПД

II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Пациенти:

В проучването са включени 164 деца, лекувани в Клиниката по неонатология към СБАЛДБ “Проф. Иван Митев“ – гр. София през периода 2000-2017г. Те са разделени в следните две групи:

- 96 новородени с диагноза ППАХН, лекувани с вазодилатор - магнезиев сулфат, силденафил или инхалаторен азотен оксид или само с конвенционални методи – механична вентилация, сърфактант, инотропна поддръжка. Изключени са деца, лекувани с магнезиев сулфат, при които ЕхоКГ е с данни за ВСМ, или които са починали до 6 часа след постъпване в Клиниката. Периодът на проучване обхваща 2000-2017г и е разделен на два равни подпериода за сравнение на характеристиките на изследваната група и провежданото лечение.

Табл. 1. Характеристика на новородените с диагноза ППАХН

Характеристика	Лекувани с вазодилатор	Лекувани без вазодилатор
Брой	71	25
Пол момчета/момичета	49/22	16/9
Тегло	2910,85±594,85	3053,20±595,55
Г.в.	37,2±2,5	37,56±2,04

- 68 недоносени новородени с г.в. под 32г.с. и диагноза БПД, лекувани в периода 2011-2017г, които имат ехокардиографско изследване в периода 10-ти-20-ти ден след раждането или около и след 36г.с. Децата са подразделени на група с БХ и такива без БХ, които са използвани за контролна група.

Табл. 2. Характеристика на децата с БПД

Характеристика	БХ	Без БХ
Брой	23	45
Пол момчета/момичета	19/4	23/22
Тегло	930,42±332,36	1070,89±299,02
Г.в.	27,79±2,7	27,84±2,27

Родителите на всички деца са подписали информирано съгласие за провеждане на лечение.

2. Методи на изследване

2.1. Диагностични методи

- Новородени с ППАХН

Събрани са данни от медицинската документация за протичането на бременността и раждането. Началото и еволюцията на дихателната

недостатъчност са преценени според данни от анамнезата, физикалния преглед и обективизирани посредством инструментални и лабораторни методи – неинвазивно измерване на $TcSatO_2$ с пулсоксиметрия, кръвно-газов анализ, параметри на обдишване на вентилатора при постъпването, за лекуваните без вазодилататор – на 6-я час от постъпването, за лекуваните с вазодилататор - при започване на лечението с него и на 6-я, 12-я, 24-я и 48-я час от началото му, както и при спирането му. При сравнение на групите, лекувани без и с вазодилататор, като динамика са използвани параметрите на 6-я час от постъпването за лекуваните без вазодилататор с тези в началото на лечението с вазодилататор за лекуваните с такъв. За допълнителна оценка на етиологията са използвани и други лабораторни изследвания като ПКК, С-реактивен протеин, микробиологични проби от кръв и трахея, рентгенография на бял дроб.

Диагнозата ППАХ е поставена на базата на комбинация от клинични и ехокардиографски критерии. Клиничните критерии включват наличие на хипоксемична дихателна недостатъчност с необходимост от висок процент кислород в газовата смес за обдишване (FiO_2 над 0,6), наличие на лабилна $TcSatO_2$ (чести епизоди на десатурация без съпътстващи промени в параметрите на вентилация), наличие на сърдечен шум. За преценка на тежестта на ППАХН е използван неинвазивният кислороден сатурационен индекс (КСИ), изчислен по формулата: $КСИ = FiO_2 \times MAP \times 100 / TcSatO_2$, където FiO_2 е фракцията на кислорода във вдишваната смес, MAP е средното налягане в дихателните пътища, а $TcSatO_2$ е транскутанната сатурация на кислорода, определена предуктално. При новородени КСИ има добра корелация с оксигенационния индекс, който е класически, но инвазивен, показател за тежестта на хипоксемия при дихателна недостатъчност и ППАХН, като $КСИ \approx 2 \times ОИ$. [Rawat 2015] Според КСИ тежестта на ППАХН се определя като:

- лека $\leq 7,5$,
- умерена 7,5 до $\leq 12,5$,
- тежка 12,5 до ≤ 20
- много тежка > 20 .

Ехокардиографските критерии включват параметри за определяне налягането в белодробната артерия, белодробната съдова резистентност, функцията на дясната камера и наличието на шънт на атриално и съдово ниво. Ехокардиографското изследване е провеждано от детски кардиолог. Тежестта на БХ е преценена според:

- систолното налягане в БА като лека 35-45mmHg, умерена 45-60mmHg, тежка - над 60mmHg;

- морфологията на МКП като лека – нормално движение на МКП, умерена – плоско движение на МКП, тежка – изпъкнала наляво МКП;

- посоката на шънта през ПАК като лека – предимно Л-Д шънт, умерена – кръстосан шънт, тежка – Д-Л шънт.

При 83 деца (86%) диагнозата е поставена на базата на клинични и ехокардиографски критерии. При останалите 13 деца е базирана само на клинични критерии.

Протичането на заболяването е преценено според вида и продължителността на механична вентилация, приложението на сърфактант, приложението на инотропни медикаменти, диуретици, постнатални кортикостероиди – Дексаметазон. Като усложнения са описани:

- пневмоторакс/пневмомедиастинум, диагностицирани посредством рентгенография на белия дроб;

- остро бъбречно увреждане, дефинирано според критериите на KDIGO като наличие на повишение на серумния креатинин с над 0,3мг/дл в рамките на 48 часа или с над 1,5-1,9 пъти над нормата в рамките 7 дни или количество отделена урина под 0,5мл/кг/час за 6-12часа [Selewski 2015];

- ИВК, диагностициран посредством трансфонтанелна ехография.

Причините за смъртта при починалите деца са оценени според патоанатомично изследване при 14 от 18 деца, а при останалите 4 – според клинични и лабораторни показатели.

Всички включени деца са индицирани за започване на механична вентилация, като част от тях са транспортирани в Клиниката интубирани, при останалите са били налице ритъмни нарушения на дишането и/или сърдечната дейност, тежка диспнея, оценена според скалата на Силверман, ниска ТсСаtO₂, хиперкапния и ацидоза от КАС. Механичната вентилация е провеждана в режими интермитентна вентилация с позитивно налягане (в част от случаите в синхронизиран режим) или високочестотна вентилация. Към високочестотен режим е преминавано при липса на ефект върху оксигенацията от конвенционален режим. При част от децата е прилаган сърфактант – основно Curosurf® (poractant alfa) и в малка част Survanta® (beractant) съобразно наличността на препарата към момента на заболяването. Инотропна поддръжка е провеждана с Допамин и Добутамин през периферно въведен централен венозен източник в дози между 3 и 10мкг/кг/минута. Като препарат на първи избор е прилаган Допамин, а при достигане на доза от 10мкг/кг/мин и липса на ефект или при наличие на забавяне на сърдечната дейност е добавян Добутамин. Индикации за лечение с инотропни средства са белези на лоша периферна перфузия – слаби периферни пулсации, олигурия, стойности на средното

артериално налягане по-ниски от гестационната възраст на детето. Емпирична антибиотична терапия с Ампицилин, Амикин и/или цефалоспорин трета генерация е прилагана при всички деца от постъпването, като е модулирана съобразно данните от допълнителните лабораторни изследвания. Като допълнителна терапия е прилаган Дексаметазон в доза 0,5мг/кг/доза.

Магнезиевият сулфат е прилаган като постоянна инфузия в натоварваща доза от 200мг/кг в рамките на ½ час и последваща поддържаща доза от 30-50мг/кг/час. Ефектът от лечение е преценен според промените в TcSatO₂, FiO₂, MAP, pO₂ при започване на лечението, на 6-я, 12-я, 24-я и 48-я час, както и при сравняване на началните индекси за тежест на заболяването с тези при прекратяването му. Сравнителните ефекти на лечението с магнезиев сулфат са преценени според промените на сърдечната честота и средното артериално налягане, отчетени при започване на лечението с него, на 6-я, 12-я, 24-я и 48-я час от началото му, както и според промените в серумните концентрации на Na, Ca, и Mg, изследвани на 24-я-48-я час от започване на лечението;

Силденафил е прилаган ентéralно в доза 0,5-2мг/кг/доза 3-4 пъти в денонощието; каптоприл е прилаган също ентéralно в доза 1мг/кг/доза 3 пъти в денонощието. Лечението с инхалаторен азотен оксид е започвано в доза 20ppm и е провеждано до стабилизиране на клиничното състояние и намаляване на фракцията на кислород в дихателната смес (FiO₂) до 0,6, след което дозата постепенно е намалявана с 5ppm до достигане на 5ppm и с по 1ppm до окончателното спиране.

- Недоносени деца с БПД

Събрана е информация от медицинската документация за протичането на бременността, раждането, състоянието на децата при раждането. Наличието на РДС е оценено според данни от физикалния преглед и лабораторни изследвания – КАС, рентгенография на бял дроб. Преценката за тежестта му и неговия ход е основана на необходимостта от приложение на сурфактант и динамиката на кислородни нужди. Като съпътстваща патология са описани: ехокардиографски диагностициран ПАК в случаите, когато е налагал медикаментозно или оперативно лечение; ретинопатия на недоносеността в стадий 3 и повече; ИВК Шст или наличие на ПВЛ, диагностицирани с трансфонтанелна ехография; сепсис. Изчислен е z-score на теглото при изписване от Клиниката според Fenton preterm growth chart [Fenton 2013]. Анализирани са причините за смъртта при починалите деца.

Бронхопулмоналната дисплазия е дефинирана според критериите на Jobe-Bancalari като необходимост от кислород >21% за поне 28 дни плюс:

- лека БПД – диша стаен въздух на 36 седмици ПМВ или при изписването, което настъпи първо;
- умерена БПД – необходимост от $<30\%$ кислород на 36 седмици ПМВ или при изписването, което настъпи първо;
- тежка БПД – необходимост от $\geq 30\%$ кислород и/или ППВ на 36 седмици ПМВ или при изписването, което настъпи първо. [Jobe 2001]

Деца в групата са с лека БПД - 10, с умерена БПД - 17 и с тежка БПД - 42.

Белодробната хипертония е дефинирана според следните ехокардиографски критерии: повишено диастолно налягане в белодробната артерия над 15mmHg и/или повишено систолно налягане в дясна камера/белодробна артерия над 35mmHg. Тези неинвазивни данни корелират с наличието на Д-Л шънт на предсърдно и съдово ниво, както и с наличието на дилатация на дясната камера, като преценката за наличието и степента на БХ е направена от детски кардиолог. Изключени са деца с вродени сърдечни малформации, съпроводени с БХ, с изключение на наличие на ПАК, ФО, малък МПД или малък МКД. Анализирани са ехокардиографските находки при изследванията, проведени в периода 10-ти - 20-ти ден след раждането, и при изследвания, проведени около и след 36 седмица ПМВ. Белодробната хипертония, установена през първия период е приета за ранна, а установената през втория период се приема за късна.

43 деца имат ЕхоКГ изследване, проведено в периода 10-ти – 20-ти ден след раждането. От тях 8 имат данни за БХ. 42 деца имат ЕхоКГ изследване около и след 36 седмица, от тях данни за БХ имат 17. 17 деца имат ЕхоКГ изследване и в двата периода. От тях БХ при двете изследвания имат 2 деца. Деца с белодробна хипертония са проследени до 2-годишна възраст.

При 9 деца с БХ е прилагано вазодилаторно лечение със силденафил в начална доза 0,5мг/кг/доза, 4 пъти дневно, ентерално и постепенно повишаване до 2 мг/кг/доза. 7 деца са лекувани с Каптоприл в доза 1мг/кг/доза, 3 пъти дневно, ентерално, 13 деца са получавали диуретик – спиронолактон или фурантрил ентерално. 2 деца са лекувани с инхалаторен азотен оксид с начална доза 20 ppm, която бе постепенно редуцирана с по 5 ppm до достигане на 5ppm и с по 1ppm до окончателното спиране.

2.2.1. Статистически методи:

2.2.2. Дескриптивна статистика

2.2.2.1. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана

2.2.2.2. Честотен анализ (номинални и рангови променливи) – абсолютни и относителни честоти

2.2.2.3. Графично представяне на резултатите

2.2.2. Методи за проверка на хипотези

2.2.2.1. Параметрични методи

- Т тест при две независими извадки

2.2.2.2. Непараметрични методи

- Тест на Колмогоров-Смирнов и тест на Shapiro-Wilk за проверка на нормалност честотни разпределения при количествени променливи

- Тест на Mann-Whitney при сравнение на рангови и количествени променливи от две независими групи, когато разпределението не е нормално

- Chi-square тест при изследване на връзката между две категорийни променливи

2.2.3. Анализ на зависимости

2.2.3.1. Корелационен анализ – рангов корелационен коефициент на Spearman при рангови данни

2.2.3.2. Множествен регресионен анализ

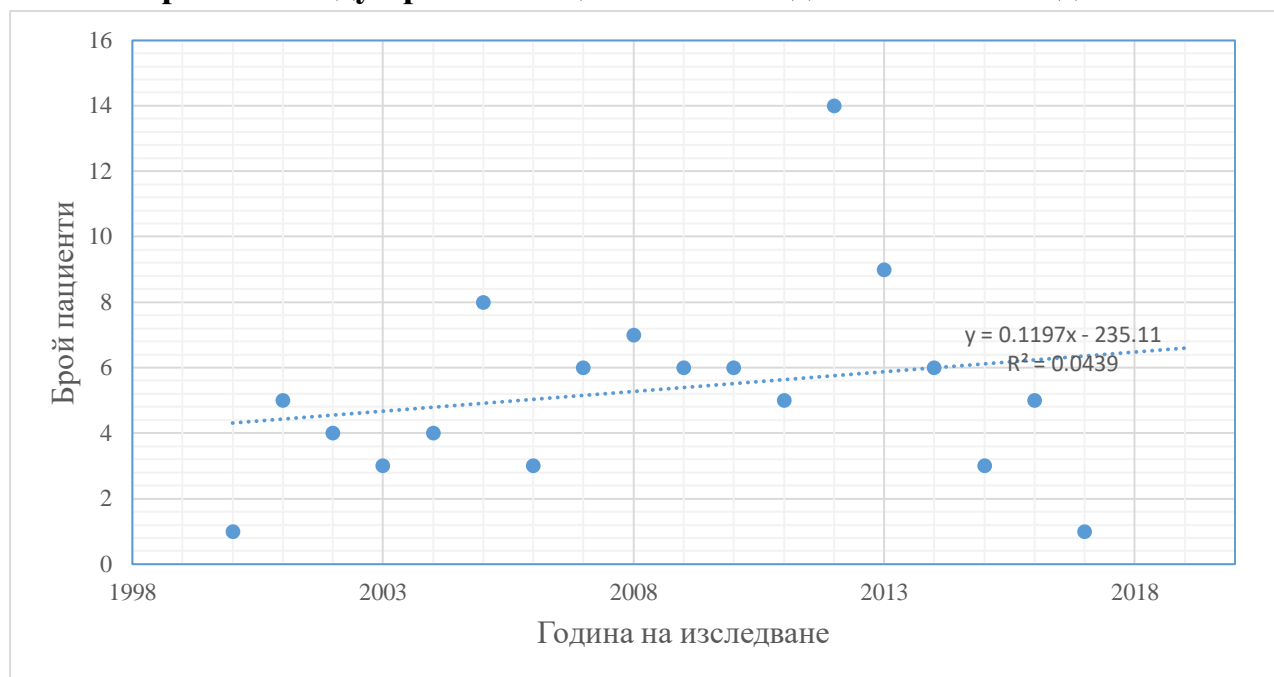
Използваното ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността е по-малка от α . За обработка на данните е използван специализираният статистически пакет SPSS версия 23.0.0.0.

III. РЕЗУЛТАТИ ППАХН

1. Характеристика на групата

Изследваната група включва 96 деца. Не установихме връзка между броя на постъпилите пациенти и годината на изследване, т.е. броят на диагностицираните с ППАХН остава относително постоянен ($r_s=0,2$; $p=0,213$; $N=18$). (фиг. 1)

Фиг. 1. Връзка между броя на пациентите и годината на изследване



През първия подпериод на проучването са лекувани 41 пациенти (43%), през втория – 55 (57%), като разликата е несъществена ($p=0,349$).

Демографската характеристика на групата е отразена на табл. 3. Разпределението по пол е момчета/момичета 65/31 (68%/32%).

Табл. 3. Демографска характеристика на групата

		Брой	Средно	Медиана	Мода	Ст. отклонение	Мин	Макс
Г.в.	Общо	96	37,36	37	36	2,385	31	41
	Момчета	65	37,14	37	36	2,270	31	41
	Момичета	31	37,84	38	40	2,583	32	41
Тегло	Общо	96	2947,92	2950	3200	595,208	1300	5090
	Момчета	65	2960,23	2950	2800	618,098	1300	5090
	Момичета	31	2922,10	2950	2950	553,007	1700	3850

76 деца (80%) имат адекватно за възрастта тегло, 10 деца (11%) са с малко за г.в. тегло, а 9 (9%) са с голямо за г.в. тегло.

На табл. 4 е отразено разпределението на децата според г.в. и пола. В групата няма деца родени след 42-ра г.с. Разпределението по г.в. се запазва непроменено през двата подпериода на проучването ($p=0,475$).

Табл. 4. Разпределение според г.в. и пол – брой и относителен дял

	N	< 34 г.с.	34-36 г.с.	≥ 37г.с.
Общо, n (%)	96	6 (6)	34 (35)	56 (58)
Момчета, n (%)	65	4 (6)	24 (37)	37 (57)
Момичета, n (%)	31	2 (6)	10 (32)	19 (61)

2. Характеристика на майките, бременността и раждането

Средната възраст на майките при раждане е $28,8 \pm 5,6$ години (15-42).

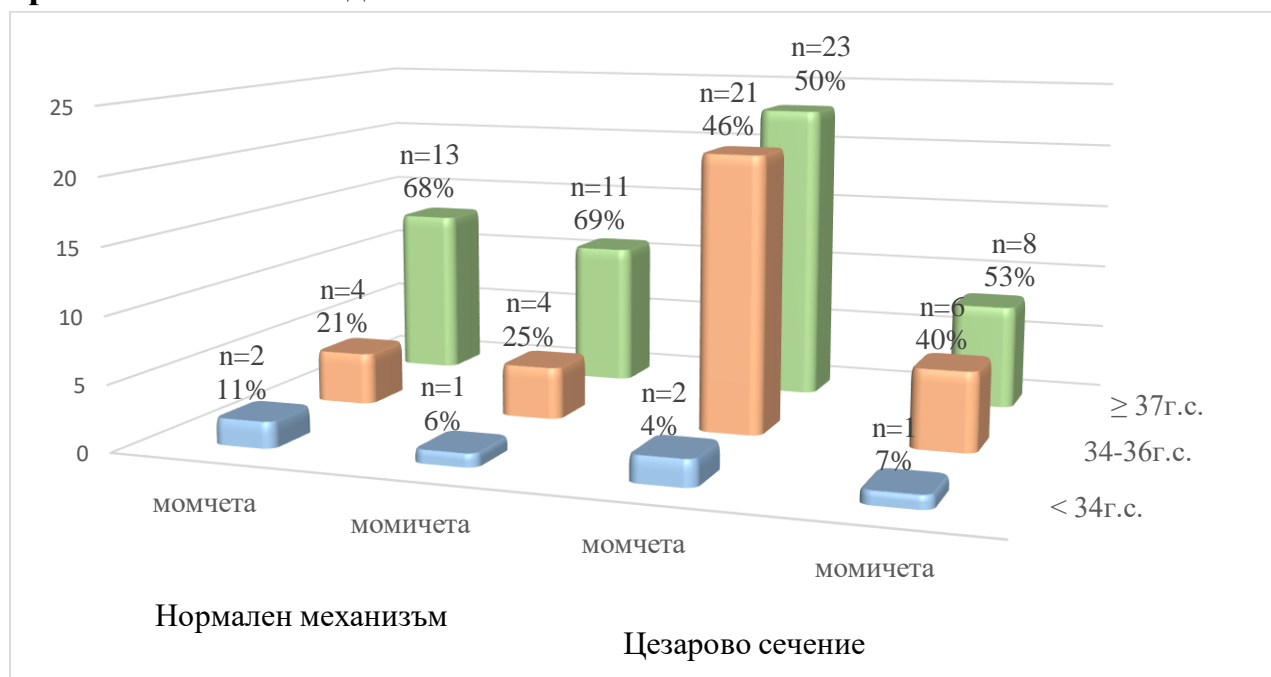
Характеристиката на бременностите е отразена на табл. 5.

Табл. 5. Характеристика на бременностите

Бременност	N	%
Общо	96	100
Нормална	28	29
Непроследявана	4	4
Патологична	64	67
Инфекция	27	28
Прееклампсия	15	16
Кървене и контракции	13	14
Диабет и нарушен глюкозен толеранс	5	5
Анемия	5	5
Употреба на НСПВС	1	1

35 (36%) от децата са родени по нормален механизъм, 61 (64%) по оперативен механизъм. 10 от оперативните родоразрешения (16%) са елективни, проведени средно в 36 г.с. (34-39). 46 от родените по оперативен механизъм деца са момчета (75%), докато сред родените по нормален механизъм те са 19 (57%). Оценка по Апгар < 7 на 5 мин имат 44 деца (46%). Разпределението на децата според механизма на раждане, г.в. и пола е отразена на фиг. 2. Преобладаваща част от групата са момчета, родени по оперативен механизъм на термин или близо до термин.

Фиг. 2. Разпределение на децата според механизъм на раждане, пол и г.в. – брой и относителен дял



По периоди се наблюдава значимо нарастване на дела на оперативното родоразрешение от 46% през първия подпериод до 76% през втория подпериод ($p=0,002$).

3. Етиология на ППАХН

В 92 от случаите (96%) ППАХН е вторична, само при 4 деца (4%) се касае за идиопатична ППАХН. Преобладаващият брой случаи се дължат на паренхимни белодробни заболявания - пневмония/сепсис - 38 (40%), МАС - 21 (22%) и РДС - 21 (22%). 8 от случаите (7%) са свързани с хипоплазия на белия дроб, дължаща се на вродена диафрагмална херния при 7 деца и изолирана белодробна хипоплазия при 1 дете, 3 случая (3%) се свързват с перинатална асфиксия и в един случай (1%) е приета диагноза вроден дефект в синтеза на сурфактанта (недоказан с генетично изследване).

3.1. Етиология на ППАХН по възрастови групи

При доношените деца ППАХН най-често съпътства МАС (28%) и пневмония/сепсис (39%). При късните недоносени деца най-често се касае за пневмония/сепсис (44%) и РДС (31%). (фиг. 3)

Етиологично през първия подпериод най-висок относителен дял имат децата с РДС и МАС, докато през втория преобладава пневмония/сепсис. (табл. 6)

Фиг. 3. Относителен дял (%) на децата според етиологията и г.в.

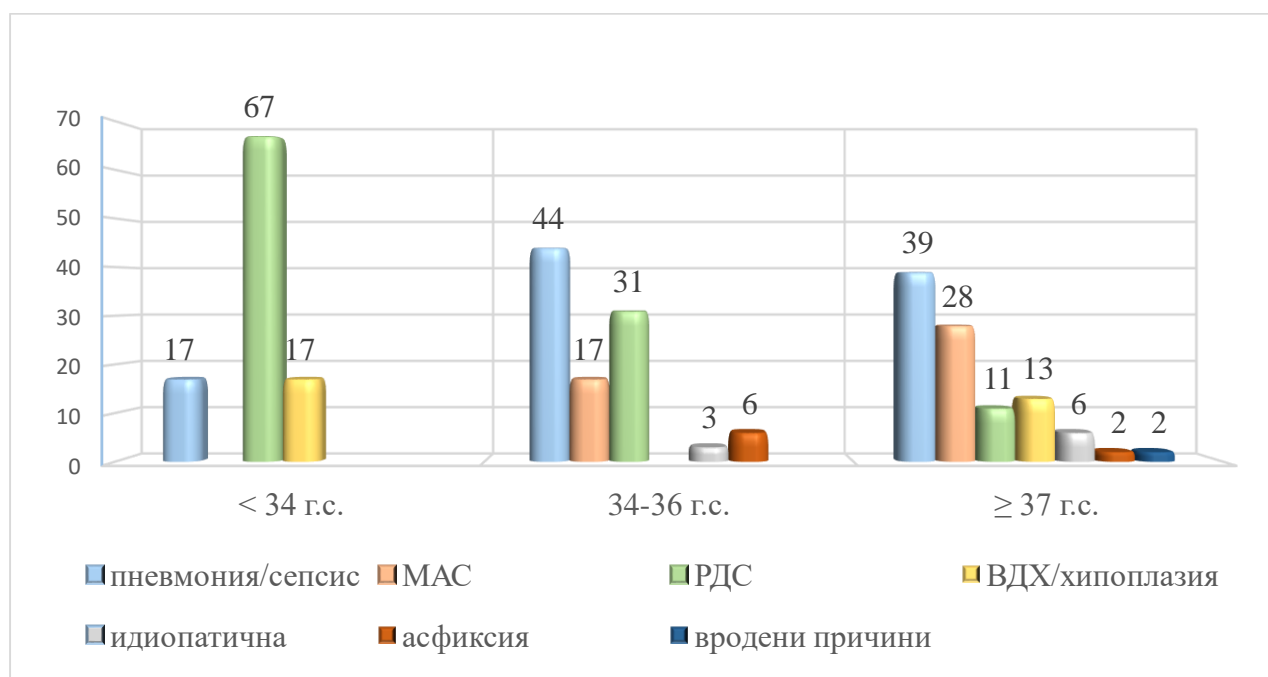


Табл. 6. Етиология по периоди

	2000-2008	2009-2017	p
Пневмония/сепсис, n (%)	9 (22)	29 (53)	
МАС, n (%)	10 (24)	11 (20)	
РДС, n (%)	13 (32)	8 (14)	
ВДХ/хипоплазия, n (%)	5 (12)	3 (5)	0,046
Асфиксия, n (%)	1 (2)	2 (4)	
Идиопатична, n (%)	3 (7)	1 (2)	
Вродени причини, n (%)	0	1 (2)	

3.2. Характеристика по групи според етиологията

На табл. 7 са отразени характеристиките на групата според средна г.в., пол, патология на бременността и механизъм на раждане. Във всички групи, с изключение на идиопатичната ППАХН, преобладава мъжкият пол, по-незрели са децата в групите пневмония/сепсис и РДС, докато останалите са представени от доносени деца. Цезаровото сечение е преобладаващият механизъм на раждане, с изключение на групата ВДХ/хипоплазия.

Табл. 7. Характеристика на децата по групи според етиологията

	Г.в., средно	Пол (момчета), n (%)	Патология на бременността, n (%)	Цезарово сечение, n (%)
Пневмония	37,1	29 (76)	34 (89)	29 (76)
МАС	38,9	13 (62)	10 (48)	13 (62)
РДС	35,8	14 (64)	14 (67)	17 (77)
ВДХ/хипоплазия	37,9	5 (63)	3 (37)	1 (12)
Идиопатична	38,8	1 (25)	2 (50)	0
Асфиксия	37,7	2 (67)	2 (67)	2 (67)
Вродени причини	39	1 (100)	0	0

Някои допълнителни особености по групи са:

3.2.1. Пневмония/сепсис

Микробиологично при децата са потвърдени 8 случая. Най-често изолираните патогени са бета-хемолитичен стрептокок – 2 положителни хемокултури и 1 трахеален аспират, *Pseudomonas aeruginosa* – 1 хемокултура и 1 трахеален аспират, *Burkholderia cepacia* – 1 хемокултура, *Klebsiella pneumoniae* – 1 трахеален аспират и *Acinetobacter baumannii* – 1 трахеален аспират. В останалите случаи диагнозата е базирана на анамнестични данни за бременността на майката – в 15 от случаите има данни за уроинфекция, влагалищно течение, хориоамнионит, фебрилитет на майката към момента на раждането, СПОМ над 18 часа, плюс маркери за възпалителна активност при детето – повишен С-реактивен протеин, левкоцитоза, тромбоцитопения, както и рентгенови данни за пневмонични промени в белия дроб.

3.2.2. РДС

КС профилактика има проведена само при 2 деца.

3.2.3. Вродена диафрагмална херния и белодробна хипоплазия

В групата има 7 деца с вродена диафрагмална херния – при деца 2 в дясно и при 5 в ляво, и едно дете с изолирана левострана белодробна хипоплазия.

3.2.4. Вродени причини

Касае се за едно момче, родено по нормален механизъм в 39г.с. след нормално протекла бременност, е наблюдаван клинично тежък РДС. Детето е второ за семейството, като първото също е родено доносно и е починало след раждането с белези на тежък РДС. В курса на лечение е наблюдавано

транзиторно подобрене единствено след многократно приложение на екзогенен сърфактант, траещо около денонощие. Приета е диагноза вроден дефект в синтезата на сърфактанта, която не е потвърдена с генетично изследване.

4. Диагноза на ППАХН

4.1. Клинична диагноза

Всички анализирани деца са имали дихателна недостатъчност, започваща веднага след раждането или в първите 12 часа след него. Средната възраст на постъпване на децата е $9,7 \pm 10$ часа (1-52 часа). ТсСаtO₂ над 92% са имали 30 деца (31%). Показателите за тежест на хипоксемията са отразени на табл. 8. Поради липса на достатъчно данни не е анализиран показателят разлика в ТсСаtO₂ пре/постдуктално.

Табл. 8. Показатели за тежест на хипоксемия при постъпване

Показател	
ТсСаtO ₂ , %	78±20 (22-100)
FiO ₂	0,9±0,1 (0,5-1)
МАР	10±5,2 (6,9-15)
КСИ	13,6±7,5 (3,7-45,5)
Ацидоза (декомпенсирана), n (%)	68 (71)

В първите две денонощия сърдечен шум и/или акцентуиран втори тон са отбелязани при 34 деца (36%). 17 (18%) деца са имали Нст над 65%, при 7 (7%) е установена хипогликемия.

Динамиката в клиничното състояние след началното лечение с механична вентилация и приложение на сърфактант (при някои от децата) показва ТсСаtO₂ над 92% при 32 деца (34%), промяна в тежестта на ППАХН според КСИ (лека, умерена, тежка/ много тежка) с една степен при 37 деца (39%), нормализиране на рН се наблюдава при 15 деца (24%). За цялата група КСИ показва незначима промяна – $13,6 \pm 7,4$ ($p=0,442$).

38 деца (42%) имат тежка и много тежка ППАХН при постъпването, 41 (45%) имат умерена и 12 (13%) имат лека. Динамиката показва, че 47% от децата развиват тежка и много тежка ППАХН, а само 18% имат лека. 71% от децата с тежка и много тежка ППАХН запазват тази степен, докато само 25% от децата с лека и 32% от децата с умерена ППАХН развиват тежка и много тежка степен.

Използвахме корелационен анализ за изследване на връзката между тежестта на ППАХН при постъпване и в динамика и установихме силно изразена положителна корелация между стойностите на КСИ при постъпването и в динамика ($r_p = 0,748$; $p < 0,001$; $N=91$).

4.2. Ехокардиографска диагноза

Диагнозът ППАХН е поставен с ехокардиография при 83 деца (86% от случаите) - при всички 25 деца, които не са лекувани с вазодилатор и при 58 (80%) от лекуваните с вазодилатор деца. От лекуваните с вазодилатор деца ехоКГ изследване преди започване на лечението имат 32 от децата (55%), при останалите 26 (45%) е проведено след започване на лечението. 13 от лекуваните с вазодилатор деца (18%) нямат ехоКГ изследване.

Според ехокардиографските критерии тежка ППАХН е установена при 46 (55%) от изследваните деца, умерено тежка при 31 (37%) и лека при 3 (4%) от децата. При 3 деца ехоКГ е без данни за ППАХН след проведено лечение.

4.3. Зависимост между клиничната и ехокардиографска оценка на тежестта на ППАХН

Използвахме корелационен анализ, за да определим връзката между клиничната и ехокардиографската тежест на ППАХН и установихме умерена отрицателна корелация между тежката ППАХН, дефинирана според ехокардиографски критерии, и стойностите на ТсСатО₂ в динамика ($r_s = -0,492$, $p < 0,001$; $N=81$), както и умерена положителна корелация между тежката ППАХН, дефинирана ехокардиографски, и тежката ППАХН, преценена според стойностите на КСИ в динамика ($r_s = 0,494$, $p < 0,001$; $N=78$).

4.4. Тежест на ППАХН според етиологията

Табл. 9. Тежест на ППАХН, дефинирана чрез КСИ и ехоКГ, и етиология

		Лека	Умерена	Тежка	Липсващи	N
Пневмония/сепсис, N=38	КСИ	10 (26)	6 (16)	21 (56)	1	37 (97)
	ЕхоКГ	2 (7)	11 (29)	18 (47)	7	31 (82)
МАС, N=21	КСИ	1 (5)	10 (48)	10 (48)	х	21 (100)
	ЕхоКГ	2 (10)	7 (33)	10 (48)	2	19 (91)
РДС, N=21	КСИ	3 (14)	9 (43)	7 (33)	2	19 (91)
	ЕхоКГ	1 (5)	11 (52)	6 (29)	2	19 (91)
ВДХ/хипоплазия, N=8	КСИ	х	4 (50)	3 (38)	1	7 (88)
	ЕхоКГ	х	х	7 (88)	1	7 (88)
Асфиксия, N=3	КСИ	1 (33)	2 (67)	х	х	3 (100)
	ЕхоКГ	х	1 (33)	1 (33)	1	2 (67)
Идиопатична, N=4	КСИ	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1	3 (75)
	ЕхоКГ	х	1 (25)	3 (75)	х	4 (100)
Вродени причини, N=1	КСИ	х	х	1 (100)	х	1 (100)
	ЕхоКГ	х	х	1 (100)	х	1 (100)

На табл. 9 е отразена тежестта на ППАХН, преценена по клинични и ехокардиографски критерии, според етиологията. Несъответствие в клинично определената и ехокардиографска тежест се установява за диагнозите ВДХ и идиопатична ППАХН

4.5. Зависимост между етиологията и тежестта на ППАХН, преценена клинично и ехокардиографски

Използвахме корелационен анализ, за да потърсим зависимост между етиологията и тежестта на ППАХН, преценена според клинични и ехокардиографски критерии. Не се намери зависимост между типа етиология и тежката ППАХН, преценена според КСИ ($r_s = 0,016$, $p = 0,883$; $N = 91$), а между типа на етиологията (маладаптация, нарушено развитие или белодробна хипоплазия) и тежката ППАХН, дефинирана според ехокардиографски критерии, се установи значима положителна, но много слаба, зависимост ($r_s = 0,292$, $p = 0,007$; $N = 83$).

4.6. Преценка за започване на лечение с вазодилататор

4.6.1. Според ехокардиографска оценка

4.6.1.1. Лекувани без вазодилататор

При 25 деца проведеното ехокардиографското изследване установява белези за ППАХН. Всички деца имат $TcSatO_2$ над 92% на 6-я час. КСИ спада на 6-я час при 20 деца (80%), при останалите е несъществено променен от постъпването. Промяната на КСИ за групата е средно с 2,7 пункта (от $10 \pm 4,8$ на $7,3 \pm 2,1$) и е значима ($p = 0,007$). При постъпването 10 (40%) от децата имат декомпенсирана респираторна или смесена ацидоза, като на 6-я час нормализиране на рН се наблюдава при 4 деца. Средната възраст на децата на 6-я час от постъпването е 15,4 часа (7-32).

Тежка БХ имат 3 (13%) от децата според ехокардиографски критерии и тя отговаря на клинично тежката ППАХН (16%). Разликата между клинично и ехокардиографски определената тежест на ППАХН не е значима ($p = 0,182$). В динамика тежка ППАХН (според КСИ) няма нито едно дете, 14 (64%) имат лека, а 8 (36%) имат умерена степен. (табл. 10)

Табл. 10. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните без вазодилататор

Тежест на ППАХН	КСИ*	ЕхоКГ	p
Лека, n (%)	6 (27)	1 (5)	0,182
Умерена, n (%)	12 (55)	18 (82)	
Тежка, n (%)	4 (18)	3 (13)	

*Общ брой 22 (за 3 деца липсват данни за MAP)

Етиологично при 10 (40%) се касае за РДС и още при 11 (44%) за инфекция, 3 (12%) са с диагноза МАС, 1 дете с асфиксия (4%). При тези деца не е провеждано лечение с вазодилататор.

4.6.1.2. Лекувани с вазодилататор

При 32 деца ехокардиографското изследване показва данни за ППАХН. Клинично при тях не се установява подобрение на хипоксемията - ТсСаtO₂ се повишава над 92% само при 6 деца (19%), средният КСИ се повишава от 15,2±9,5 на 16,5±9,9. Декомпенсирана ацидоза при постъпването имат 23 (72%), в динамика остават само 5 (16%). При всички е започнато вазодилаторно лечение съгласно клиничното състояние и данните от ЕхоКГ средно на 22,4 часа (2-96 часа).

Табл. 11. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните с вазодилататор след ехокардиографско изследване

Тежест на ППАХН	КСИ*	ЕхоКГ	p
Лека, n (%)	3 (10)	0	0,511
Умерена, n (%)	13 (43)	3 (10)	
Тежка, n (%)	14 (47)	27 (90)	

*Общ брой 30 (за 2 липсват данни за MAP)

Според стойностите на КСИ 3 от децата (9%) имат лека, 13 (40%) умерена и 14 (44%) имат тежка ППАХН. Установява се разлика в относителния дял на тежка ППАХН, дефиниран според КСИ и според ехокардиографски критерии (90%), като КСИ не отразява напълно някои случаи на ехоКГ тежка ППАХН, но разликата не достига значимост ($p=0,511$). (табл. 11) В динамика дялът на децата с тежка и много тежка ППАХН според клинични критерии се повишава до 60% (18 деца), 10 (33%) имат умерена и 2 (7%) имат лека ППАХН.

По диагнози се касае за 12 деца с пневмония/сепсис (38%), 8 с МАС (25%), 5 с РДС (16%), 2 с ВДХ (6%), 3 с идиопатична ППАХН (9%), по едно с асфиксия и вродени причини (3%).

4.6.2. Лекувани с вазодилататор според клинична преценка

4.6.2.1. С потвърдена ехокардиографски ППАХН

При 26 деца е започнато вазодилаторно лечение по клинична преценка и впоследствие ППАХН е потвърдена с ехокардиографско изследване. В динамика ТсСаtO₂ над 92% достигат само 2 деца (8%), КСИ се повишава средно с един пункт – от 14,5±7,2 на 16±7,6, 22 деца (85%) имат декомпенсирана ацидоза при постъпването и 19 (73%) я задържат в динамика. Вазодилаторно лечение е започнато на средна възраст 27 часа (2-118).

Табл. 12. Тежест на ППАХН според клинични и ехокардиографски критерии при лекуваните с вазодилататор преди ехокардиографско изследване

Тежест на ППАХН	КСИ	ЕхоКГ	p
Без, n (%)	0	3 (11)	0,764
Лека, n (%)	0	1 (4)	
Умерена, n (%)	10 (39)	8 (31)	
Тежка, n (%)	16 (61)	14 (54)	

При постъпване 2 деца (8%) имат лека ППАХН, 9 (34%) имат умерена и 15 (58%) имат тежка ППАХН. В динамика лека ППАХН няма нито едно дете, умерена имат 10 (39%), а тежка имат 16 (61%). От табл. 12 се вижда, че определената клинично и ехокардиографски степен на ППАХН съответства ($p=0,764$). При 3 деца ехоКГ е без данни за ППАХН, като изследването е направено по-късно след започване на лечение с магнезиев сулфат. Етиологично 8 деца с пневмония/сепсис (31%), 8 с МАС (31%), 5 с ВДХ (19%), 4 с РДС (15%), 1 с идиопатична ППАХН (4%).

4.6.2.2. Без ехокардиографско потвърждение

13 деца са лекувани с вазодилататор без ехокардиографско потвърждение. Нито едно дете няма ТсСатО₂ над 92% при започване на лечението с вазодилататор, като ТсСатО₂ спада от средно 76% при постъпването до 71% при започване на лечението. Всички деца имат декомпенсирана ацидоза, която в динамика се нормализира само при 3 (23%), а средната стойност на КСИ нараства с 3 пункта – от 13 при постъпването на 16. Вазодилаторното лечение е започнато на средна възраст от 21,3 часа (3-62). При постъпването 1 дете (8%) е с лека ППАХН, 7 (54%) с умерена и 5 (38%) с тежка. При началото на вазодилаторното лечение 4 деца (31%) са с умерена и 9 (69%) с тежка ППАХН (според КСИ). 7 деца са с диагноза пневмония/сепсис (54%), по 2 с МАС и РДС (15%), по 1 с ВДХ и асфиксия (8%).

4.7. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според етиологията

На табл. 13 е отразен дялът на лекуваните без и с вазодилататор деца от всяка етиологична група. Най-нисък процент вазодилаторно лечение е бил необходим при децата с диагноза РДС, докато при вродените състояния и идиопатична ППАХН всички деца са се нуждаели от такова. (табл. 24)

Табл. 13. Приложено вазодилаторно лечение според етиологията

	Без вазодилатор N=25	С вазодилатор N=71	р
Пневмония/сепсис, n (%)	11 (29)	27 (71)	
МАС, n (%)	3 (14)	18 (86)	
РДС, n (%)	10 (48)	11 (52)	
ВДХ/хипоплазия, n (%)	0	8 (100)	0,076
Идиопатична, n (%)	0	4 (100)	
Асфиксия, n (%)	1 (33)	2 (67)	
Вродени причини, n (%)	0	1 (100)	

4.8. Сравнение между лекуваните без и с вазодилатор според клиничните критерии при постъпването и в динамика

На табл. 14 са представени клиничните белези на групите според приложението на вазодилатор при постъпването и в динамика. Установи се разлика в тежестта на ППАХН при постъпване между лекуваните впоследствие без и с вазодилатор, като разликите са за сметка на тежестта на нарушенията в КАС, кислородните нужди и оксигенацията.

Табл. 14. Сравнение на групите лекувани без и с вазодилатор според клиничните белези при постъпването и в динамика

	Без вазодилатор N=25	С вазодилатор N=71	р
Постъпване			
Възраст, часове	9,2±7 (1-26)	10,4±11,2 (1-52)	0,492
TcSatO ₂ , %	82±19	76±20	0,183
FiO ₂	0,8±0.16	0,94±0.1	0,174
КСИ	10±4,8	14,7±7.9	0,010
Ацидоза, n (%)	10 (40)	57 (82)	<0,001
Динамика			
TcSatO ₂ , %	97±3	74±18	<0,001
FiO ₂	0,74±0,17	0.96±0,05	<0,001
КСИ	7,3±2	16±8	<0,001
Ацидоза, n (%)	6 (24)	46 (65)	

При постъпването 49% от лекуваните впоследствие с вазодилатор деца имат тежка ППАХН срещу 18% от лекуваните без (p=0,031). Динамиката

показва, че 63% от лекуваните впоследствие с вазодилататор деца имат тежка ППАХН, докато от лекуваните без вазодилататор нито едно дете няма такава степен ($p < 0,001$).

4.9. Сравнение между лекуваните без и с вазодилататор според ехокардиографските критерии

Тежка БХ имат 43 (74%) в групата на лекуваните с вазодилататор срещу 3 (12%) от лекуваните без вазодилататор. 22 деца (88%) от лекуваните без вазодилататор и само 12 (21%) от лекуваните с вазодилататор имат лека/умерена БХ ($p < 0,001$).

43 (93%) от децата с тежка ППАХН са се нуждаели от вазодилаторно лечение. 22 (65%) от децата с лека/умерена ППАХН са лекувани без вазодилататор.

5. Лечение на ППАХН

5.1. Механична вентилация

Всички деца са лекувани с механична вентилация. При 68 деца (71%) е прилагана само конвенционална вентилация в р. IPPV, а при 28 (29%) е прилаган и високочестотен режим на обдишване.

5.1.1. Вид на вентилацията според етиологията и тежестта на ППАХН

Високочестотна вентилация е прилагана при 6 от децата с вродена диафрагмална херния и белодробна хипоплазия (75%), 12 (32%) от децата с пневмония/сепсис, 5 (24%) от децата с аспирационен синдром, 4 (18%) от децата с РДС и 1 дете (100%) с дефект в синтеза на сърфактанта. Няма случаи на приложение при диагноза асфиксия и идиопатична ППАХН.

Потърси се връзка между тежестта на ППАХН и вида на използваната вентилация. Средните стойности на КСИ за лекуваните с конвенционален режим при постъпването и в динамика са съответно 12,3 и 12,9, докато за лекуваните с високочестотен режим те са 16,4 и 16,9. Сравнителен анализ намира значима разлика в стойностите на КСИ между двата вентилаторни режима при постъпването и в динамика ($p = 0,022$ и $p = 0,007$ съответно).

Значима е и разликата в тежестта на ППАХН, определена по клинични и ехокардиографски критерии сред лекуваните с двата вида вентилация. От лекуваните с конвенционален режим 43% имат тежка ППАХН по клинични и 47% по ехокардиографски критерии срещу 57% тежка ППАХН по клинични и 79% по ехокардиографски критерии при лекуваните с високочестотен режим ($p = 0,038$ за конвенционален режим и $p = 0,008$ за високочестотен режим)

Сравнителният анализ намери значима разлика в честотата на употреба на вазодилаторно лечение според вида на използваната вентилация – нито едно дете от лекуваните без вазодилататор не е обдишвано във високочестотен режим

срещу 28 (39%) от лекуваните с вазодилататор ($p < 0,001$), а повлияването от конвенционална вентилация е свързано с 37% по-нисък риск за необходимост от белодробен вазодилататор (RR 0,632; 95% CI (0,528-0,758).

5.1.2. Продължителност на вентилацията според етиологията и тежестта на ППАХН

Средната продължителност на механична вентилация е $10,3 \pm 6,6$ дни и е сходна между групите на конвенционална (10,2 дни) и високочестотна вентилация (10,5 дни).

Потърсихме връзка между продължителността на вентилация с други фактори, като тежест на ППАХН и необходимост от вазодилататорно лечение. Не се установи зависимост на продължителността на вентилация от тежестта на ППАХН. Намерихме значима положителна, но много слаба, корелационна връзка с приложението на вазодилататорно лечение ($r = 0,291$; $p = 0,004$; $N = 96$) Продължителността на вентилация е значимо по-голяма при лекуваните с вазодилататор (7,16 срещу 11,42 дни, $p = 0,005$), но по етиологични групи разликата е значима само за диагнозите пневмония/сепсис и РДС.

За двата подпериода на проучването не се установи разлика в честотата на използване на високочестотна вентилация (27% за първия и 31% за втория подпериод, $p = 0,821$), но през втория подпериод средната продължителност на вентилация е значимо по-кратка (12,3 срещу 8,9 дни, $p = 0,007$).

Установи се разлика в преживяемостта на децата лекувани с конвенционална и високочестотна вентилация (88% срещу 64%, $p = 0,010$), като необходимостта от високочестотна вентилация е свързана с 4 пъти по-висок риск за смърт (OR 4,167; 95% CI (1,431-12,130).

5.2. Сърфактант терапия

Екзогенен сърфактант е приложен при 78 деца (81%). Най-висок е процентът на лекувани със сърфактант деца в групите с паренхимно белодробно заболяване при първичен и вторичен сърфактант дефицит – по 86% от децата с РДС, пневмония/сепсис и МАС. От останалите групи сърфактант са получили 75% от децата с идиопатична ППАХН, 50% от децата с ВДХ/хипоплазия и 33% от децата с асфиксия. Според етиологията най-високи нужди са имали децата с паренхимно б.др. заболяване – РДС, МАС и пневмония/сепсис.

Употребата на сърфактант е различна при лекуваните с и без вазодилататор - 16 деца (64%), лекувани без вазодилататор, срещу 62 деца (87%) от лекуваните с вазодилататор са получили сърфактант ($p = 0,010$). Броят на дозите сърфактант също е различен – 63% от лекуваните с вазодилататор са получили две и повече дози сърфактант срещу 16% от лекуваните без ($p < 0,001$). (табл. 15) Общата

приложена доза сърфактант е 146 ± 87 мг/кг при лекуваните и 65 ± 54 мг/кг при лекуваните без вазодилататор ($p < 0,001$).

Табл. 15. Дози сърфактант според приложението на вазодилататор

	Общо N=96	Без вазодилатато р N=25	С вазодилатат ор N=71	р
Без, n (%)	18 (19)	9 (36)	9 (13)	
Една доза, n (%)	29 (30)	12 (48)	17 (24)	<0,001
Две и повече дози, n(%)	49 (51)	4 (16)	45 (63)	

Корелационен анализ намира положителна зависимост на употребата на сърфактант с клинично определената тежест на ППАХН ($r=0,465$; $p < 0,001$; $N=91$), но не и с ехокардиографски определената тежест на ППАХН ($r=0,159$; $p=0,152$; $N=83$).

Средната възраст на приложение на сърфактант за лекуваните без вазодилататор е 12 ± 10 часа, а за лекуваните с вазодилататор – 15 ± 14 часа ($p = 0,387$). По подпериоди не се намери разлика в честотата на употреба на сърфактант ($p=0,689$). Не се установи разлика в преживяемостта между лекуваните със и без сърфактант (84% и 71% съответно, $p=0,689$).

5.3. Инотропна поддръжка

88 деца (92%) са получили инотропна поддръжка с Допамин или комбинация от Допамин/Добутамин. От лекуваните без вазодилататор инотропна поддръжка са получили 19 деца (76%), а от лекуваните с – 69 деца (97%), като разликата в честотата на употреба е значима ($p=0,005$). 77% от децата са лекувани само с Допамин. Няма разлика в преживяемостта сред лекуваните с и без инотропни медикаменти, както и в честотата на употреба по периоди.

5.4. Постнатални кортикостероиди

Постнатални кортикостероиди са получили 44 деца (47%) – 38 (55%) от тях са лекувани с вазодилататор и 6 (24%) са лекувани без вазодилататор ($p=0,013$).

Според етиологията най-често са прилагани постнатални КС при децата с пневмония/сепсис - 23 (61%), идиопатична ППАХН - 2 (50%), МАС - 10 (45%) и РДС - 9 (23%).

5.5. Диуретици

Диуретици са прилагани при 51 деца (53%) - 45 от лекуваните с вазодилататор (63%) и 6 (24%) от лекуваните без вазодилататор ($p=0,004$).

5.6. Вазодилататорно лечение

5.6.1. Вазодилататорно лечение с инхалаторен азотен оксид

Клиничен случай

Касае се за момче, родено по оперативен механизъм в 35г.с. поради СПОМ и предшестващо Цезарово сечение, няма КС профилактика. Детето е родено с Т 3000г, с дихателна недостатъчност от раждането. Преведено е на 3-часова възраст с цианоза, клинични белези за тежка дихателна недостатъчност – оценка по Силверман 10, ТсСаtO₂ 66%. Интубирано е, започната е механична вентилация, инсуфлиран сърфактант в обща доза 240мг/кг за първите две денонощия, започнато антибиотично лечение и инфузия с Допамин в доза бмкг/кг/мин. От параклиничните изследвания е с данни за повишен С-реактивен протеин, левкоцитоза, тромбоцитопения, микробиологични проби от кръв и трахея – без растеж. Рентгенографията на белия дроб показва тежка степен на РДС. В първите две денонощия е с ТсСаtO₂ 86-95%, нестабилна хемодинамика. На 36-часова възраст е проведена ЕхоКГ, която е с данни за тежка БХ, приложен е еднократно силденафил, след което от 48-я час е започнато лечение с инхалаторен азотен оксид в доза 20ppm при КСИ 14 и ТсСаtO₂ 85%. Повишение на ТсСаtO₂ над 92% е наблюдавано на 1-я час от лечението, понижение на КСИ – на 2-я час – 12,6. Лечението с инхалаторен азотен оксид е продължило 5 денонощия (120 часа), до намаляване на FiO₂ до 0,5 и нормализиране на показателите на КАС, като при спирането не е наблюдаван rebound-феномен. Детето е дезинтубирано на 15-дневна възраст, кислородотерапията е продължена до 30-дневна възраст, изписано в дома на 40-дневна възраст. Контролната ЕхоКГ е без данни за БХ. При краткосрочно проследяване (до 6 месеца) не се наблюдават отклонения в неврологичното развитие на детето.

5.6.2. Вазодилаторно лечение с магнезиев сулфат

Проведено при 70 деца – 48 момчета (69%) и 22момичета (31%) със средна г.в. 37,2±2,5 седмици (31-41) и средно тегло при раждане 2909±599г (1300-5090).

5.6.2.1. Начало и продължителност на лечението

Средната възраст на започване на лечението с магнезиев сулфат е 22,5±20часа, (1-118часа). Средната продължителност е 49,3±35 часа (1-168).

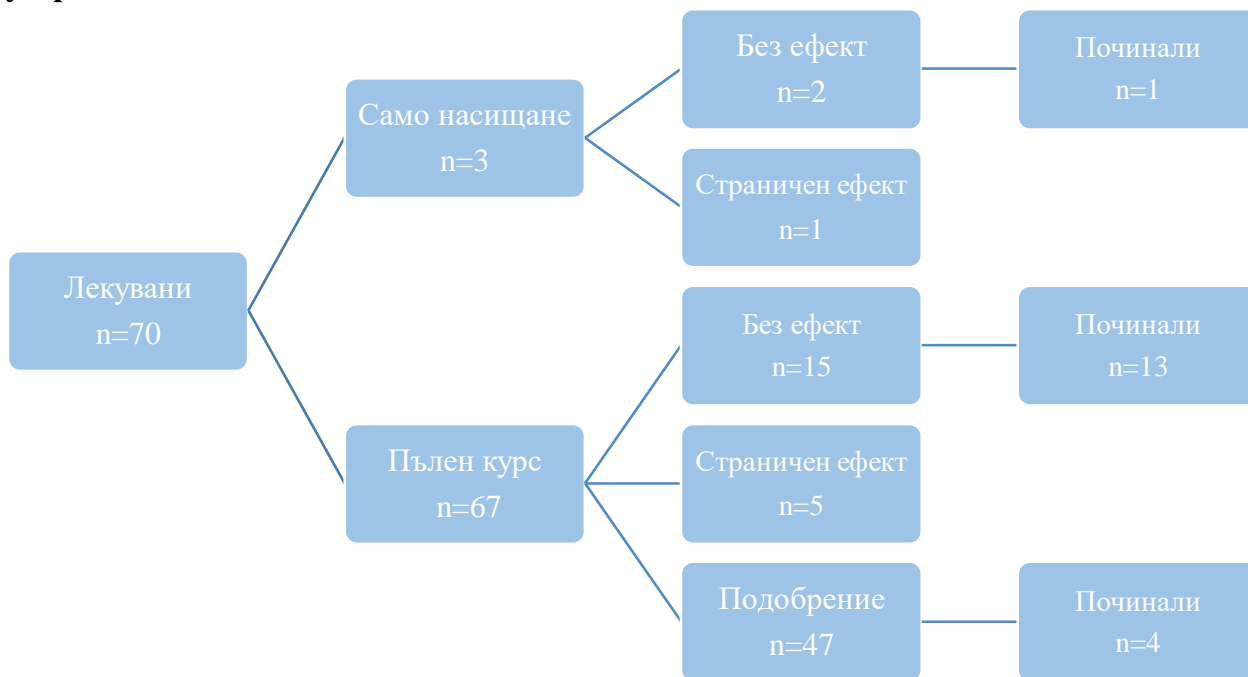
При 3 деца е приложена само насищаща доза – при едно с диагноза МАС са регистрирани брадикардия и артериална хипотония (без инотропна поддръжка), при други две не е наблюдаван начален ефект – едното дете е с диагноза РДС и г.в. 32седмици, другото - с вроден дефект в синтеза на сърфактанта.

При останалите 67 е приложена и последваща поддържаща доза. От децата, при които не е наблюдаван ефект са преживели две – едно с ВДХ е преведено за оперативно лечение и едно с диагноза МАС, при което лечението е приложено

на възраст 5 дни. На фиг. 4 са отразени приложеното лечение и причините за спирането му.

Продължителността на лечение е различна според етиологията, като най-дълго е лечението при децата с ВДХ 56,5 часа, пневмония/сепсис 52,5 часа и МАС 51 часа.

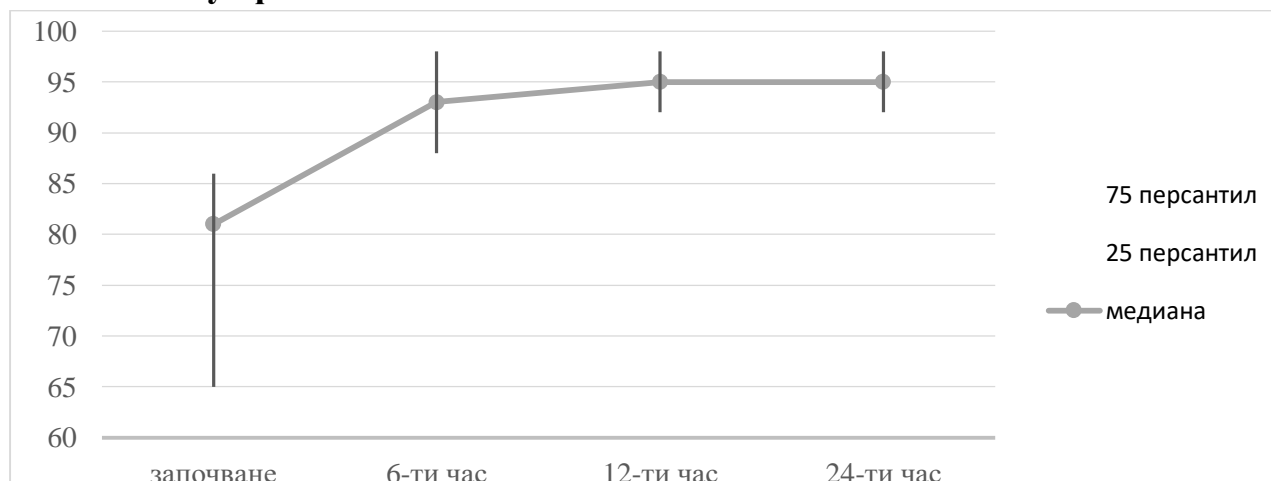
Фиг. 4. Продължителност и причини за спиране на лечението с магнезиев сулфат



5.6.2.2. Промени в параметрите на оксигенация ТсСаtO₂

Значимо повишение на ТсСаtO₂ се наблюдава на 6-я час от началото на лечението (p=0,001), като стойностите се задържат стабилни в следващите часове. (фиг. 5)

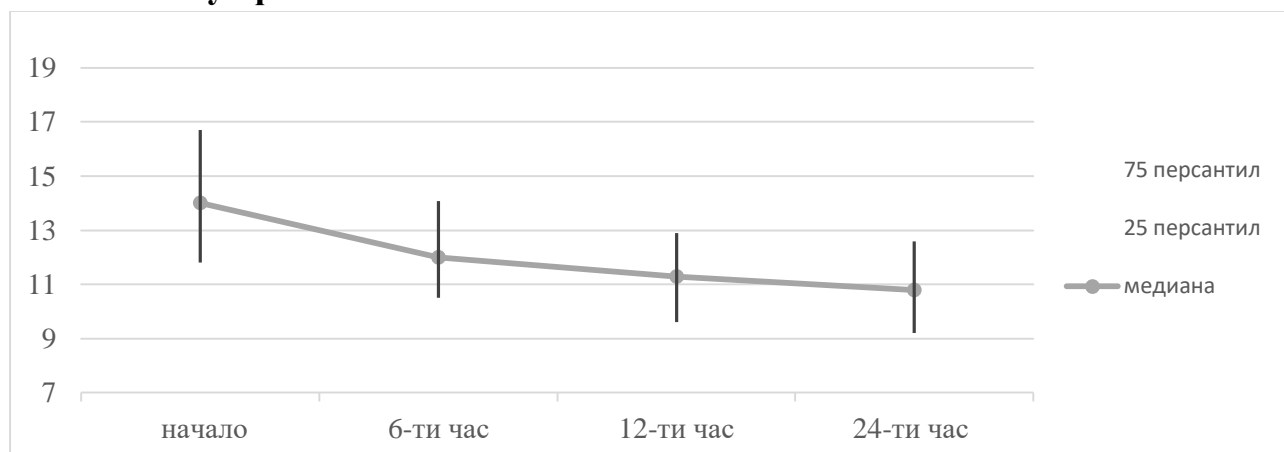
Фиг. 5. Динамика на стойностите на ТсСаtO₂ след започване на лечение с магнезиев сулфат



КСИ

КСИ при започване на лечението е средно $16,2 \pm 8,1$, на 6-я час $12,7 \pm 4$ ($p=0,001$), на 12-я час $11,2 \pm 2,5$ ($p=0,036$ спрямо 6-я час) и на 24-я час $11,6 \pm 5,2$. (фиг. 6)

Фиг. 6. Динамика на стойностите на КСИ след започване на лечение с магнезиев сулфат



5.6.2.3. Ефективност на лечението

От 70 лекувани с магнезиев сулфат деца са преживели 52 (74%).

От 52 преживели деца при 3 (6%) не е наблюдавано клинично подобрене след приложение на магнезиев сулфат - при 1 дете с ВДХ, 1 недоносено дете, родено в 32 г.с. след непълнен курс КС профилактика, с данни за тежък РДС и при 1 дете с мекониум-аспирационен синдром, при което лечение е приложено на 5-я постнатален ден.

В останалите 49 случая (94%) е наблюдаван положителен ефект от лечението, клинично оценен като повишение и стабилизиране на $TcSatO_2$, нормализиране показателите на КАС и редукция на параметрите на обдишване и ехокардиографски оценен като намаляла или липсваща ППАХН. По клинична преценка лечението е преустановено при 29 деца (59%), след ехокардиографско изследване при 14 деца (29%) и поради поява на странични ефекти лечението е спряно при 6 деца (12%).

От 18 починали деца при 4 (22%) е наблюдавано клинично подобрене на оксигенацията след започване на лечението с магнезиев сулфат. Останалите 14 (78%) са без промяна или с влошаване на оксигенацията, независимо от лечението.

Тези данни обуславят ефективност на лечението с магнезиев сулфат при 53 (76%) от лекуваните деца. (фиг. 7) При премахване на децата с ВДХ, ефективността на лечението достига 83% (52/63).

Фиг. 7. Ефективност на лечението с магнезиев сулфат



Преживелите и починалите деца имат различна тежест на ППАХН, преценена според ТсSatO₂ и КСИ, като разликата е значима. ($p < 0.001$) Ефект от лечението е наблюдаван при 94% от преживелите деца и при 22% от починалите. Използвахме корелационен анализ, за да потърсим връзка между типа етиология и ефекта от лечението и установихме наличието на положителна такава ($r = 0,360$; $p = 0,002$; $N = 70$). Връзка на тежестта на ППАХН с ефекта от лечение не се намери.

5.6.2.4. Комбинация с други вазодилататори

- **Силденафил**

При 5 деца към лечението с магнезиев сулфат е добавен втори вазодилататор – силденафил. Влошаване в оксигенацията и нарастване стойностите на КСИ са индикация при 4 деца, при едно дете магнезиевият сулфат е спрял поради наличие на артериална хипотония, свързана с неонатален сепсис. 3 от лекуваните със силденафил деца са починали – едно дете с диагноза МАС, 1 с неонатален сепсис и 1 с РДС. При останалите две комбиниранията вазодилататорна терапия е ефективна и е продължила съответно 72 и 84 часа. Странични ефекти не са наблюдавани.

- **Инхалаторен азотен оксид**

При едно дете с диагноза мекониум-аспирационен синдром е започнато лечение с магнезиев сулфат на възраст 19 часа при начални стойности на КСИ от 19,7. Поради липса на ефект (КСИ на 2-я час от лечението 28,7) е добавен инхалаторен азотен оксид. Лечението с магнезиев сулфат е продължило 10 часа, с инхалаторен азотен оксид 4 часа. Детето е починало, като не е отчетен ефект от вазодилататорната терапия.

5.6.2.5. Странични ефекти на лечението с магнезиев сулфат

• Ефект на лечението с магнезиев сулфат върху сърдечната честота и артериалното налягане

След започване на лечението с магнезиев сулфат се наблюдава значимо спадане на СЧ от средно 142 удара/минута при началото на лечението до средно 135 удара/минута на 6-я час ($p=0,001$), 127 удара/минута на 12-я час и 120 удара/минута на 24-я час. Тези средни стойности на СЧ остават в референтни стойности.

Поради брадикардия лечението е прекратено в 4 случая (6%).

Средното артериално налягане не се променя значимо по време на лечението – от средно 45 mmHg при началото на лечението на 6-я час е средно 45 mmHg ($p=0,526$), на 12-я средно 45 mmHg, на 24-я средно 45 mmHg и на 48-я средно 47 mmHg.

Артериална хипотония след започването на лечението е регистрирана в 10 случая (14%), но лечението е спряно поради артериална хипотония в 2 случая (3%), като и в двата тя е комбинирана с брадикардия.

• Електролитни нарушения

Натрий

Средните стойности на серумен натрий след започване на лечението са 134 ммол/л. 14 от децата (21%) имат стойности под 130 ммол/л при изследване след започване на лечението, 39 (68%) имат стойности в референтни граници, при 4 (6%) стойностите са над 145 ммол/л. При 13 деца серумен Na не е изследван по технически причини.

Калций

Средните стойности на серумния калций след започване на лечението са 2,2 ммол/л (1,43-3,68). 19 (32%) деца имат стойности под 1,9 ммол/л, при 14 (23%) е над 2,5 ммол/л, при 27 (45%) е в референтни граници и при 10 не е изследван по технически причини.

Магнезий

Средна стойност на магнезий след започване на лечението е 5,8 ммол/л, определена за 33 деца. При още 6 деца стойностите на магнезий са определяни по качествен метод - резултат над 2,06 ммол/л, какъвто е използван в лабораторията през този период. При 31 деца не са определени стойности на магнезий (предимно по технически причини).

При 17 деца стойностите на Mg на 12-24-я час от началото на лечението са повишени над 5,5 ммол/л (5,64-16,66 ммол/л) – при 4 над 10 ммол/л. При 11 те са под 3,5 ммол/л, при 5 деца е в интервала 3,5-5,5 ммол/л. След спиране на инфузията с магнезиев сулфат контролните нива на магнезий са под 1,8 ммол/л. Сред децата, при които е наблюдавана преходна артериална хипотония, при 4

няма данни за стойностите на магнезия, при 3 той е повишен над 5,5ммол/л. Същевременно има 4 деца с нива на магнезий над 10ммол/л, при които не се наблюдава артериална хипотония, вероятно поради съпътстващата инотропна терапия.

Потърсихме зависимост между стойностите на серумния магнезий и стойностите на сърдечната честота и артериалното налягане. Значима, умерено изразена отрицателна корелация се установи само стойностите на СЧ на 24-я час и нивата на серумен магнезий. ($r_s=-0.443$; $p=0,011$; $N=32$). Не се установи зависимост между артериалното налягане и нивата на серумния магнезий.

Поради наличие на тежки електролитни нарушения лечението е спряно при 2 деца (3%). Общо наблюдаваните странични ефекти, наложили прекратяване на лечението, са 6 (9%). Сравнен по периоди, делът на лекуваните с магнезиев сулфат деца е леко намален – от 83% през първия подпериод на 67% през втория ($p=0,103$).

6. Усложнения, съпътстващи ППАХН

Пневмоторакс/пневмомедиастинум е наблюдаван при 12 деца (13%), остро бъбречно увреждане при 16 деца (17%), ИВК при 5 (5%). Значима разлика в усложненията между лекуваните без и с вазодилатор се установи само за остроото бъбречно увреждане. (табл. 16)

Табл. 16. Усложнения, съпътстващи ППАХН

	Общо N=96	Без вазодилатор N=25	С вазодилатор N=71	p
Пневмоторакс, n (%)	12 (13)	1 (4)	11 (16)	0,168
ИВК, n (%)	5 (5)	1 (4)	4 (6)	1
ОБУ, n (%)	16 (17)	0	16 (23%)	0,019

Тъй като нито едно дете от лекуваните без вазодилатор не е развило ОБУ, потърсихме зависимост между нивата на магнезий и наличието на остро бъбречно увреждане, като такава не се установи ($r=0,27$; $p=0,833$; $N=33$). Намери се обаче значима положителна корелация на ОБУ с тежестта на ППАХН, определена според КСИ ($r=0,346$; $p=0,001$; $N=82$) и според ехокардиографски критерии ($r=0,299$; $p=0,004$; $N=90$).

Сред децата с ОБУ олигурия (под 1мл/кг/час) е представена при 9 деца (56%) и всички те са починали. Употребата на диуретици е по-честа сред децата с ОБУ – 14 (88%) срещу 35 (45%) сред децата без ($p=0,002$).

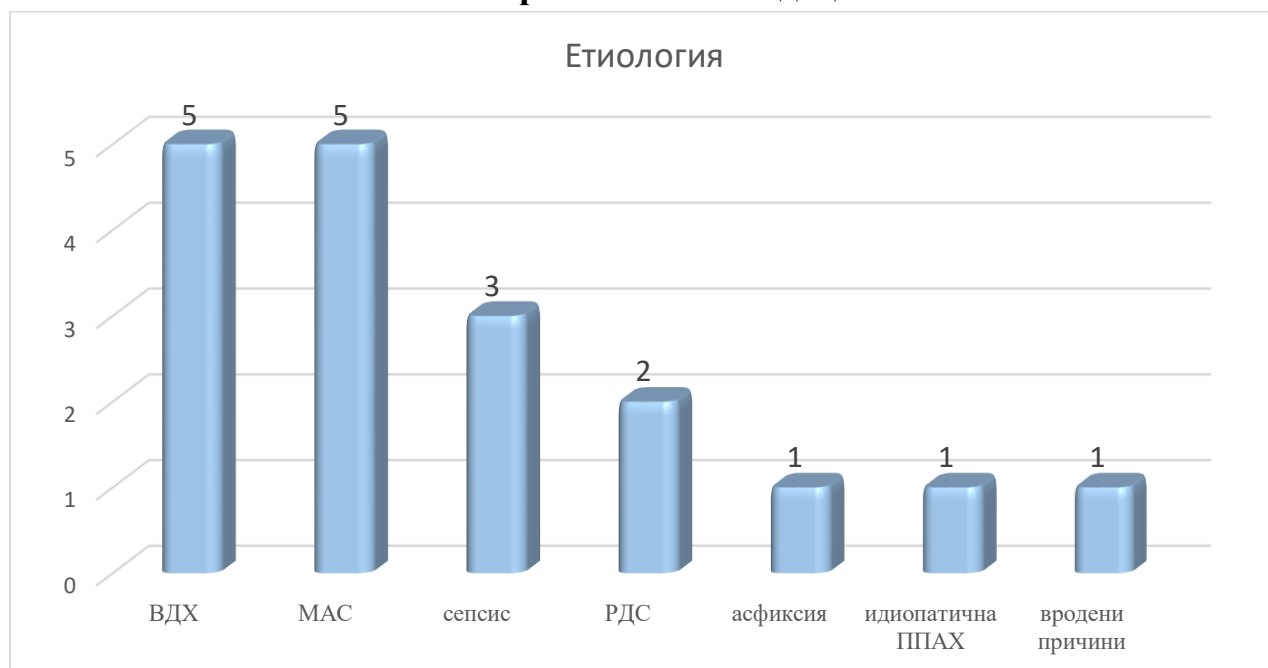
7. Леталитет

Починали са 18 деца (19%) - 12 момчета (67%) и 6 момичета (33%). Всички починали са получавали вазодилататорно лечение.

7.1. Характеристика на починалите

Момчетата са със значимо по-ниско средно тегло при раждане от момичетата – 2743 ± 428 г срещу 3305 ± 461 г, ($p=0,02$). Подобна разлика се наблюдава и в гестационната възраст – починалите момчета са със средна г.в. $36,7 \pm 2,38$ срещу $39,5 \pm 2,34$ за момичетата, ($p=0,03$). Етиологията на ППАХН сред починалите деца е отразена на фиг. 8

Фиг. 8. Етиология на ППАХ при починалите деца



Пет от децата (28%) имат вродена диафрагмална херния – 3 момчета и 2 момичета. При 2 деца ВДХ е в дясно, при 3 – в ляво. Всички деца са постъпили с декомпенсирана респираторна/смесена ацидоза и независимо от прилаганото лечение не е настъпило подобрение на кръвните газове. При започване на лечението с магнезиев сулфат децата имат среден КСИ 20,4. 4 деца имат тежка степен на ППАХН според ехокардиографските критерии, петото е лекувано по клинични индикации. Всички деца са лекувани с високочестотен режим на обдишване, сърфактант е прилаган при две от децата. Три деца имат критерии за ОБУ – олигурия и/или повишени стойности на креатинин, при едно от децата на аутопсия е установена агенезия на единия бъбрек и реномегалия на другия. Причина за смъртта е тежка белодробна хипоплазия, потвърдена оперативно при 1 дете и на обдукция при останалите 4.

Пет от починалите деца развиват ППАХН на базата на мекониум-аспирационен синдром – 2 момичета и 3 момчета. И 5-те деца имат ниска оценка по Апгар на 1-ва и 5-та минута, като 4 имат оценка под 3 на 5-та мин. При

началото на лечението с магнезиев сулфат имат среден КСИ 18,2. Ехокардиографски 4 от децата имат тежка БХ, при петото дете БХ е умерена, но има данни за ЛК дисфункция. 2 деца са лекувани с високочестотна вентилация, 4 със сърфактант. При едно от децата е прилаган и инхалаторен азотен оксид, а при едно – и силденафил. При 3 деца се наблюдава артериална хипотония, при три от децата има данни за остро бъбречно увреждане, при едно данни за пневмомедиастинум. В 4 от случаите причината за смъртта е МАС (потвърдена с обдукция при 2), в петия случай - тежка ХИЕ, която е причина за смъртта на 13-дневна възраст (потвърдена с обдукция).

3 от починалите деца имат сепсис като причина за ППАХН. Децата са 2 момичета и 1 момче, имат анамнестични данни за бактериална инфекция при майката. Два случая са доказани етиологично - в-хемолитичен стрептокок и *K. pneumoniae*. Лечението с магнезиев сулфат е започнато при среден КСИ 19,2, всички деца имат декомпенсирана ацидоза при постъпването, която персистира до края. Ехокардиографски всички имат тежка ППАХН. 1 дете е лекувано с високочестотна вентилация, при всички е приложен многократно сърфактант. Едно дете е лекувано и със силденафил. Две от децата са имали тежка артериална хипотония. Причината за смъртта е тежък РДС при 2 деца и мозъчен кръвоизлив при 1 (потвърдени с аутопсия).

Едно дете има клиника на ППАХН в резултат на остра тежка асфиксия при раждането в резултат на тотално отлепена плацента. Детето е родено в 36г.с. по оперативен механизъм, оценка по Апгар 5-та мин 1, с декомпенсирана метаболитна ацидоза при постъпването и през първите три денонощия, клинична картина на тежка ХИЕ - гърчов синдром, нарушено съзнание, арефлексия. Лечение с магнезиев сулфат е започнато на 26-часова възраст при КСИ 10,3, ТсСатО₂ 77%, като след 6-я час от лечението е страйно стабилизирана ТсСатО₂. Има данни за остро бъбречно увреждане, ехографски данни за надбъбречен и за мозъчен кръвоизлив. Починало на 4-дневна възраст поради полиорганна недостатъчност, аутопсия не е провеждана.

Две деца развиват ППАХН на базата на РДС. Родени по оперативен механизъм, в 36 г.с., момчета, едното постъпва с пневмоторакс. Потвърдена ехокардиографски ППАХН и в двата случая. Сърфактант е приложен и при двете деца, едното е лекувано с конвенционална вентилация, другото с високочестотна и силденафил. Причината за смъртта е ППАХН (доказана с аутопсия при единия случай).

Идиопатична ППАХН е наблюдавана при доносно дете с данни за тежка ИУР (тегло - 2320г, което отговаря на 1-ви персантил за възрастта) и тежка хемолитична анемия. ЕхоКГ е с данни за екстрем вариант на ППАХН.

Рентгенография на белия дроб е без изменения в паренхимата. Преживяло е 1 денонощие. Причината за смъртта са множествени субарахноидални кръвоизливи, мозъчен парацеребеларен кръвоизлив и вклиняване на понс церебри и малкомозъчните тонзили (установена с аутопсия).

В един от случаите анамнестични, клинични и лабораторни данни дават основание да се приеме диагноза вроден дефект в синтеза на сурфактанта. Родителите са отказали провеждане на аутопсия.

От описаните 18 деца при 9 (50%) причината за смъртта е свързана с ППАХН, при 5 (28%) с ВДХ, при 2 (11%) с асфиксия и свързани с нея органични увреждания, при 2 (11%) с мозъчни кръвоизливи.

При изключване на децата с диафрагмална херния, при които преживяемостта зависи главно от степента на белодробна хипоплазия, това обуславя свързана с ППАХН смъртност от 10% (9/89) за всички деца с пулмонална хипертония и от 14% за децата, лекувани с вазодилатор (9/64 – без децата с диафрагмална херния).

От 7 деца с диагноза ВДХ са починали 5 (71%), 1 (14%) е без ефект от приложеното лечение с магнезиев сулфат и 1 (14%) е с подобрение след проведено оперативно лечение.

7.2. Фактори, асоциирани с преживяемост

При сравнителен анализ на някои фактори, свързани с протичането и изхода на заболяването, се установява, че значима разлика между преживелите и починалите деца има в типа етиология (главно касаеща белодробната хипоплазия), в клинично и ехокардиографски определената тежест на ППАХН, както и в наличието или липсата на бъбречно увреждане. (табл. 17)

Мултивариантен логистичен модел намира значима асоциация между етиологичния тип (вродено заболяване на белия дроб) и наличието на ОБУ с леталния изход, но не и с тежестта на ППАХН, дефинирана според клинични и ехокардиографски критерии. (табл. 18)

Табл. 17. Фактори, асоциирани с преживяемостта

	Преживели N=78	Починали N=18	p
Тип етиология			
-маладаптация, n (%)	72 (92)	11 (61)	
-нарушено развитие/б.др. хипоплазия, n (%)	6 (8)	7 (39)	0.002
Тежка ППАХН (ЕхоКГ), n (%)	32 (48)	15 (94)	0,001
Тежка ППАХН (КСИ), n (%)	30 (41)	13 (72)	0,027
КСИ	12,6±6,3	17,3±11	0,016
Ацидоза, n (%)	52 (67)	16 (89)	0,063
Тип вентилация			
-конвенционална, n (%)	58 (85)	10 (15)	0,114
-високочестотна, n (%)	20 (71)	8 (29)	
Сърфактант, n (%)	66 (83)	13 (72)	0.301
Инотропна поддръжка			
Допамин, n (%)	59 (77)	14 (78)	0.643
Допамин/Добутамин, n (%)	11 (14)	3 (16)	
Остро бъбречно увреждане, n (%)	4 (5)	12 (67)	<0,001
Пневмоторакс, n (%)	10 (13)	2 (11)	0.844

Табл. 18. Рискови фактори за летален изход

	OR	CI
Вродено заболяване на белия дроб	29,44	2,61-332,43
Тежка ППАХН (ЕхоКГ)	3,22	0,24-42,88
Тежка ППАХН (КСИ)	2,24	0,30-17,02
Остро бъбречно увреждане	38,56	4,90-303

IV. РЕЗУЛТАТИ БХ, АСОЦИИРАНА С БПД

1. Демографска характеристика на групата

Изследваната група включва 68 деца - 42 момчета (62%) и 26 момичета (38%) със средна гестационна възраст на децата в групата е $27,7 \pm 2,2$ (24-32) седмици и средно тегло при раждане е 1009 ± 299 г (600-1900).

Малки за гестационната възраст са 13 деца (19%), от които 9 (69%) момчета и 4 (21%) момичета.

1.1. Сравнителен анализ на демографските показатели между децата без и децата с БХ

Децата без БХ са 45 (66%). Средното тегло при раждане на групата е 1071 ± 299 г, средна г.в. $27,8 \pm 2,3$ седмици. Малки за г.в. са 6 деца (13%). 23 (51%) от децата са момчета.

Децата с БХ са 23 (34%). Средното тегло при раждането е 888 ± 266 г и средната г.в. е $27,4 \pm 2,2$ седмици. Малки за г.в. са 8 деца (33%). Преобладават момчетата – 20 (83%). (табл. 19)

Табл. 19. Сравнение на демографските показатели на групите без и с БХ при БПД

	Без БХ N= 45	БХ N=23	p
Тегло при раждане, g	1071 ± 299 (600-1900)	888 ± 266 (650-1680)	0,016
Г.В., седмици	$27,8 \pm 2,3$ (24-32)	27,4 (24-32)	0,477
Момчета, n (%)	23 (51)	19 (83)	0,011
SGA, n (%)	6 (13)	7 (30)	0,087

Сравнителният анализ между групите с и без БХ установява преобладаваща екстремно ниска г.в. в двете групи. Децата с БХ имат значимо по-ниско тегло при раждането ($p=0,016$). В групата с БХ децата с ниско за г.в. тегло са повече, но незначимо, и преобладава мъжкият пол ($p=0,011$).

2. Характеристика на бременността и раждането

Три от бременностите (4%) са протекли нормално до момента на раждането, за 5 (7%) няма данни за протичането, останалите бременности – 61 (88%) са съпроводени с патология. При 23 (34%) се съобщава за инфекциозна патология – вирусна или бактериална инфекция към момента на раждането, 14 (21%) от бременностите са многоплодни, преекламписия има при 11(16%) бременности, СПОМ над 18 часа при 16 (24%), за олигохидрамнион се съобщава при 4 бременности (6%).

С Цезарово сечение са завършили 40 (59%) от бременностите, а пълен курс КС профилактика има при 26 (38%) от тях. По-голяма част от децата – 45 (66%) имат ниска оценка по Апгар - ≤ 4 на 5-та минута.

2.1. Сравнителен анализ на протичането на бременността и раждането при децата без и децата с БХ

При сравнителен анализ на факторите, свързани с протичане на бременността и раждането, се установява разлика само в честотата на инфекция при майката, като тя е двойно по-висока при децата с БХ ($p=0,031$). За двете групи е характерна ниска честота на употреба на антенатални кортикостероиди и висока честота на оперативно родоразрешение, както и висок процент на деца с ниска оценка по Апгар на 5-та минута. (табл. 20)

Табл. 20. Сравнение на честотата на пренаталните фактори между децата без и с БХ

	Без БХ N= 45	БХ N=23	p
Инфекции, n (%)	11 (24)	12 (52)	0,031
Многоплодна бременност, n (%)	12 (27)	2 (9)	0,120
Преeklampсия, n (%)	6 (13)	5 (22)	0,489
СПОМ, n (%)	12 (27)	4 (17)	0,548
Олигохидрамнион, n (%)	3 (7)	1 (4)	0,633
КС профилактика, n (%)	19 (43)	7 (32)	0,432
Цезарово сечение, n (%)	29 (64)	11 (50)	0,297
Апгар ≤ 4 5мин, n (%)	28 (62)	17 (74)	0,375

3. Характеристика на клиничното протичане

Всички деца в групата са имали РДС след раждането. 67 (99%) са лекувани с механична вентилация след раждането, едно само с кислородотерапия. 64 от децата (93%) са получили сурфактант след раждането в средна доза 176 ± 85 мг/кг. Продължителността на механична вентилация е средно 47 дни (5-164), на кислородотерапия – 86 дни (30-264).

Тежка БПД имат 42 (61%) от децата, умерена имат 17 деца (25%) и лека имат 10 деца (14%). Интерстициален емфизем на рентгенографиите на бял дроб имат 27 /40%/ от децата. Постнатални кортикостероиди са прилагани при 39 деца (57%).

ПАК, налагащ лечение, е установен при 20 деца (20%). Поне един епизод на сепсис е регистриран при 32 деца (47%). Ретинопатия над трета степен имат 16 деца (23%). ИВК IIIст/ПВЛ имат 14 деца (20%).

При изписването се наблюдава постнатално изоставане в растежа – среден z-score - 3,2. Починали са 8 деца (12%).

3.1. Сравнителен анализ на клиничното протичане между децата без и с БХ

Сравнителен анализ не намери разлика в клиничното протичане на РДС, преценено според дозата на приложения сърфактант, както и кислородните концентрации на 1-я и 7-я ден, между децата без и с БХ. Значима разлика обаче се установи в дозата на приложения сърфактант и в кислородните концентрации на 7-я ден между децата с лека/умерена и с тежка БПД. (табл. 21)

Табл. 21. Анализ на клиничното протичане на РДС спрямо тежестта на БПД и наличието на БХ

	Лека/умерена БПД N=26	Тежка БПД N=42	р	Без БХ N=45	БХ N=23	р
Доза сърфактант, мг/кг	153	197	0,037	174	191	0,481
FiO2 1. ден	0,75	0,68	0,270	0,69	0,74	0,471
FiO2 7. ден	0,34	0,42	0,038	0,38	0,40	0,770

От децата с БХ 20 (87%) имат тежка степен БПД, а от децата без БХ – 22 (49%). Сравнителният анализ показва значима разлика между двете групи (p=0,003). Рентгенографски промени, изразяващи се в интерстициален емфизем, имат 17 от децата с БХ (77%) срещу 9 (21%) от децата без БХ (p<0,001) Постанатални КС са прилагани при 18 деца (78%) с БХ и при 20 деца (44%) без БХ, като разликата отново е значима (p<0,001). Продължителността на механична вентилация при децата с БХ е средно 81 дни срещу 33 при децата без БХ (p<0,001), средната продължителност на кислородотерапия е 130 дни при БХ срещу 69 при децата без БХ (p<0,001).

По отношение на съпътстващата патология, ПАК, изискващ лечение, се наблюдава в 12 (27%) от децата без БХ и при 8 (35%) от децата с БХ. Честотата на РОП е 22% (10 деца) в групата без БХ и 26% (6 деца) в групата с БХ. ИВК Шст/ПВЛ се наблюдават при 11(24%) от децата без БХ и при 3 (13%) от децата с БХ. Поне един епизод на сепсис е установен при 18 (40%) от децата без БХ и при 14 (61%) от децата с БХ. Сравнителният анализ не установява значима разлика в честотата на описаната съпровождаща патология. (табл. 55)

Децата без и децата с БХ имат различно постнатално изоставане в растежа – z-score при изписването -2,8 за децата без и – 4,8 за децата с БХ, като разликата е сигнификантна (p<0,001).

Смъртността също е значимо различна между двете групи – 1 починало дете (2%) с късен неонатален сепсис в групата на децата без БХ и 7 починали (30%) от децата с БХ. (p=0,002).

4. Рискови фактори за развитие на БХ, асоциирана с БПД

Множествен регресионен анализ установи асоциация на БХ с продължителността на механична вентилация, тежестта на постнатално растежно изоставане и с тежестта на БПД. (табл. 22)

Табл. 22. Рискови фактори за развитие на БХ

	OR	CI	p
Механична вентилация	1,078	1,028-1,131	0,002
z-score при изписването	0,929	0,557-1,550	0,777
Тежка БПД	5,904	0,541-64,414	0,145
Инфекция на майката	0,209	0,039-1,130	0,069
Пол (ж)	0,260	0,045-1,499	0,132

5. Белодробна хипертония

Белодробната хипертония е диагностицирана на средна възраст от 75 постнатални дни (10-216). При 8 деца тя е установена при ранно ехокардиографско изследване (10-20 дни след раждането) на средна възраст от 12 дни и при 17 при изследване, проведено около 36 г.с. на средна възраст от 97 дни (28-216). Две деца имат БХ и при двете изследвания.

9 от децата са с тегло при раждане под 25-я персантил. Тяхната средна г.в. е 29,2 седмици. Останалите 14 деца имат тегло при раждане над 25-я персантил и г.в. от 26,6 седмици.

Според ехокардиографски критерии тежестта на БХ е предимно лека/умерена при ранното изследване и лека/умерена във всички случаи при късното ехокардиографско изследване. (табл. 23)

Табл. 23. Тежест на БХ и наличие на съпътстващи кардиоваскуларни аномалии

	Ранно изследване N=8	Късно изследване N=17
Лека/умерена, n	6	17
Тежка, n	2	0
Съпътстващи кардиоваскуларни аномалии, n (%)	5 (56)	6 (35)

Белодробната хипертония се наблюдава главно сред деца с тежка БПД – в проследяваната група 42 деца (62%) имат тежка БПД и от тях 20 (48 %) имат БХ срещу 3 деца (18%) с БХ от 17 (25%) с умерена БПД и нито едно дете с БХ сред 9 деца (13%) с лека БПД. (фиг. 21)

5.1 Ранно ехокардиографско изследване

43 деца имат ехокардиографско изследване между 10-ти-20-ти ден, означено като ранно изследване. Те са със средно тегло 1036 ± 298 г, средна възраст $28 \pm 2,2$ седмици. 24 от децата (56%) са момчета, 19 (44%) са момичета. На 36-та седмица ПМВ 26 от децата (61%) са с тежка БПД, 12 (28%) са с умерена БПД и 5 (12%) са с лека БПД.

5.1.1 Сравнителен анализ на децата без и с БХ при ранно ехокардиографско изследване

При сравняване на децата без и с БХ при ранното ЕхоКГ изследване (10-20-ти ден) не се намира значима разлика в теглото при раждане и в гестационната възраст. Не се установи и разлика в продължителността на механична вентилация и кислородотерапия между двете групи, както и в тежестта на БПД и съпътстващата патология. Късна БХ се установява при 5 деца (14%) от групата без БХ при ранното ЕхоКГ изследване и при 2 (25%) от децата с БХ. Нито едно от децата с ранна БХ не е починало. От децата без БХ са починали 4 – 3 имат късна БХ и 1 е починало поради късен неонатален сепсис на възраст 47 дни (37 седмица ПМВ). (табл. 24)

Табл. 24. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при ранно ехокардиографско изследване

	Без БХ N=35	БХ N=8	p
Г.в., седмици \pm SD	28 \pm 2.3	26.9 \pm 1.6	0,142
Тегло, г \pm SD	1094 \pm 298	782 \pm 110	0,006
Момчета, n (%)	18 (51)	6 (75)	0,270
SGA, n (%)	6 (17)	2 (25)	0,629
МВ, дни	42 \pm 29	64 \pm 44	0,093
Кислородотерапия, дни	77 \pm 37	98 \pm 69	0,747
Тежка БПД, n (%)	21(60)	5 (63)	1,0
ПАК, n (%)	12 (34)	6 (75)	0,052
ROP, n (%)	6 (17)	3 (38)	0,332

Табл. 24. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при ранно ехокардиографско изследване (продължение)

	Без БХ N=35	БХ N=8	p
ИВК, n (%)	5 (14)	0	0,565
Сепсис, n (%)	15 (43)	2 (25)	0,446
Среден престой, дни±SD	83±37	101±69	0,314
z-score	-3,17±1,7	-3,3±3	0,845
Смъртност, n (%)	4 (11)	0	1,0
Късна БХ, n (%)	5 (42)	2(40)	1,0

5.2. Късно ехокардиографско изследване

При изследваните след 34 г.с. 42 деца средната г.в. е 27,5±2,4 седмици, средно Т 940±267г, от тях 13 (31%) са момичета, 29 (69%) са момчета. 29 деца (69%) имат тежка БПД, 8 деца (19%) имат умерена, 5 деца (12%) лека.

5.2.1. Сравнителен анализ на децата без и с БХ при късно ехокардиографско изследване

Сравнението между групите с и без БХ при ЕхоКГ изследване около 36 седмица установява сигнификантно по-голяма средна продължителност на механична вентилация и кислородотерапия при децата с БХ (p<0,001) и за двата критерия. Наблюдава се значимо по-висок процент тежка БПД в групата с БХ – 100% срещу 48% за децата без БХ (p<0,001). Разликата в съпътстващата патология е незначима. Смъртността в групата с БХ значимо по-висока от тази при децата без БХ - 7деца (40%) срещу 1 (4%) в групата без БХ – (p=0,007). (табл. 25)

Табл. 25. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при късно ехокардиографско изследване

	Без БХ N=41	БХ N=17	p
Г.в, седмици±SD	27,6±2.5	27,5±2.2	0,906
Тегло, г±SD	975±277	888±250	0.306
Момчета, n (%)	14 (56%)	15 (88)	0,041
SGA, n (%)	8 (32)	7 (41)	0,744
МВ, дни±SD	34±24	95±40	<0,001

Табл. 25. Сравнение на клиничните характеристики на децата според наличието на БХ при късно ехокардиографско изследване (продължение)

	Без БХ N=41	БХ N=17	p
Кислородотерапия, дни±SD	72±30	137±69	<0,001
Тежка БПД, n (%)	12 (48)	17 (100)	0,002
ПАК, n (%)	8 (32)	4 (24)	0,731
ROP, n (%)	7 (28)	4 (24)	1,000
ИВК, n (%)	6 (24)	3 (18)	0,716
Сепсис, n (%)	8 (32)	13 (77)	0,011
Среден престой, дни±SD	75±33	150±56	<0,001
z-score	-2.99±1.5	-5.35±2.6	0,001
Смъртност, n (%)	1 (4)	7 (41)	0,004

5.3. Смъртност

За цялата група се отчита 12% смъртност – 8 деца. В групата без БХ има починало едно дете поради късен неонатален сепсис. Останалите 7 деца са с БХ, като при всички причина за смъртта е тежка БПД, в един случай съпроводена с менингоенцефалит.

6. Лечение на белодробната хипертония

БХ при всички деца е лекувана с кислородотерапия, 9 от децата са лекувани с белодробен вазодилататор – силденафил и инхалаторен азотен оксид. (табл. 26) При 12 от децата е прилагано и лечение за сърдечна недостатъчност, включващо диуретик и АСЕ-инхибитор.

Табл. 26. Лечение на БХ

	Общо	Ранна БХ	Късна БХ
Кислород, n	23	8	17
Кислород + силденафил, n	7	0	7
Кислород + силденафил+iNO, n	2	0	2

6.1. Медикаментозно лечение

6.1.1. Силденафил

Лечение със силденафил е провеждано при 9 деца с късна БХ. При 2 от тях е прилагано и комбинирано лечение с инхалаторен азотен оксид.

Децата с късна БХ са със средна г.в. 27,8 седмици (24-31), средно тегло при раждане от 886г, 4 от децата са с Т под 10-я персантил. Само три деца имат проведена КС профилактика. След раждането децата са лекувани с механична вентилация, средна доза сурфактант 187 мг/кг. Всички деца са с тежка степен на БПД. БХ е диагностицирана средно на постнатална възраст от 89 дни (28-172), когато е започнато и лечението със силденафил. При започване на лечението 6 от децата са били на механична вентилация, 1 на неинвазивно респираторно подпомагане и 2 на кислородотерапия.

Преживели са 4 деца - 3 от тях са дезинтубирани средно 60 дни след започване на лечението със силденафил и 1 е било на кислородотерапия при започване на лечението. Три деца са изписани в дома с кислородотерапия (над 200 дни), при едно кислородотерапията е спряна по време на престоя в болница – 116 дни. При едно от децата лечението със силденафил е преустановено на 6 месеца постнатална възраст, при другите три е продължило до 2-годишна възраст и е спряно, като е отчетено нормализиране на белодробната хипертония. Средната продължителност на лечението със силденафил е 183 дни.

5 деца са починали на средна възраст от 153 дни, средно 42 дни след започване на лечението със силденафил. Две от децата имат ехокардиографски данни за подобрена БХ, останалите три са починали преди провеждане на контролна ехокардиография. Причината за смъртта е тежката БПД, в единия случай е съпроводена с менингоенцефалит. (табл. 27)

6.2. Силденафил + инхалаторен азотен оксид

При две деца е прилагано и лечение с инхалаторен азотен оксид.

Първият случай е на дете от патологична бременност – тежка прееклампсия, пълен курс КС профилактика, родено в 29г.с. с Т 780г (6-ти персантил, z-score -1,57), с данни за тежък РДС, ранен неонатален сепсис. С повишени кислородни нужди от 10-дневна възраст, наложили късно приложение на сурфактант, ехокардиографски данни за БХ. След КС курс дезинтубирано. От 64-дневна възраст отново интубирано, рентгенови данни за тежка БПД. На възраст от 80 дни е диагностицирана БХ и е започнато лечение с диуретици, АСЕ-инхибитор и със силденафил, като постепенно е достигната доза от 2мг/кг/6часа. Лечението с инхалаторен азотен оксид е приложено като спасителна терапия по време на възпалителен белодробен процес, насложен върху тежки промени от БПД и клинично проявен като тежка ДН с високи кислородни нужди, необходимост от късно приложение на сурфактант и КС. При това дете лечението се започна на възраст 126 дни в доза 20ppm, която бе постепенно редуцирана с по 5 ppm до достигане на 5ppm и с по 1ppm до окончателното спиране на 28-я ден. Наблюдава се стабилизиране на клиничното

състояние на детето, а ехокардиографията в края на терапевтичния курс показва редукция на налягането и на дилатацията на ДК. Изследваните нива на метхемоглобин останаха под 5%, а артериалното кръвно налягане - в референтни стойности. Детето се дезинтубира на 164-я ден, изписано в дома с кислородотерапия на 255 дневна възраст. При изписването z-score – 9,7. Лечението със силденафил продължи до възраст 2 години, след което е спряно, а белодробната хипертония е нормализирана.

Вторият случай е на дете от патологична бременност (инфекция на майката, данни за тежка интраутеринна ретардация на плода, поради което е препоръчано прекъсване на бременността). Родено по нормален механизъм в 31г.с. с Т 610г (1-ви персантил, z-score -2,55). След раждането с данни за РДС, ранен неонатален сепсис. В динамика с рентгенови и клинични данни за тежка БПД. Лечението с инхалаторен азотен оксид е започнато поради наличие на клинични белези за тежка ДН и ехокардиографски данни за БХ на постнатална възраст от 77 дни, едновременно със силденафил. Лечението се започна в доза 20ppm, която бе постепенно редуцирана с по 5 ppm до достигане на 5ppm и с по 1ppm до окончателното спиране на 15-я ден и се наблюдава редукция на кислородните нужди. Дезинтубирано на 161-я ден. Изписано в дома с кислородотерапия и лечение със силденафил. При изписването z-score -10,75. Лечението със силденафил продължи до края на втората година.

Табл. 27. Характеристика на медикаментозно лекуваните деца

№	пол	г.в.	Т раждане	Диагноза, дни	Продължителност, дни		Изход	Еволюция на БХ
					Силденафил	Кислород		
1	♂	29	1680	55	23	78	починал	Нормализиране на БХ
2	♂	27	820	141	46	187	починал	неизвестно
3	♂	25	800	82	37	119	починал	Подобрена БХ
4	♂	28	780	172	55	227	починал	неизвестно
5	♂	30	750	28	95	123	починал	неизвестно
6	♂	26	1000	109	71	116	изписан	Нормализиране на БХ
7	♀	25	750	60	452	198	изписан	Нормализиране на БХ
8	♂	29	780	80	432	255	изписан	Нормализиране на БХ
9	♂	31	610	77	435	300	изписан	Нормализиране на БХ

V. ОБСЪЖДАНЕ

ППАХН

1. Характеристика на ППАХН според рисковите фактори и етиологията

1.1. Рискови фактори

В настоящото проучване през разгледания 18-годишен период се наблюдава почти непроменен брой на лекуваните с тази диагноза пациенти, което отговаря на тенденция честотата на заболяването да не се променя през годините в световен мащаб. Потвърди се, че ППАХН засяга главно доносените деца, среща се по-често при момчета, родени по оперативен механизъм. Същевременно обаче се установи, че сред родените по оперативен механизъм относителният дял на доносените и късните недоносени е сходен. Последното публикувано епидемиологично проучване в Калифорния намира най-висок риск за развитие на ППАХН в групата на късните недоносени. [Steurer 2016] Известно е, че децата с г.в., близка до термин, имат 7 пъти по-висок риск за неонатални заболявания в сравнение с доносени (22,2% с/у 3%). [Shapiro-Mendoza 2008] Те са с повишен риск от развитие на респираторна патология в сравнение с доносени деца [Kugelman 2013], а родените по оперативен механизъм имат 5 пъти по-висок риск да развият ППАХН в сравнение с родените по вагинален механизъм. [Araujo 2008] Наличието на РДС вероятно обуславя по-високата честота на ППАХН в тази възрастова група, тъй като тежкия РДС може да причини хипоксемична белодробна съдова вазоконстрикция. Разликите в хормоналната регулация по време на белодробното развитие отговарят за наблюдаваната по-висока честота на РДС и асоциирана патология при мъжкия пол. [Anadkat 2012]

Сравнението на двата периода на проучването установи, че ражданията с Цезарово сечение са $\frac{1}{2}$ от ражданията през първия период на изследването, докато през втория техният дял достига $\frac{3}{4}$. Това вероятно отразява нарастващата честота на употреба на Цезаровото сечение – в България през 2006г неговият дял е 28%, а през 2017г достига 46%. [Велев 2018] Същевременно разпределението по г.в. остава непроменено.

Почти 70% от анализираниите бременности са протекли патологично, като преобладават инфекциите и хипертензивните състояние на бременността. Няма данни, че плацентарната дисфункция и прееклампсията самостоятелно повишават риска за развитие на ППАХН. Те обаче са свързани с по-висок риск за раждане на дете с ниско за г.в. тегло, а то е рисков фактор за развитие на ППАХН и това се обяснява с вероятно нарушаване на феталното белодробно

развитие и с ендотелна медиаторна дисфункция. [Steurer 2016] От друга страна майчините затлъстяване и диабет са свързани с по-висок за раждане на дете с високо за възрастта тегло [Redfern 2016], което също е рисков фактор за развитие на ППАХН. Затлъстяването и диабетът могат да променят феталната среда за развитие вероятно посредством индуциране на възпаление. В нашата група обаче няма информация в наличната документация относно ВМІ на майките, а случаите на диабет и нарушен глюкозен толеранс (5%) са с честота, по-ниска от съобщаваната за България честота на гестационен диабет от 17%. [Вескова-Бояджиева 2013] Същевременно установената от нас честота на ниско и високо за г.в. тегло при раждане не се различава съществено от съобщаваната в литературата. [Chiavaroly 2016] Употребата на медикаменти по време на бременността също е дискутабилен въпрос относно риска за развитие на ППАХН, като тук се акцентира главно върху ролята на SSRI. В нашата група обаче няма данни при нито една майка за прием на антидепресанти по време на бременността.

1.2. Етиология

Най-честата причина за ППАХН в проследената група е наличието на пневмония /сепсис, следвана от РДС и МАС. Разгледани по възрастови групи обаче инфекциите и МАС са най-чести при доношените деца, докато при децата между 34-37г.с. водещо място имат инфекциите, следвани от РДС. Тези резултати също съответстват на установените в последните години резултати от големи епидемиологични проучвания в САЩ и Европа. [Steurer 2016, Mota 2012]

В нашата група най-много случаи на ППАХН са асоциирани с неонатални пневмония/сепсис. Инфламаторните медиатори инактивират ендогенния азотен оксид и така поддържат белодробната хипертония. Новородени със септичен шок, съпроводен от ацидоза и хипоксия, могат да развият повишена белодробна съдова резистентност в резултат на метаболитните промени. В нашата група над 2/3 при постъпването и половината от децата в динамика имат метаболитни нарушения в допълнение към хипоксемията. Етиологичната диагноза в групата е микробиологично потвърдена в малък брой случаи – 24%. Обяснение на този факт може да се търси в започнатото емпирично антибиотично лечение при децата преди превеждане в Клиниката. Същевременно в страни с висока честота на неонатален сепсис, делът на сепсис с негативна хемокултура достига 57%. [Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration]

По-ниският процент МАС в проследената група вероятно се дължи на липсата на преносени деца – няма деца, родени след 42 г.с. Намалването на ражданията след термин е най-важният фактор за намаляване честотата на МАС

според проспективни проучвания, проведени в САЩ и Австралия. [Yoder 2002, Vivian-Taylor 2011]

Значителен е и дялът на децата с РДС, особено сред късните недоносени. Повишената реактивност на белодробните артерии на този срок от гестацията и нарушеният газообмен в резултат на недостатъчно сърфактант предразполагат към развитие на ППАХН. Забавеният клирънс на белодробна течност също може значимо да допринася за прогресивната тежка дихателна недостатъчност и ППАХН. [Jain 2006]

Повечето автори изключват децата с ВДХ от статистиката на ППАХН, тъй като прогнозата на заболяването и отговорът към лечение са различни и зависят главно от големината на диафрагмалния дефект и степента на белодробна хипоплазия. Включването на децата с ВДХ в нашия анализ цели да демонстрира клиничния ход на този тип патология, както и отговора към лечението.

Идиопатична ППАХН е свързана с пренатално ремоделиране на белодробната васкулатура и изисква по-продължително действие на увреждащия агент. В нашата серия при две от децата се установяват патология на бременността – инфекция в първи триместър и артериална хипертония и изявен анемичен синдром след раждането. В другите два случая се касае за непроследявани бременности. И 4-те деца обаче са с ниско за г.в. тегло. Интраутеринната ретардация на плода може да се обсъжда като белег на хронична хипоксия ин утеро. При деца с интраутеринна ретардация, свързана с хронична хипоксия, се установяват структурни и функционални промени в десния ветрикул, вероятно резултат от повишената белодробна съдова резистентност и се наблюдава влошаване на миокардната функция през третия триместър. [Danhaive2005] Феталната анемия също може да причини тъканна хипоксия и така да предразположи към развитие на ППАХН. [Shah 2015]

Относителният дял на различните етиологични фактори е различен през двата периода на проучването - през втория период пневмония/сепсис стават водеща причина за развитие на ППАХН, докато през първия период тя заема трето място по брой засегнати новородени след МАС и РДС. Същевременно честотата на пневмония/сепсис надвишава съобщаваната в другите проучвания от 30-35%. Сред децата с пневмония/сепсис преобладават момчетата, родени по оперативен механизъм, като средната г.в. е 37 седмици. Обяснение на тази находка може да се търси в комбинацията с допълнителни рискови фактори – пол, г.в. и механизъм на раждане, което повдига въпроса за необходимостта от оперативно родоразрешение преди 39г.с. Впечатление правят и изолираните причинители – Псевдомонас аеругиноза, Ацинетобактер, Клебсиела и Буркхолдерия, които не са сред най-честите причинители на ранен неонатален

сепсис и пневмония, и отразяват широкото използване на антибиотици и нивото на болнична хигиена. България е страната с най-висока болнична консумация на цефалоспорини III генерация сред страните от Европа за 2017 година и сред страните с най-висока резистентност на К. Пневмоние, Е. Коли и Ацинетобактер баумании към тях. [данни на ECDC EARS-NET]

2. Клинична и ехокардиографска характеристика на ППАХН

Макар и рядка, ППАХН трябва да се подозира при наличие на хипоксемична дихателна недостатъчност скоро след раждането при доносни или близки до термин деца. Клиничните индекси за оценка на оксигенацията са достоверен маркер за преценка на тежестта ѝ и се използват като индикатор за лечение и определяне на прогнозата. Индексите за оксигенация изискват изследване на артериална кръв, което не е практически приложимо в голяма част от неонаталните интензивни отделения. Въвеждането на неинвазивни индекси за оксигенация е удобна алтернатива за диагностика и мониториране на лечението, която навлиза в практиката през последните години. КСИ е такъв показател и е лесно определим посредством измерване стойностите на $TcSatO_2$ с пулсоксиметър. Проведените в последните няколко години проучвания намират силна зависимост между ОИ и КСИ както при доносни, така и при недоносни новородени. КСИ може да се използва и като прогностичен индекс. Той обаче, както и ОИ, не корелира добре с белодробната съдова резистентност. [Muniraman 2019, Hadzic 2018, Rawat 2016] Възможността за продължително мониториране на $TcSatO_2$ посредством пулсоксиметрия позволява да се отчете неинвазивно динамиката на клиничното състояние и има отношение към прогнозата на заболяването. Това е важно, тъй като възможностите за 24-часово ехокардиографско покритие на неонаталните интензивни отделения в страната са ограничени.

От останалите клинични белези се установява висок процент на декомпенсирана ацидоза от първоначално изследвания кръвно-газов анализ. По-важна обаче е динамиката на заболяването и повлияването от началното лечение. Подобрието на вентилацията и оксигенацията е свързано с спонтанна редукция на ППАХН, тъй като в преобладаваща част от случаите тя е вторична на белодробно паренхимно заболяване. Освен това стабилизирането на системната хемодинамика също допринася за обратното развитие на ППАХН в по-леките случаи. От друга страна персистирането на хипоксемия при оптимизирана вентилация, след сърфактант терапия и при инотропна поддръжка е индикатор за по-тежка форма на ППАХН и предполага приложение на специфична вазодилататорна терапия.

В описаната от нас група около 1/5 от децата показват повишаване на $TcSatO_2$ над 92% и съответно намаляване на КСИ в резултат на началната терапия, както и нормализиране на метаболитния статус, отчетен според наличието на ацидоза от КАС. Етиологично това са главно деца с РДС и пневмония/сепсис и те са основната част от децата, лекувани без вазодилатор. Същевременно установихме правопрпорционална връзка между началната тежест на заболяването и неговата динамика – над 2/3 от децата с тежка ДН запазват тази степен срещу 1/3 от децата с лека/умерена дихателна недостатъчност, които достигат тежка степен. От децата лекувани без вазодилатор само 18% са имали тежка ДН при постъпването срещу 49% от лекуваните с вазодилатор, като на 6-я час нито едно от децата без вазодилатор не е имало тежка ДН срещу 61% от лекуваните.

Ехокардиографското изследване на сърцето е съществено за потвърждаване на диагнозата ППАХН и за изключване на вродени сърдечни аномалии. В нашата серия установихме наличието на умерена корелация между ехокардиографски определената тежест на ППАХН и клинично проявената хипоксемия, като тя е най-добре проявена за децата с паренхимно белодробно заболяване – пневмония, МАС, РДС. Хипоксемията не съответства на тежестта на ППАХН при децата с ВДХ и идиопатична ППАХН. При наличие на паренхимна белодробна патология хемодинамиката се определя главно от киселинно-алкалния статус, оксигенацията и вентилаторните параметри, докато ендотелната дисфункция има главна роля при липса на паренхимна патология (идиопатична ППАХН). Често обаче наличието на ППАХН е резултат от взаимодействието на няколко механизма, които допринасят за хипоксемията. Evans също установява, че при доносени деца с високи кислородни нужди (FiO_2 над 0,7) систолното пулмонално артериално налягане варира в широки граници, но е почти винаги повишено, като при това се установява сигнификантна силна корелация между съотношението СПАН/ССАН (ехокардиографска тежест на БХ) и оксигенационния индекс като маркер за тежест на ДН при деца с паренхимна белодробна патология и липса на такава връзка при идиопатична форма на ППАХН. [Evans1998] Други проучвания също намират връзка между тежестта на ХДН и ехокардиографската находка - 78% от децата, родени след 34г.с., с оксигенационен индекс над 25 имат ехокардиографски данни за ППАХН (шънт, ТИ или и двете) [NINOS1997]; клинично тежката ППАХН (дефинирана според продължителността на вазодилаторно лечение, инотропна поддръжка и ЕСМО) е асоциирана с наличието на Д-Л шънт през ПАК и тежка ДК дисфункция (ехокардиографски белези за тежест). [Bailey 2016]

В нашата група се установи слаба корелация между етиологичния тип на ППАХН и ехокардиографски определената тежест на заболяването, което може да дължи и на малкия брой случаи на деца с тип хипоплазия и нарушено развитие. Етиологията обаче има отношение към тежестта. Всички деца с белодробна хипоплазия имат тежка степен на ППАХН, както и 75% от децата с идиопатична ППАХН. По-ранни проучвания установяват супрасистемна ППАХН при 85% от деца с идиопатична срещу 25% от децата с паренхимно белодробно заболяване [Evans1998], а 52-60% от децата с ВДХ имат над 2/3 от системната или супрасистемна белодробна хипертония. [Snоек 2016] Взаимодействието на различни механизми за развитие на хипоксемия при паренхимните белодробни заболявания дават също възможност за развитие на тежка ППАХН. Оптимизирането на вентилацията посредством изкуствена вентилация и сърфактант в някои случаи е достатъчно за преодоляване на хипоксемията и спонтанна редукция на повишеното белодробно налягане. Това се демонстрира от високия процент деца с РДС, които са се повлияли от началното лечение с вентилация и сърфактант – 48% срещу 29% от децата с пневмония/сепсис и 14% от децата с МАС, което предполага влиянието и на други механизми за развитието на ППАХН. Същевременно при последните е висок процентът на ехокардиографски установена тежка ППАХН – 58% и 47% съответно, като трябва да се отбележи, че при част от тях ехокардиографското изследване е проведено след започване и на вазодилаторна терапия и е възможно процентът на тежка ППАХН да е бил по-висок. Тежестта на ППАХН определя лечението – почти всички случаи на тежка ППАХН са наложили приложение на вазодилаторно лечение, докато 2/3 от децата с лека/умерена ППАХН са се подобрили от оптимизиране на вентилацията и циркулацията.

Ехокардиографското изследване дава информация, освен за тежестта на ППАХН, и за функцията на двете камери, която също има отношение към избора на лечение. Наличието на Д-Л шънт на дуктално и Л-Д шънт на атриално ниво говори за лявовентрикулна дисфункция и тези деца биха се влошили от приложението на вазодилатор, например инхалаторен азотен оксид, тъй като повишаването на преднатоварването би влошило левокамерната функция. Д-Л шънт на предсърдно и съдово ниво, асоцииран с лабилна хипоксемия, е най-вероятно причинен от ППАХН, а нарушената дясновентрикулна функция е свързана с по-неблагоприятен изход. [Aggarwal 2015]

3. Лечение на ППАХН

3.1. Механична вентилация

В нашата група всички деца са лекувани с механична вентилация в режим IPPV. При неуспех на конвенционалната вентилация е преминавано към

висококачествен режим на обдишване. Конвенционалната вентилация е ефективен метод на лечение и 2/3 от децата са лекувани само с този режим. Те обаче имат значимо по-ниски стойности на КСИ и по-малък процент тежка ППАХН от ехокардиографско изследване. Децата, лекувани с висококачествена вентилация, включват тези с най-тежка ДН и ППАХН и са главно с паренхимни белодробни заболявания и ВДХ - 1/3 от децата с пневмония/сепсис и 1/4 от децата с МАС са показали незадоволителен отговор към конвенционалната вентилация. Това отново подчертава ролята на етиологията за развитието и тежестта на ППАХН. Наблюдаваното подобрене при 69% от преминалите на лечение с висококачествен режим, съответства на съобщаваното в литературата от други автори [Clark 1994, Ven 2006] и дава основание този тип вентилация да бъде допълнителна терапевтична възможност при тежки и неповлияващи се случаи.

Установихме, че продължителността на вентилацията зависи от приложението на вазодилататор и е по-голяма при наличието на паренхимно белодробно заболяване, но не се влияе от началната тежест на заболяването и от вида на вентилаторния режим. При анализиране на вида вентилация за двата периода на проучването не се намери разлика в честотата на употреба, но се установи разлика в продължителността, като тя е по-кратка през втория период. Обяснение за това може да се търси както в по-ниската употреба на вазодилататорно лечение през втория период, така и в използването на по-съвременна апаратура и подобряване практиката на лечение като цяло.

Значимо различна е преживяемостта на децата в двете групи вентилация, но този резултат отразява разликите в етиологията и тежестта на заболяването и също е в унисон с наблюдаваното от други автори – липсата на отговор към ранно спасително лечение с висококачествен оксцилаторен режим е асоциирано с неуспех на висококачествената вентилация и смърт, дължаща се на основното заболяване. [Ven 2006]

3.2. Сърфактант

Сърфактант терапия е прилагана при над 80% от децата, което е свързано с факта, че в над 90% от случаите ППАХН е вторична на паренхимно белодробно заболяване. Освен това очаквано установихме, че лекуваните с вазодилататор деца са получили повече дози и по-голямо количество сърфактант и дозите сърфактант са в права зависимост с тежестта на ППАХН, определена според клиничните критерии, но няма зависимост с ехокардиографски определената тежест. Приложението на сърфактант обаче не променя крайния изход на заболяването, което съответства на резултатите от публикувани метаанализи. [El Shahed 2014, Natarajan 2016] Въпреки това данните, че ранното приложение на сърфактант (до 6-я час) при паренхимни белодробни заболявания подобрява

вентилацията и оксигенацията и прекъсва патогенетичните пътища на белодробната хипертония като намалява тежестта на респираторното заболяване, появата на усложнения като екстраалвеоларни газови колекции и необходимостта от ЕСМО, оправдават приложението му при тежки случаи на МАС и бактериална пневмония. [Natarajan 2016, Deshpande 2017] Използването на сърфактанта като носител на защитни пептиди или антибиотици е бъдеща терапевтична възможност за лечение на бактериални пневмонии. [Banaschewski 2015] Приложението на сърфактант при ВДХ е противоречиво. В нашата група сърфактант е прилаган при част от децата като опит за спасителна терапия.

3.3. Циркулаторна поддръжка

Над 90% от децата в проучването са получавали инотропна поддръжка, като употребата ѝ е свързана с приложението на вазодилататор. Поддържането на системното артериално налягане е важно, тъй като то намалява степента на Д-Л шънт. Целта на инотропната терапия обаче трябва да бъде насочена към оптимизиране на ударния обем, а не само повишаване на артериалното налягане. Допаминът е най-често прилаганият инотропен агент, но комбинацията от допамин и добутамин в по-ниски дози е средство на избор в случаи на левокамерна дисфункция или забавяне на СЧ, както и при необходимост от високи дози допамин за поддържане на артериалното налягане. Преценката на сърдечната функция обаче е трудна само на базата на клинични белези и изисква ехокардиографско изследване. В този аспект въвеждането на таргетната ехокардиография в неонаталната практика би допринесла за прецизиране на лечението. [Mertens2011] Тъй като инотропната поддръжка е използвана насочено при лекуваните с белодробен вазодилататор и тя е необходимо условие за прилагането му, не се намира разлика в честотата на употреба през двата периода на проучването. Тя е използвана широко и сред децата, които не са получавали вазодилататор с цел стабилизиране на хемодинамиката. Липсата на приложението ѝ не е свързана с промяна в крайния изход, но броят на анализиранияте случаи е малък, за да се извлече достоверно заключение.

3.4. Други

Ролята на други компоненти на лечението при ППАХН е спорна. Някои автори съобщават за подобрена преживяемост при приложение на тотално парентерално хранене. [Nakwan 2016] Наличието на повишени инфламаторни цитокини при хипоксемична дихателна недостатъчност е основание за приложение на постнатални кортикостероиди според други. Използването на КС в нашата група е също с цел противоедемно и противовъзпалително действие, като режимът на приложение е еднократен до трикратен и не е обвързан с курс. Антибиотичното лечение е друг важен компонент – то е започвано емпирично и

е прилагано при всички деца. Въпреки че неговата употреба търпи коментар – напр. някои автори смятат, че приложението на антибиотици при МАС без доказан сепсис не показва никакви предимства [Natarajan 2016], достоверността на тези данни е под съмнение поради малкия брой новородени, включени в наличните проучвания.

4. Лечение с белодробни вазодилататори

4.1. Инхалаторен азотен оксид

Инхалаторният азотен оксид се прилага вече над 20 години за лечение на ППАХН при новородени. Множество клинични проучвания са натрупали доказателства за неговата ефективност и безопасен профил. Опитът с тази терапия за лечение на ППАХН в нашата страна е скромен. [Радулова 2016, Томова 2018] Според данни в литературата ефектът на инхалаторния азотен оксид е най-отчетлив при случаите на идиопатична ППАХН и при РДС и МАС. Нашият клиничен случай е на дете с вторична ППАХН на базата на инфекция. Наблюдаваният ефект съответства на описания в литературата – подобрение на оксигенацията в рамките на 0,5-1 час след започване на лечението. Клиничният ход на заболяването в описания случай е определен от тежестта на основната патология – неонатален сепсис и тежка дихателна недостатъчност, която обуславя високите нужди от сърфактант – 240 мг/кг тегло и продължителните механична вентилация и кислородотерапия, както и по-продължителното приложение на инхалаторен азотен оксид. Отговорът към вазодилаторно лечение с азотен оксид зависи от степента на възпалителния отговор – той е по-слаб при деца с най-високи стойности на П-6 и П-8, а персистирането им на 72-я -96-я час обяснява протрахираното протичане на ХДН. [Woldesenbet 2008] В този аспект постнаталните стероиди биха могли да имат роля в модулиране на възпалителния отговор.

Инхалаторен оксид е приложен и съвместно с магнезиев сулфат при едно дете с МАС, като въпреки двата вазодилатора не е наблюдавано подобрение и детето е починало. В този случай освен етиологията е уместно да се коментира и началната тежест на заболяването – КСИ при началото на вазодилаторното лечение 19,7 и 28,6 на 2-я час от лечението. Известно е, че стойности на ОИ над 40 са свързани с леталитет от 80%. [NINOS 1997]

4.2. Магнезиев сулфат

Вазодилаторното лечение с магнезиев сулфат се прилага от 17 години в Клиниката по неонатология. Натрупаният опит дава основания това лечение да се приеме като ефективно и дъстъпно в условия на ограничени ресурси.

В описаната серия вазодилаторно лечение с магнезиев сулфат е започвано при стойности на КСИ, съответстващ на тежка хипоксична

респираторна недостатъчност. В литературата се съобщава за подобрене на оксигенацията в първите часове след започване на лечението, тъй като с насищащата доза се постигат достатъчни нива на магнезий в кръвта. [Abu-Osba 1992, Tolsa 1995] В нашата група значимо повишение на TcSatO₂ и спадане на КСИ се наблюдава още на 6-я час, като подобрието се поддържа в следващите часове. Значимо спадане на средното налягане в дихателните пътища се наблюдава в края на лечението в сравнение с началото със средна продължителност от 49 часа. Tolsa установява такова на 72-я час, но трябва да се отбележат по-високите начални стойности на MAP в неговата група. В проучването на Shaltout и сътр. се съобщава за сигнификантно спадане на налягането в белодробната артерия на 48-72-я час от започване на лечението с магнезиев сулфат. [Shaltout 2012] Средната продължителност от 49,3 часа в нашата група съответства на установеното ехокардиографски спадане на налягането в белодробната артерия от други автори. Сравнението на инхалаторен азотен оксид и магнезиев сулфат показва значимо по-бързо достигане на ОИ 20 за инхалаторния азотен оксид, но средната продължителност на лечението е 27 часа срещу 30 часа за магнезиевия сулфат, а наблюдаваната ефективност е 100% за инхалаторния азотен оксид срещу 97% за магнезиевия сулфат. [Raimondi 2007]

В нашата група лечението е преустановявано главно на базата на клинична преценка – нормализиране на кръвните газове и редуция на кислородните нужди. Само при 1/3 от децата то е преустановено след контролно ехокардиографско изследване. Средният КСИ при спиране на лечението за преживелите деца е 9,3 – спадане с над 40% от средната начална стойност. При приравняването му към стойностите на ОИ от 20 за сравняване с резултата на другите автори ($OI = KCI * 2$) се намира по-голяма продължителност на лечението с магнезиев сулфат – 49 срещу 30 часа. Тъй като Raimondi и сътр не съобщават за повторна поява на ППАХН при нито един от лекуваните с магнезиев сулфат 28 пациенти, възможно е то да бъде преустановявано по-рано.

Наблюдаваната ефективност на лечението от 76% също отговаря на публикуваните в литературата данни – 62-100%. [Boo 2010, Tolsa 1995, Raimondi 2007] В случаите, когато не е наблюдаван ефект, важен фактор е етиологията на заболяването на белодробното заболяване - 1/3 от неотговорилите са с диагноза ВДХ, а 28% - с мекониум - аспирационен синдром. Отново тук трябва да се спомене, че в статистиката обикновено не участват деца с ВДХ – без тях ефективността за нашата група нараства до 83%. Липсата на ефект от лечението с магнезиев сулфат е свързана в почти 80% от случаите с летален изход, докато само в 6% от преживелите не е наблюдавано подобрене.

Основен недостатък на лечението с магнезиев сулфат са страничните му ефекти, свързани със системна хипотония, брадикардия и електролитни нарушения. Страничните ефекти на магнезия са дозозависими, като брадикардия, хипотония и проводни нарушения се наблюдават при нива между 2,5-5ммол/л, а пълен сърдечен блок, депресия на дишането и кома при нива 5-7,5ммол/л, над 7,5ммол/л се наблюдава асистолия. Средното ниво на магнезий в нашата група силно варира и е по-близо до горната препоръчителна граница от 5,5ммол/л, макар че се наблюдават вариации и над 10ммол/л. Въпреки отчетените нива на магнезий над 10ммол/л обаче, не са наблюдавани случаи на асистолия. Лечението на хипермагнеземията включва преустановяване на инфузията и приложение на калций, който директно антагонизира мембрания й ефект и води до възстановяване от респираторната депресия, артериална хипотония или сърдечни дисритмии. След спиране на инфузията с магнезиев сулфат настъпва бързо (в рамките на 1-2 денонощия) нормализиране на стойностите на серумния магнезий. За отделяне на излишния магнезий са необходими хидратация и добра диуреза. Хипермагнеземията е рисков фактор за поява на остро бъбречно увреждане.

В нашата група не се наблюдава значимо спадане на артериалното налягане след започване и по време на лечението. За това вероятно има значение фактът, че приложението на магнезиев сулфат е съвместно с инфузия на допамин/добутамин. Наблюдаваната честота на артериална хипотония от 14% съответства на съобщаваната в литературата – 4-20% [Raimondi 2007, Shaltout 2012] Въпреки това обаче зависимост между нивата на магнезий и артериалната хипотония не се установи. Някои автори не наблюдават артериална хипотония като страничен ефект [Daffa 2002, Tolsa 1995], докато други съобщават за артериална хипотония при 75% от лекуваните, но при използване на по-висока поддържаща доза - до 70мг/кг. [Rajadurai 1999] Въпреки че забавянето на сърдечната честота е значимо на 6-я час след започване на лечението с магнезиев сулфат, средните стойности за групата остават в границите на нормата, а значима корелация на СЧ и нивата на магнезий се установява само на 24-я час от лечението. Други автори също посочват като страничен ефект забавяне на сърдечната честота, но стойностите ѝ остават в границите на нормата [Abu Osba 1992] или не намират брадикардия като страничен ефект. [Daffa 2002] В единични доклади се съобщава за метаболитни или електролитни нарушения - хипогликемия, хипокалиемия, като появата им вероятно не е свързана с приложението на магнезиев сулфат. Други електролитни нарушения обаче е наложително да бъдат мониторираны – най-вече магнезий, калций и натрий. Повишеният магнезий над препоръчителните 5,5ммол/л е индикация за спиране

на лечението, като в нашата група това е наблюдавано в един случай. В останалите случаи на повишени нива инфузията е преустановена поради отчетен ефект от лечението. Мониторирането на серумните електролити е необходимо, но не трябва да бъде водещ индикатор за лечението, тъй като е свързано с допълнителна инвазивна манипулация. Наличието на хипонатриемия отразява задръжка на течности и може да е симптом на съпътстващо остро бъбречно увреждане, като то може да се наблюдава при 28% от децата с ППАХН. [Kamolvisit 2018]

За двата периода на проучването честотата на употреба на магнезиев сулфат е намаляла от 83% на 67%, но разликата не е значима. Това е свързано отчасти с промяна на етиологията, но също така значение вероятно имат и посъвременните апарати за механична вентилация.

4.3. Силденафил

Силденафил е друга терапевтична възможност за лечение на ППАХН при липса на инхалаторен азотен оксид. Приложен като адювантна терапия с инхалаторен азотен оксид или илопрост силденафил се толерира добре и не предизвиква странични ефекти [Al Omar 2016, Khorana2011], особено при незадоволителен ефект на инхалаторен азотен оксид и при ОИ над 25. В нашата група силденафил е прилаган към магнезиев сулфат в случаи на бавно повлияване, като само 2 от лекуваните 5 деца са преживели и общата продължителност на лечението е по-голяма от средната за групата. Отново трябва да се подчертае ролята на етиологичния фактор – при четири от децата диагнозата е неонатален сепсис. Въпреки комбинацията от два вазодилатора не са наблюдавани странични ефекти,. Трябва да се отбележи, че силденафил е прилаган ентéralно. Бионаличността на медикамента е свързана със степента на резорбция, която може да бъде значително компрометирана при тежко болни новородени. Проучванията обаче отчитат подобрене на оксигенацията, която е сравнима с тази на магнезиев сулфат, както и когато се използва като адювантна на азотен оксид терапия. [Kelly 2017]

5. Усложнения

Някои автори описват висока честота на пневмоторакс – 30%, сред деца с ППАХН и наличието на пневмоторакс е асоциирано с 5 пъти по-висок риск за смърт. [Jaroensri 2019] В нашата група честотата е по-ниска, а разлика между лекуваните с и без вазодилатор не се намери. ИВК е описан като усложнение както заради влиянието му върху прогнозата, така и заради евентуална връзка с вазодилаторното лечение. Разлика между лекуваните с и без вазодилатор деца обаче не се установи. Единственото значимо различно усложнение между двете групи е наличието на ОБУ. Неговата честота съответства на описаната в

други проучвания – 18% сред болни близки до термин и доносени деца и до 38% от родените в асфиксия деца. [Bakr 2018] Дефинирането на ОБУ в първите 2-3 дни след раждането е трудно, тъй като нивата на серумния креатинин отразяват тези на майката и спадането им след раждането варира според гестационната възраст, а концентрацията му може да остане непроменена докато не се загубят 25-50% от бъбречната функция. Същевременно бъбречното увреждане може да не е съпроводено с олигурия и количество отделена урина $<0,5\text{мл/кг/час}$ е несензитивен маркер за ОБУ, като повишаване за значимостта му се постига при граница от $1,5\text{мл/кг/час}$. [Bezerra 2013] За нашата група наличието му не е свързано с нивата на прилагания магнезий и е асоциирано с тежестта на ППАХН. Установява се значима разлика в честота на употреба на диуретици сред децата с и без ОБУ.

6. Смъртност

В групата се наблюдава смъртност от 19%. В различни серии се съобщава за смъртност от 7,6% до 39,5%, като свързаната с ППАХ достига 31%. [Steurer 2017, Mota 2016, Roofthoof 2011, Nakwan 2016] В мултицентрично проучване, обхващащо 6 азиатски страни, се установява, че асоциирани с повишен риск за смърт са гестационна възраст под 34 седмици, етиологичният тип (ВДХ/белодробна хипоплазия), лечение с високочестотна вентилация с или без азотен оксид, употреба на инотропни агенти. [Nakwan 2018] Други фактори са наличието на пневмоторакс, остро бъбречно увреждане. [Nakwan 2016]

Рискови фактори, асоциирани с повишен риск за смърт, за нашата група включват етиологичния тип, тежестта на ППАХН, както и наличието на остро бъбречно увреждане. Създаденият от нас логистичен модел демонстрира, че шансът за смърт е асоцииран с етиологичния тип (ВДХ, хипоплазия и вродени дефекти в синтеза на сурфактант) и наличието на ОБУ. Трябва да се има предвид обаче широкият доверителен интервал, който е свързан с малкия брой случаи.

Най-много са починалите деца с диагноза ВДХ. В тази група се наблюдава и най-висок процент неотговорили на лечението с магнезиев сулфат. Както бе споменато по-рано, прогнозата на заболяването при тази патология се определя главно от степента на белодробна хипоплазия, но също и от вида на дефекта - в нашата серия две от децата са с десностранна диафрагмална херния, което е добре известен лош прогностичен фактор. Смъртността преди оперативна корекция на ВДХ достига 18%, а крайната преживяемост достига 69% и варира между 57 и 95% в зависимост от вида на дефекта. [The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group 2007] За България анализ на преминали 186 деца през Клиниката по детска хирургия - УМБАЛСМП „Пирогов“ за период от 2001-2010

година установява 45 с ВДХ, от които 7 (16%) са починали без оперативна интервенция. [Бранков 2015]

Втората група със слаб отговор и висок леталитет са децата с мекониум аспирационен синдром. Според някои автори белодробното увреждане при МАС не корелира с качеството на аспирирания мекониум, а по-скоро със степента на ацидоза и хипоксия, представени при раждането, които отразяват влиянието на антенатални фактори. В този смисъл те приемат, че тежките случаи на МАС се дължат не толкова на аспирацията на мекониум, колкото на предшестващи състояния ин утеро като хронична асфиксия или инфекция. [Swarnam 2012] Промени в записите на феталната сърдечна честота и асфиксия, както и наличието на пневмоторакс са рискови фактори за развитие на ППАХН при МАС. [Hsieh 2004] Прогностични фактори за летален изход са наличието на миокардна дисфункция, по-високи начални кислородни нужди и ниско за г.в тегло при раждане. [Louis 2014] В нашата серия 1/4 от случаите с МАС и ППАХН са завършили летално, като в 80% причината за смъртта е ППАХН и при всички деца са налице описаните рискови фактори – тежка асфиксия при раждането, по-висок начален КСИ или тежка ППАХН или наличие на левокамерна дисфункция от ЕхоКГ, пневмомедиастинум, ОБУ.

Трета по честота на лош отговор и леталитет група е тази на деца с диагноза неонатален сепсис. Неонаталният сепсис често се съпровожда с артериална хипотония, резистентна на лечението с инотропни средства, а при част от пациентите се развива и септична кардиомиопатия със или без вазоплегия. Рискови фактори за неблагоприятен изход в различни проучвания са наличието на респираторен дистрес и мекониална аспирация [Tewabe 2017], хипогликемия [Mugalu2006], необходимост от механична вентилация, хирургични или инвазивни медицински процедури [Leal 2012], хипотензивен шок, дихателна и бъбречна недостатъчност. [Bhutta 1997]

Тежестта на дихателната недостатъчност е известен рисков фактор за повишена смъртност - стойности на ОИ между 25-40 са асоциирани с риск от смърт 50-60%, а над 40 – до 80%. [NINOS1997] Анализ на 5650 новородени с тегло над 1500г и хипоксична дихателна недостатъчност също намира асоциация между смъртността и началната тежест на заболяването. [Wang 2017] Нашите резултати също потвърждават тази връзка, въпреки че в логистичния модел тежестта на ППАХН не достига значимост.

ОБУ често е резултат на същите фактори, които са отговорни за развитие на ППАХН. Наличието на сепсис, хиповолемия и хипоксия отговарят за най-висок процент от случаите на остро бъбречно увреждане при новородени. [Momtaz 2014] То може за засега до 38% от децата с асфиксия. [Selewski 2013]

Смъртността при наличието му варира между 0-22% в зависимост от тежестта на увреждането. [Bakr 2018] В серия новородени с ППАХН се намира леталитет от 28,4% и при всички починали се установява степен на остро бъбречно увреждане (според класификацията KDIGO). [Kamolvisit 2017] Други автори съобщават, че 2/3 от новородените, лекувани с ЕСМО, имат някаква степен на ОБУ (дефинирана според класификацията RIFLE) и то значимо повишава смъртността. [Zwiers 2013] Описва се асоциация между леталитета и нуждата от механична вентилация, наличието на олигурия и повишените нива на креатинин. Същевременно спадането на стойностите на креатинина в рамките на 48 часа са свързани с благоприятна прогноза. [Pradhan 2018] В нашата група олигурия не е представена при нито едно от децата с ОБУ, които са преживели, докато 75% от починалите имат олигурия. Въпреки установената по-честата употреба на диуретици при децата с ОБУ в нашето и в други проучвания, няма научни доказателства, че те влияят на крайния резултат. [Selewski 2015] Нашите данни, заедно с публикуваните в литературата, маркират важното значение на ОБУ като прогностичен фактор за изхода при деца с ППАХН.

БХ, асоциирана с БПД

1. Факторите, свързани с развитие на БХ, асоциирана с БПД

В изследваната от нас група прави впечатление ниската гестационна възраст на децата – средно 27,7 седмици. Подобни данни се намират и в публикуваните големи серии новородени с БПД-асоциирана БХ, като средната възраст в тях е дори по-ниска – 25-26,7 седмици. [An 2010, Slaughter 2011, Collaco 216] Повечето автори обаче задават и допълнителен критерий от ниско тегло – под 1000 или 1250г, което включва само малки за гестационната възраст деца на 32 седмица, докато в нашата серия са включени и деца с адекватно за възрастта си тегло. Потвърди се ролята на ниското тегло при раждане - децата с БХ са със значимо по-ниско тегло при раждане в сравнение с тези без БХ, а процентът на МГВ деца е по-висок, макар и незначимо, при децата с БХ. Тези резултати също отговарят на публикуваните от други автори и очертават най-рисковата популация – деца с екстремно ниска гестационна възраст и/или с МГВ тегло.

Олигохидрамнион и прееклампсия като рискови фактори за развитие на БХ обаче нямат различна честота между децата без и с БХ. Други автори също не се установяват такава разлика или тя е инцидентна. Олигохидрамнион усложнява хода на около 3-5% от бременностите и наличието му през третия триместър на бременността е свързано с 8% по-висока честота на хоспитализации поради респираторна патология и 80% по-висока честота на дихателна недостатъчност. [Chien 2014] Честота на прееклампсия сред проследената група е по-висока от

популационната (4,6%). Преекламписията създава над 4 пъти по-висок риск за преждевременно раждане [Davies 2016] и подобна на установената от нас честота се съобщава в проучванията на други автори. [Mourani 2016, Check 2013] Връзката между плацентарните съдови нарушения и фетално програмираното нарушено развитие на белия дроб е установена при недоносени новородени преди 32г.с. - наличието на плацента-медиирани усложнения по време на бременността (гестационна хипертония и преекламписия) в комбинация с фетални последици (пренатална растежна рестрикция) е асоциирано с развитие на умерена/тежка БПД, докато подобна асоциация не се наблюдава ако са налице само майчини усложнения. [Torchin 2016]

Групите без и с БХ се различават по честотата на инфекции на майката по време на бременността – два пъти по-чести при децата с БХ. Проучвания в животински модели установяват, че излагането на бактериални липополизахариди е свързано с белодробно съдово и алвеоларно ремоделиране, което свързва наличието на БПД, ППАХН и хориоамнионит. [Kallapur 2004] В клинични проучвания хистологично доказани хориоманионит и фунизит са свързани с развитие на значимо по-висок процент БПД, но не и БХ. [Tsiartas 2013, Kim 2015] Метаанализ на 59 проучвания, включващи над 15000 недоносени новородени, намира асоциация на хориоамнионит с БПД, но наличието на неунифицирани дефиниции за двете състояния, различните изследвани популации и невъзможността да се отдиференцира ролята на възпалението от тази на инфекциозния причинител не позволяват приемането му за рисков фактор за развитие на БПД. [Hartling2012] Освен това в нашата група като инфекции на майката са обсъдени не само вагинални такива, но и наличието на други бактериални или вирусни инфекции към момента на раждането.

Особеност за нашата група е ниската честота на КС профилактика – 38%. В публикуваните проучвания честотата на КС употреба е над 70% и не се намира значима разлика между групите с и без БХ, макар че процентът е по-нисък сред децата с БХ. [Seth 2017, Slaughter 2011] Антенаталните кортикостероиди имат важна роля за регулацията на VEGF рецепторите, които са важни за белодробните ангиогенеза и растеж посредством зависими от азотния оксид механизми. Мета-анализ намира доказателства, че антенаталните КС имат потенциал да намаляват тежестта на РДС и нуждата от вентилация, но не откриват съществен благоприятен ефект върху честотата на хронична белодробна болест. [Roberts 2017]

От изложеното до тук е видно, че не може да се очертае единствен пренатален рисков фактор, асоцииран директно с развитие на БХ. Всъщност рисковите фактори за БПД и БХ са сходни и двете заболявания са свързани силно

с недоносеността. Това е важно, тъй като скрининг на всички недоносени новородени за белодробна хипертония е практически трудно осъществим и скъп. Наличието на комбинация от пренатални фактори в съчетание с ниски г.в. и/или тегло вероятно би бил по-добър предиктор за развитие на БПД-асоциирана БХ.

Постнатални фактори също влияят върху развитието на БХ. Като цяло групата се характеризира с висока изходна тежест на състоянието на децата, преценена според необходимостта от приложение на механична вентилация и сърфактант, висока честота на поне един епизод на сепсис и на развитие на умерена/тежка БПД, които обуславят по-продължителни механична вентилация и кислородотерапия. Въпреки че не се намери съществена разлика в тежестта на РДС и неговия ход през първата седмица между децата с и без БХ, протичането му се характеризира с по-висока тежест и наподобява белега на ранна и персистираща белодробна дисфункция, която е свързана с развитие на хронична белодробна болест при 67% от засегнатите деца. [Laughon 2009] Механичната вентилация уврежда неонаталния бял дроб не само посредством свръхразтягане, но и посредством промяна във факторите, свързани с ангиогенезата. Постнаталното възпаление също се разглежда като потенциален рисков фактор за развитие на БПД и БХ – независимо дали е индуцирано от механична вентилация, кислород или сепсис. Наличието на интрестициален емфизем се свързва с волутравма и рискови фактори за развитието му са ниските г.в. и тегло при раждането, наличието на хориоамнионит и СПОМ. [Kim 2008] Установените значими разлики в продължителността на вентилация, кислородотерапия, белези за интерстициален емфизем и употреба на постнатални кортикостероиди между децата с и без БХ вероятно отразяват и факта, че децата с БХ имат в почти 90% тежка степен на БПД. В нашата група 48% от децата с тежка БПД имат БХ, в групата на Ann те са 58%, 29% в групата на Mourani, 15% в групата на Mirza (в първата група участват само деца с БПД, докато втората и третата са деца с екстремно ниско тегло). Mourani et al установяват развитие на БХ в 36 г.с. при 10% от деца без или с лека БПД и в тези случаи БХ е силно асоциирана с продължителността на респираторната терапия. [Mourani 2015] Други автори също намират, че продължителността на механична вентилация над 2 седмици в сравнение с продължителност под 7 дни е асоциирана с клинично значимо повишение на риска от БПД и БХ при деца с много ниско тегло при раждане. [Choi 2017]

От съпътстващите постнатални заболявания не се намери значима разлика в честотата между децата без и с БХ. Повечето проучвания не идентифицират с най-честите нереспираторни заболявания. Някои автори намират асоциация на БХ с оперативно или медикаментозно лекуван ПАК. [Collaco, Kim, Mirza]

Известно е, че оперативното лечение на ПАК повишава риска за развитие на БПД. Collaco и сътр. дори са разработили точкова система за оценка на риска от БХ, включваща оперативно лекувания ПАК, теглото при раждане и необходимостта от кислородотерапия в къщи. [Collaco2016] В нашата страна обаче оперативното лечение на ПАК се практикува след неуспех на медикаментозно лечение. Липса на връзка между лечението на ПАК и развитието на БХ се намира в други серии. [Bhat 2012, Mourani 2015, Slaughter 2011] Възможно е институционални разлики в практиките за затваряне на ПАК да са причина за това несъответствие. Други съобщавани постнатални фактори са НЕК при деца без БПД и НЕК, ИВК и АСД при деца с БПД или наличието само на ASD. [Weismann2017, Vyas-Read 2017]

Постнаталното изоставане в растежа е свързано с по-висок риск за тежка ретинопатия на недоносеността, по-лошо неврологично развитие и също е асоциирано с БПД при много незрели деца. [Klevebro 2016] В животински модели постнаталната растежна ретардация индуцира дясно вентрикулно и белодробно съдово ремоделиране и усилва ефекта на кислорода върху неонаталния бял дроб, като значимо повишава ПАН, дясновентрикулната хипертрофия и дебелината на стената на белодробните артерии. [Wedgewood 2016] Проучванията при новородени за ефекта на постнаталната ретардация върху развитието на белодробна хипертония обаче са малко. В малка серия недоносени деца – 68, Lamport намира, че пре- и постнаталния растеж не са предиктивни за тежестта на БПД и БХ. [Lamport 2017] Други автори съобщават за значимо по-висок процент тегло под 3-я персантил при изписването в групата с БХ (61% спрямо 31%) сред недоносени под 32г.с. с БПД. [An 2009] В нашата група също се намери по-голямо изоставане в растежа сред децата с БХ.

При мултивариантен анализ от всички значими фактори само продължителната механична вентилация повишава леко риска за развитие на БХ. Неидентифицирането на степента на тежест на БПД като рисков фактор вероятно се дължи на профила на групата по отношение на БПД.

2. Диагноза и клинично значение на белодробната хипертония при БПД

Диагнозата на БХ при БПД се поставя с инструментално изследване. Поради високия риск за провеждане на инвазивно изследване, каквото е сърдечната катетеризация, ехокардиографското изследване е средство на избор. Времето на провеждане на ехокардиографското изследване има отношение към анализа на изследваните параметри. Поради забавен кардиопулмонален преход към постнатална циркулация при недоносените деца, плоското движение на МКП е много често на 7-я ден след раждането и е асоциирано с късна БХ и с БПД,

докато липсата му е свързана с <10% късна БХ. Наличието на дясновентрикулна дилатация на 7-я ден също е асоциирано с късна БХ. [Mourani 2015] Забавена кардиопулмонална адаптация (дефинирана като белодробно артериално налягане над 50% от системното на 72-96-я час) имат 55% от децата с г.в.под 29г.с., а над 80% от тях впоследствие имат БХ между 5-14-я ден срещу 23% от децата с нормална кардиопулмонална адаптация. Забавената кардиопулмонална адаптация е обратно пропорционална на г.в. и създава 5 пъти по-висок риск за последващи БПД и смърт. [Mirza 2018] Наличието на ранна белодробна хипертония (ПАП над 50% от системното) около 10-я ден след раждането е свързано с последваща по-продължителна механична вентилация и по-високи кислородни нужди [Mirza 2014] и е асоциирано с развитието на БПД и с късна БХ в 21% от случаите. [Mourani 2015] В нашата група също се установи, че поне 1/4 от децата с БХ между 10-я и 20-я ден имат такава и при късното изследване. Ранната поява на БХ е свързана и с крайния изход – освен че повишава риска за развитие на умерена/тежка БПД почти три пъти, тя повишава и два пъти риска за смърт по време на болничния престой. [Berenz 2017] В нашето проучване обаче не установихме разлика в изхода тежка БПД/смърт между децата без и с БХ при ранно ехокардиографско изследване. Обяснението на този факт се корени в подбора на изследваната група, тъй като тя проследява главно деца с по-тежко протичане на РДС и персистиращи високи кислородни нужди и апаратна зависимост след първата седмица, докато цитираните данни са извлечени при проследяване на кохорти от последователно приети деца.

Ранната БХ търпи обратно развитие и преминава дори при деца, които впоследствие развиват БПД. [Mirza 2014] Идентифицирането на повторната или нова поява на БХ налага провеждане на ехокардиографски изследвания на по-късен етап. Проучванията установяват, че сред деца с екстремно ниско тегло при раждането на 4-6 седмична възраст се идентифицират около 1/3 от случаите на БХ, при останалите БХ се развива средно на 3-4-месечна възраст. [Bhat 2012] БХ е най-честа през първите 120 дни от живота с тенденция да намалява през следващите 180 дни. Поради асоциацията на късната БХ с тежестта на БПД, изследване се провежда най-често на 36 седмица, когато се определя тежестта на БПД. За нашата група всички деца с късна БХ имат тежка по степен БПД, което е свързано с по-продължителни механична вентилация, кислородотерапия и болничен престой. Късна БХ обаче може да се наблюдава при деца без или с лека/умерена БПД, като е силно асоциирана с продължителността на респираторната терапия [Mourani 2015], както и при деца, при които не е провеждана инвазивна или неинвазивна механична вентилация [Bhat 2012], което предполага, че респираторната патология не винаги е асоциирана с БХ на

36г.с. Интересен факт е, че при значителна част от децата с БХ-БПД (65,5%) се установяват съпътстващи кардиоваскуларни аномалии. Те включват аортопулмонални колатерали, стенози на белодробните вени, АСД и ПАК. Тяхното откриване и подходящо лечение, когато е необходимо, биха могли да подобрят изхода при децата с БХ. [del Cerro 2014] В нашата група също около 1/3 от децата с късна БХ имат съпътстващи аномалии.

Наличието на късна БХ променя клиничния ход и прогнозата на БПД – установи се почти три пъти по-голяма продължителност на механична вентилация, двойно по-дълъг престой за децата с късна БХ, почти двойно по-голямо изоставане в теглото при сходни начални характеристики. По-високата честота на неонатален сепсис в групата на децата с късна БХ отразява двойно по-продължителния престой и по-продължителните инвазивни методи, използвани за поддържане на тези деца, въпреки че неонаталния сепсис самостоятелно може да допринесе за развитието на БПД и БХ. Подобно обяснение е валидно и за по-тежкото постнатално изоставане в теглото – от една страна отразява лошото хранене по време на тежкото клинично състояние, от друга страна самостоятелно може да е рисков фактор. Въпреки че мултивариантния анализ установява слаба връзка на БХ само с продължителността на механичната вентилация, вероятно самата тя е резултат от тежестта на останалите състояния. Ясно се демонстрира обаче негативния ефект върху детето от комбинацията на тежка по степен БПД и късна БХ. В нашата серия 41% от децата с късна БХ са починали до 1-годишна възраст, като преживяемостта от 59% се запазва непроменена през втората година. Резултатите съответстват на съобщените в литературата, макар че в нашата група всички деца са починали през първата година. Епидемиологичните проучвания при деца с тежка БПД установяват, че 20% от починалите преди 36г.с. и 18% от починалите след 36г.с. имат на БХ (срещу 8% и 3% съответно при преживелите). [Jackson2017]

Значението на БХ за недоносените деца е безспорно, както и използването на ехокардиографията като метод за диагноза и проследяване. Неясноти съществуват относно рисковата популация и времето на изследване. Може да се спекулира, че ранното диагностициране и евентуално ранно лечение биха променили прогнозата на заболяването. Въпросът дали да се скринират всички деца или само избрана популация остава дискутабилен. Масовият скрининг не се провежда дори при налични ресурси в развитите страни. В този аспект търсенето на най-важните рискови фактори в комбинация с най-рисковите периоди за поява на БХ вероятно би предоставил оптимален скрининг на рисковата група деца.

Del Cerro и съавтори предлагат скрининг само на децата с умерена/тежка БПД на възраст 2 месеца, 4-6 месеца и 10-12 месеца с оглед идентифициране и на съпътстващите кардио-васкуларни аномалии. [2014] По-скорошно сравнение на практиките между 133 неонатални академични центъра в САЩ и Канада показва, че 82% в САЩ и 62% в Канада провеждат скрининг за БПД-БХ, но само около 50% имат скринингов протокол. За скрининг в САЩ използват ЕхоКГ (72%) и комбинация със серумни маркери (20%), докато в Канада 100% разчитат на ЕхоКГ. Времето за скрининг е най-често около 36 седмица ПМА, като скрининг при симптоми се извършва на всяка възраст. Над 60% нямат протокол за поведение при БХ. Сърдечната катетеризация се използва рядко за диагноза, въпреки широката ѝ достъпност. [Qasim 2019]

В последните години са публикувани резултатите от две скринингови програми сред деца с екстремно ниско тегло. Едната включва 188 деца с тегло при раждане под 1000г и при нея скринингът се провежда или при изписването, или при диагностицирането на БПД в зависимост от клиничната характеристика на детето и впоследствие се проследяват ехокардиографски поне още 1 път след изписването. Установява се, че 41% от случаите на БХ се диагностицират след изписването. Освен това 32% от децата нямат умерена/тежка БПД. Авторите заключват, че е необходим скрининг на всички недоносени новородени с екстремно ниско тегло. [Mehler 2018]

Втората програма проследява на 36-38 седмица 204 деца с БПД, родени преди 32г.с, или без БПД, с тегло при раждане под 750г и клинично подозрение за БХ. Установява се честота на БХ от 28% сред децата с БПД и 11% сред децата без БПД. Като рискови фактори за БХ се идентифицират НЕК при деца без БПД и НЕК, ИВК и АСД при деца с БПД. Скринингът на децата с рискови фактори без БПД и на деца с тегло при раждане под 840г с БПД дава 84% сензитивност за откриване на БХ и 43% по-малко ехокардиографски изследвания. Авторите заключват, че деца без наличие на рискови фактори може да не се нуждаят от ехокардиографски скрининг. [Wiesmann 2017]

За нашата страна проследяването на недоносените деца според индивидуален медико-социален план през първите 6 месеца от живота, което включва и преглед от детски кардиолог, е стъпка за идентифициране и проследяване на рисковата група деца, а анализът на резултатите от тази програма би позволил изготвяне на скринингова стратегия.

3. Лечение на белодробна хипертония, асоциирана с БПД

Както подборът на рисковата група и времето за скрининг са дискутабилни въпроси, така съществуват неясноти относно кого, кога и дали да се лекува с белодробни вазодилататори. В описаните от нас случаи комбинираното лечение

от силденафил и инхалаторен азотен оксид доведе до редукция на БХ, много добър клиничен ефект по отношение на оксигенацията, въпреки невъзможността за прекратяване на механичната вентилация в края на лечението с инхалаторен азотен оксид. Впоследствие се наблюдава нормализиране на белодробното налягане при лечение само със силденафил. Лечението само със силденафил също доведе до намаляване и нормализиране на БХ при всички изследвани пациенти. Преживяемостта при лекуваните с белодробен вазодилататор деца обаче е 44% - по-ниска от тази на цялата група и отразява подбора на най-тежко болните деца. Въпреки че белодробната хипертония показва тенденция за намаляване в резултат на лечението, тежките белодробни изменения от БПД са причина за летален изход. Тези данни подкрепят тезата, че БПД и БХ са отделни заболявания и всяко има собствен ход, като същевременно взаимно си влияят. Може да се спекулира и с момента на започване на лечение (39-40 седмица за нашата група) – дали по-ранното приложение би довело до по-благоприятен изход. В отделни публикувани малки серии обаче приложението на силденафил започва средно на 41-49 седмици постменструална възраст и успехът му също зависи от тежестта на БПД и наличието на съпътстващи кардиоваскуларни аномалии. [Mourani 2009, Nur 2012] Дали силденафил може да намали смъртността от БПД-асоцирана БХ остава въпрос на бъдещи проучвания.

VII. ИЗВОДИ

1. ППАХН е заболяване с мултифакторна етиология, най-често вторична на паренхимно белодробно заболяване. Честотата му се задържа относително постоянна. Мъжкият пол и оперативното родоразрешение са фактори, които са представени при $\frac{1}{2}$ от изследваната група.

2. В над 90% от случаите ППАХН е умерена или тежка по степен. При вродените и първични форми на ППАХН етиологията е водещ фактор за тежест и определя прогнозата на заболяването.

3. Оптимизиране на вентилацията и циркулаторна поддръжка могат да повлияят случаите на ППАХН с лека и умерена степен. Тежката хипоксемия и тежката ППАХН изискват използване на вазодилаторно лечение, на други вентилаторни методи и многократно приложение на сурфактант. Циркулаторната поддръжка с вазоактивни медикаменти е необходима както за лечение на основното заболяване, така и за корекция на евентуални странични ефекти на вазодилаторната терапия. Тъй като ППАХН е най-често вторична, лечение на основното заболяване е есенциален компонент.

4. Лечението с магнезиев сулфат е достъпно и ефективно при липса на други терапевтични възможности. Успехът му зависи от етиологичния тип на ППАХН. Страничните ефекти трябва да бъдат познавани и могат да бъдат контролирани. Добавянето на втори вазодилатор – инхалаторен азотен оксид или силденафил невинаги може да подобри изхода на ППАХН, но е алтернатива при тежки форми или бавно подобрение на оксигенацията. Самостоятелното използване на инхалаторен азотен оксид може да бъде свързано с бърз и траен ефект, без проява на странични ефекти.

5. Прогнозата на ППАХН се определя от етиологията, тежестта на ППАХН и от наличието на ОБУ.

6. Най-рисковата група за развитие на БПД-асоцирана БХ са деца с екстремно ниска г.в. или с малко за г.в. тегло. Сред децата с умерена и тежка БПД се установи ниска честота на приложение на антенатални кортикостероиди. Пренаталните инфекции при майката създават риск за развитие на тежка БПД и асоцирана с нея БХ.

7. Началният клиничен курс на децата с БПД-асоцирана БХ се отличава с по-тежко протичане на РДС и наподобява този на децата, развиващи впоследствие тежка БПД. Продължителната механична вентилация е самостоятелен рисков фактор за развитие на БХ и отразява тежестта на БПД и съпътстващите постнатални усложнения като късен неонатален сепсис и постнатална растежна ретардация.

8. БПД-асоциираната БХ е предимно умерена по тежест и често е съпътствана от други кардиоваскуларни аномалии – ПАК, периферни пулмонални стенози. БХ повишава риска за сериозни заболявания – тежка БПД и за смърт.

9. Силденафил е ефективна терапевтична възможност при деца с персистираща кислородозависимост и БПД-асоциирана БХ. Продължителното му приложение е свързано с редукция и нормализиране на БХ, без проява на странични ефекти. Инхалаторният азотен оксид може да бъде спасително лечение при тежки обостряния на основното заболяване.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ППАХН е заболяване с ниска честота, но с тежко протичане и висока смъртност. Ранното разпознаване и адекватно лечение имат потенциал да подобрят прогнозата и да намалят усложненията при ППАХН. Изложеното проучване представя серия от деца с ППАХН, лекувани за почти 20-годишен период. Потвърди се наличието на най-рискова популация за развитие на заболяването. Промяната в структурата на етиологията за периода наподобява описаната в литературата и отразява промени в акушерските и неонатологични практики за последните години. Анализът на методите за диагноза на заболяването - клиничен и инструментален, показва че клиничното състояние корелира с ехокардиографската находка в умерена степен и двете възможности се допълват взаимно при определяне обема на лечение. Това обуславя необходимостта от колаборацията на неонатолози и детски кардиолози, както и въвеждането на таргетна ехокардиография в бъдеще. Описан е ефектът на различни терапевтични възможности според тежестта на заболяването, включително опитът с използване на вазодилаторно лечение – инхалаторен азотен оксид, силденафил и магнезиев сулфат, като последният е прилаган върху голяма серия новородени. В България лечението с инхалаторен азотен оксид е въведено отскоро и въпреки високата му цена се очаква да подобри прогнозата на децата с ППАХН. Същевременно използването на алтернативни и достъпни средства дава възможност за провеждане на лечение до транспортирането на децата в център с възможност за приложение на инхалаторен азотен оксид или за лечение при невъзможност за транспорт. Анализът на групата позволи да се идентифицират рискови фактори, свързани с неблагоприятен изход.

Белодробната хипертония при недоносените деца е състояние, което допринася значимо за тежестта и смъртността от БПД. Проследяването на бременността и профилактиката на недоносеността могат да премахнат част от рисковите фактори за възникване на БХ. Идентифицирането на рискова популация деца и провеждането на ехокардиографски скрининг за БХ пък биха направили възможно по-ранното откриване на белодробната хипертония и започване на по-ранно лечение. Нашето проучване има някои ограничения, породени от ретроспективния му характер и селекцията на изследваната група. Проследяването на група с патология, чиито етиология, диагностика и лечение са дискутабилни, обаче допринася за изясняване значението ѝ за недоносените деца. Проучването не успя да идентифицира независим рисков фактор, свързан с развитието на БХ при деца с БПД, но очерта клиничния ход и проблемите, които поражда самата патология, както и важността на провеждането на

ехокардиографски скрининг. Лечението е продължително, клиничният ефект от него настъпва бавно, провежда се от неонатолози, в тясна колаборация с детски кардиолози. Дали това би подобрило прогнозата на децата с БПД и БХ е въпрос, чийто отговор предстои да разберем. Използването на белодробни вазодилататори като инхалаторен азотен оксид и силденафил увеличават преживяемостта на лекуваните деца. След изписването от болница тези деца имат необходимост от продължително проследяване.

На базата на данните от литературата и резултатите от проведеното проучване и разработихме два алгоритъма – за поведение при ППАХН и при БХ, асоциирана с БПД.

1. Поведение при ППАХН (Приложение 1)

- При наличие на хипоксемична дихателна недостатъчност започване на респираторно подпомагане, при необходимост сърфактант терапия, оценка на хемодинамичния статус, провеждане на диагностични изследвания за уточняване на диагнозата. Персистираща хипоксемия е индикация за ЕхоКГ с оглед отхвърляне на ВСМ с Д-Л шънт.

- Клинични белези за ППАХН са предуктална ТсСаtO₂ под 92% при FiO₂ над 0,6, флукутираща хипоксемия, разлика в пре- и постдуктална ТсСаtO₂ над 10%, предуктален КСИ над 12,5, както и липса на подобрение от оптимизиране на вентилацията или влошаване.

- Ехокардиографски белези за ППАХН са Д-Л или кръстосан шънт през ПАК и ФО, повишено налягане в белодробната артерия, наличие на пресорен градиент през трикуспидалната клапа, оценен според скоростта на трикуспидалния джет, плоско или парадоксално движение на междукамерния септум, белези на дясновентрикулна дилатация.

- При наличие на клинични и ехокардиографски белези на тежка ППАХН е индицирана белодробна вазодилаторна терапия, преминаване към високочестотен режим на обдишване, допълнително приложение на сърфактант.

- Вазодилаторното лечение започва с инхалаторен азотен оксид, когато е възможно, в начална доза 20ppm и постепенна редукция след настъпване на ефект при мониториране нивата на метхемоглобин, с препоръчителна продължителност до 96 часа.

- Алтернативни възможности – магнезиев сулфат и.в. 200mg/kg натоварваща доза и 30-50mg/kg поддържаща доза при контрол на сърдечната честота, кръвното налягане и електролитите и продължителност до нормализиране на кръвните газове и стабилизиране на оксигенацията с възможност за намаляване на FiO₂; силденафил перорално в доза 0,5-2mg/kg през 6-часови

интервали, като се стартира от ниска доза и постепенно се повишава при контрол на кръвното налягане.

2. Скрининг и поведение при БХ, асоциирана с БПД (Приложение 2)

- Ехокардиографско изследване между 7-я и 14-я ден за децата с рискови фактори – г.в. ≤ 26 седмици, МГВ, олигохидрамнион, високи кислородни нужди.

- Децата с БХ подлежат на агресивно лечение на респираторното заболяване – оптимизиране на вентилацията, адекватно хранене, при необходимост – вазодилаторно лечение.

- На 36 седмици ПМВ да се скринират повторно децата с рискови фактори без БХ при първото изследване, както и деца с умерена/тежка БПД, с необходимост от механична вентилация, наличие на цианотични епизоди, хиперкалния от КАС, с лош постнатален растеж.

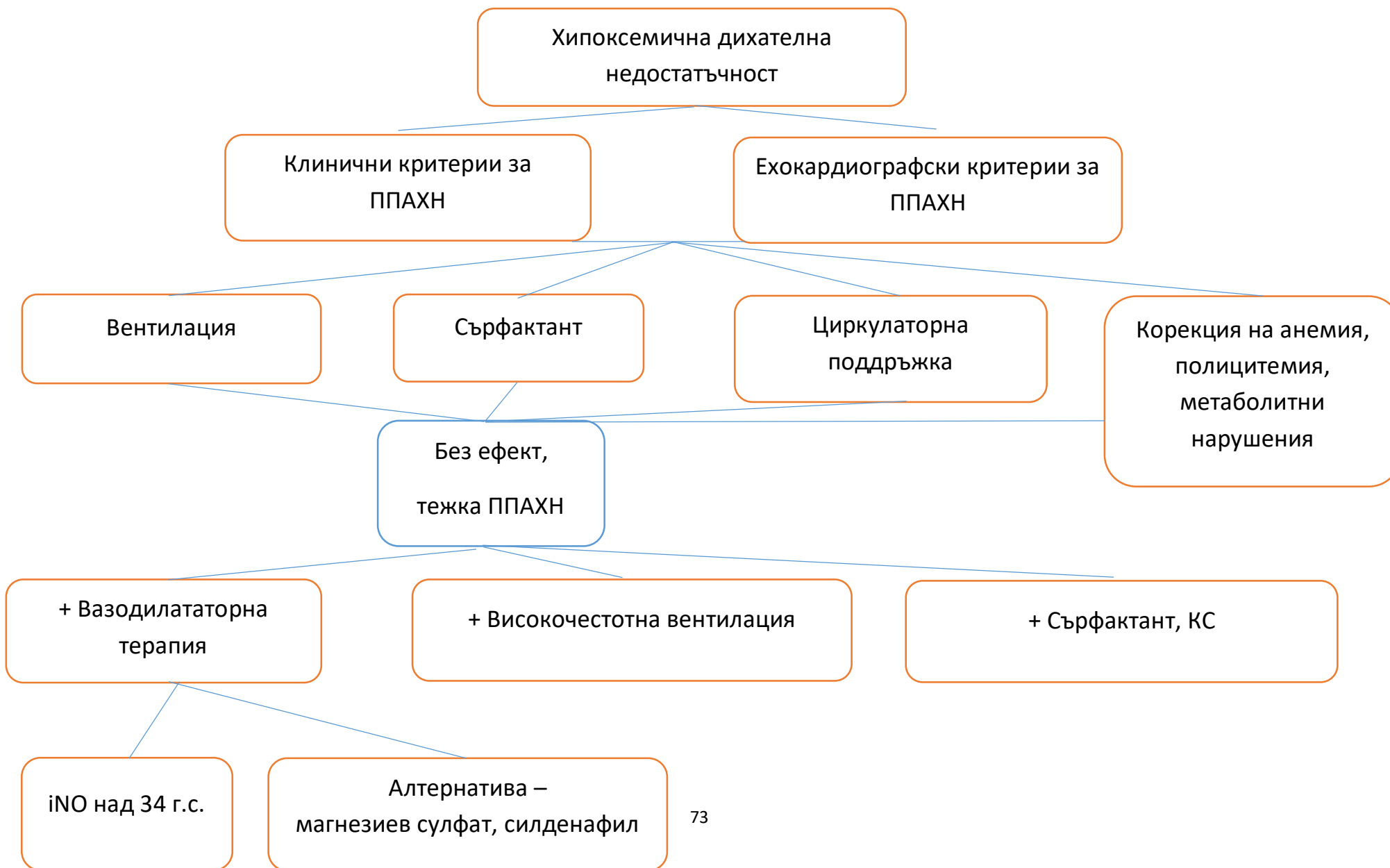
- Децата с БХ провеждат насочено лечение за БПД – кислород, респираторно подпомагане, КС; цели се ТсSatO₂ 93-97%; според ехокардиографската тежест се провежда лечение с белодробен вазодилатор.

- При повлияване вазодилаторното лечение продължава, контролни прегледи през 4-6 месеца;

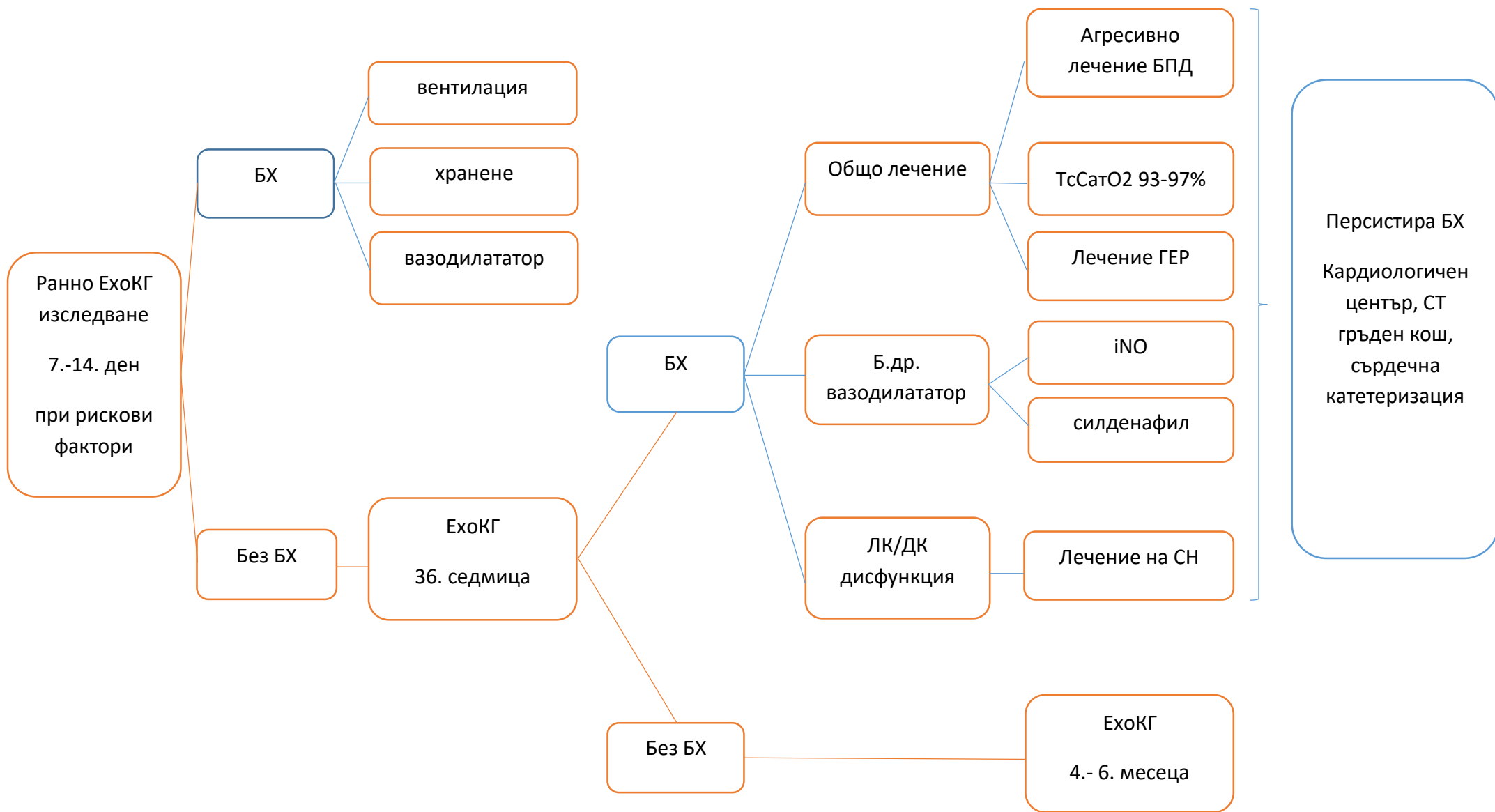
- При липса на ефект преоценка на терапията, допълнителни изследвания.

- Децата с рискови фактори на 36г.с. без БХ да се скринират още веднъж 4-6 месеца след първото изследване.

Приложение 1. Алгоритъм за поведение при ППАХН.



Приложение 2. Алгоритъм за скрининг и поведение при БХ, асоциирана с БПД



IX. ПРИНОСИ

- **Приноси с оригинален характер**

1. За първи път в страната се прави анализ на група деца с пулмонална артериална хипертония, изявена в неонаталния период.
2. Анализирани са връзката между клиничко-лабораторни и инструментални методи за диагноза, оценена е ефективността на различни белодробни вазодилататори в серия новородени деца с ППАХН. Броят на децата в групата, лекувани с магнезиев сулфат, я прави една от най-големите, описвани в литературата.
3. Анализирано е значението на БПД – асоциираната БХ за клиничния ход и прогнозата на преждевременно родени деца с БПД. Представени са възможностите на лечението с белодробни вазодилататори в тази възраст.

- **Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърди се значението на етиологията и тежестта ѝ за отговора към лечение и за прогнозата на заболяването.
2. Потвърди се наличието на зависимост между клиничното протичане и ехокардиографската находка при ППАХН.
3. Потвърди се мултифакторната етиология на БХ сред рискова популация преждевременно родени деца с БПД.
4. Потвърди се, че БХ утежнява протичането на БПД и влошава прогнозата.

- **Приноси с приложен характер**

1. Предложен е диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение при ППАХН.
2. Предложен е алгоритъм за скрининг и поведение при БПД - асоциирана БХ.

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

Публикации

1. Tomova V, D. Vlahova, D. Diankova, R. Marinov, A. T. Dasheva-Dimitrova, R. Georgieva. Bronchopulmonary dysplasia – associated pulmonary hypertension in premature infants. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. [под печат]
2. Томова В., Р. Георгиева, Д. Влахова, Д. Дянкова, С. Симеонова, В. Данкова. Лечение с инхалаторен азотен оксид при новородени с персистираща пулмонална хипертония – два клинични случая. Педиатрия, 2018, 4, 43-45
3. Томова В., Р. Георгиева, З. Малинова, Д. Влахова, Д. Дянкова, Ст. Симеонова. Персистираща белодробна артериална хипертония – терапевтични аспекти. Педиатрия, 2016, 3, 50-52

Участия в конгреси и конференции с посочената тема

1. Томова В., Георгиева Р. Медикаментозно лечение на персистиращата белодробна хипертония. Трета Национална педиатрична конференция „Профилактика, диагностика и терапия в детскоюношеската възраст“, 19-22.04.2018г, Несебър
2. Tomova V., D. Vlahova, R. Georgieva, Z. Malinova, R. Marinov. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. 28th Annual Meeting of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, 6-9.06.2017, Lisbon, Portugal
3. Томова В., Д. Влахова, Р. Георгиева, З. Малинова, Р. Маринов, Ст. Симеонова, Д. Дянкова. Персистираща белодробна артериална хипертония при недоносени деца с бронхопулмонална дисплазия. III-ти Национален конгрес по неонатология с международно участие, 11-13.11.2016г, Пловдив
4. Томова В., З. Малинова, Д. Влахова, Д. Дянкова, Ст. Симеонова, М. Рангелова, Р. Георгиева. Персистираща белодробна артериална хипертония - терапевтични аспекти. научно-практическа конференция “Актуални проблеми в неонатологията – белодробна патология” 2-4.10.2015г., Варна