

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
PEDIATRIE**

***INDICAȚIILE POLIGRAFIEI ÎN BOLILE PULMONARE
CRONICE ALE SUGARULUI ȘI COPILULUI***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BĂLGRĂDEAN MIHAELA

Student-doctorand:

POPESCU NICOLETA-AURELIA

2021

Cuprinsul tezei de doctorat

Introducere	1
I. Partea generală	7
Capitolul 1. Tulburările respiratorii asociate somnului din bolile pulmonare cronice	7
1.1. Fiziologia respirației și somnului la copil	7
1.1.1. Date generale	7
1.1.2. Noțiuni de fiziologie a funcției respiratorii în stare de veghe și somn	7
1.1.3. Particularități fiziopatologice ale respirației și somnului la copil	12
1.2. Tulburările respiratorii din timpul somnului	16
1.2.1. Clasificarea tulburărilor de somn	16
1.2.2. Clasificarea tulburărilor respiratorii asociate somnului	16
1.2.3. Tulburările respiratorii de tip obstructiv din timpul somnului	17
1.2.4. Sindromul de apnee de somn de tip central	18
1.2.5. Sindroame de hipoventilație și hipoxemie din timpul somnului	18
1.2.6. Disfuncții respiratorii obstructive	18
1.2.7. Disfuncții respiratorii restrictive	19
1.2.8. Diagnosticul tulburărilor respiratorii asociate somnului	20
1.2.9. Tratamentul tulburărilor respiratorii asociate somnului	21
Capitolul 2. Insuficiența respiratorie cronică și tulburările respiratorii asociate somnului în bolile neuromusculare	22
2.1. Date generale	22
2.2. Tabloul clinic în bolile neuromusculare	23
2.3. Diagnosticul pozitiv al bolilor neuromusculare	24
2.4. Complicațiile respiratorii din bolile neuromusculare	25
2.5. Tulburările respiratorii asociate somnului în bolile neuromusculare	31
2.6. Explorarea afectării pulmonare în bolile neuromusculare.....	36
2.6.1. Evaluarea funcției respiratorii	36
2.6.2. Evaluarea tulburărilor respiratorii asociate somnului	38
2.7. Principii de tratament ale afectării pulmonare în bolile neuromusculare	41
Capitolul 3. Insuficiența respiratorie cronică și tulburările respiratorii asociate somnului în paralizia cerebrală	44
3.1. Date generale	44
3.2. Clasificarea paralizii cerebrale	45
3.3. Boli respiratorii cronice la copiii cu paralizie cerebrală	47
3.3.1. Noțiuni de fiziopatologie respiratorie în paralizia cerebrală	48
3.3.2. Etiologie și factori de risc pentru insuficiența respiratorie cronică	50
3.4. Tulburările respiratorii asociate somnului la copiii cu paralizie cerebrală	53
3.4.1. Factori predispozanți	54
3.4.2. Clasificare, tablou clinic și corelația cu insuficiența respiratorie cronică a tulburărilor respiratorii asociate somnului	55
3.4.3. Complicațiile tulburărilor respiratorii asociate somnului	58

3.5. Managementul afectării pulmonare cronice în paralizia cerebrală	60
3.6. Tratamentul afectării pulmonare cronice și al tulburărilor de somn	62
Capitolul 4. Insuficiența respiratorie cronică și tulburările respiratorii din timpul somnului în fibroza chistică	67
4.1. Introducere	67
4.2. Fiziopatologia afectării pulmonare în fibroza chistică	68
4.3. Tulburările de somn în fibroza chistică	77
4.4. Evaluarea pacientului cu fibroză chistică	81
4.5. Tratamentul tulburărilor respiratorii asociate somnului	84
Capitolul 5. Insuficiența respiratorie cronică și tulburările respiratorii asociate somnului în displazia bronhopulmonară	87
5.1. Definirea displaziei bronhopulmonare	87
5.2. Epidemiologia displaziei bronhopulmonare	89
5.3. Fiziopatologie și noțiuni de anatomie patologică	90
5.4. Clasificarea tipurilor de afectare pulmonară în displazia bronhopulmonară	92
5.5. Evaluarea funcției respiratorii în displazia bronhopulmonară	95
5.6. Tulburările respiratorii asociate somnului	95
5.6.1. Noțiuni de fiziopatologie	95
5.6.2. Sindromul de apnee obstructivă de somn	97
5.6.3. Evaluarea tulburărilor respiratorii din timpul somnului	99
5.7. Principii terapeutice	100
Capitolul 6. Insuficiența respiratorie cronică și tulburările respiratorii asociate somnului în bolile pulmonare cronice interstițiale	101
6.1. Noțiuni generale	101
6.2. Clasificarea bolilor pulmonare interstițiale cronice la copil	102
6.3. Noțiuni de fiziopatologie	103
6.4. Tablou clinic și paraclinic	104
6.4.1. Manifestari clinice	104
6.4.2. Evaluare paraclinică și funcțională pulmonară	106
6.5. Tulburările respiratorii asociate somnului	108
Capitolul 7. Tulburările respiratorii asociate somnului în alte afecțiuni care determină insuficiență respiratorie cronică	112
7.1. Tulburările respiratorii asociate somnului în astmul bronșic	112
7.2. Tulburările respiratorii asociate somnului în malformațiile cardiace congenitale	113
7.3. Tulburările respiratorii asociate somnului în sindromul Down	115
7.3.1. Noțiuni generale și de epidemiologie	115
7.3.2. Afectarea pulmonară asociată sindromului Down	116
7.3.3. Tulburările respiratorii asociate somnului	118
7.4. Tulburările respiratorii asociate somnului în sindromul Prader Willi	122
7.4.1. Noțiuni generale și de epidemiologie	122
7.4.2. Tablou clinic și paraclinic al pacienților cu sindrom Prader Willi	122
7.4.3. Insuficiența respiratorie și tulburărilor respiratorii asociate somnului	124

II. Partea specială. Contribuția personală	129
Capitolul 8. Introducere	129
Capitolul 9. Metodologia cercetării	131
Capitolul 10. Rezultate	145
Capitolul 11. Discuții	305
Capitolul 12. Limitele studiului	336
Capitolul 13. Originalitatea și aplicabilitatea studiului	337
Capitolul 14. Concluzii și contribuții personale	339
Bibliografie	346
Anexe	354
Lista tabelor	357
Lista figurilor	358
Lista graficelor	359
Lista abrevierilor	365
Lista lucrărilor științifice	366
Articole	370

Cuprinsul rezumatului

Introducere	1
I.Partea generală – stadiul actual al cunoașterii	5
II.Partea specială – contribuția personală	6
1.Scopul și obiectivele studiului	6
2.Material și metode	6
3.Rezultate	11
4.Discuții	19
5.Limitele studiului	38
6.Originalitatea și aplicabilitatea studiului.....	39
7.Concluzii și contribuții personale	40
Bibliografie selectivă	45
Lista lucrărilor științifice	46

Introducere

Bolile respiratorii reprezintă una dintre cele mai importante cauze de mortalitate și morbiditate la nivel mondial. Conform Global Burden of Disease, Injury and Risk Factor Study, în 2017 existau 544 de milioane de persoane diagnosticate cu o boală respiratorie cronică, incluzând, într-o proporție importantă, pacienți de vârstă pediatrică.

În cadrul bolilor respiratorii, patologia cronică, grevată de potențialul evolutiv către insuficiență respiratorie, morbiditate și mortalitate crescute și impact semnificativ asupra calității vieții pacientului și familiei din care provine, necesită diagnostic precoce, abordare multidisciplinară și tratament complex, suportul ventilator non-invaziv la domiciliu jucând un rol din ce în ce mai important.

Bolile neuromusculare, bolile pulmonare cronice, anomaliile căilor aeriene, afecțiunile multisistemice reprezintă o parte dintre patologii care asociază în evoluție forme severe de insuficiență respiratorie cronică, manifestate prin perturbări profunde ale schimburilor gazoase sangvine, cu hipercapnie și/sau hipoxemie, scăderea importantă a minut-ventilației, diminuarea clearance-ului secrețiilor, pattern respirator anormal, malnutriție protein-calorică, alături de alte semne și simptome.

Inițial, unele patologii care asociază insuficiență respiratorie cronică, precum bolile neuromusculare, erau considerate a fi incurabile. De aceea, tratamentul era îndreptat către măsurile suportive, în încercarea de a scădea mortalitatea și morbiditatea. Odată cu progresul excepțional al metodelor de diagnostic și al dezvoltării tratamentului genetic specific, există opțiuni terapeutice pentru acești pacienți. Totodată, fibroza chistică, consecințele pe termen lung ale prematurității și malformațiilor congenitale, atât ale tractului respirator, cât și cardiovasculare, ale cutiei toracice, ale bolilor genetice reprezintă provocări ale medicinei de astăzi a adultului, în aceeași măsură în care patologii respiratorii inițial studiate în medicina adultului dobândesc o importanță și înțelegere din ce în ce mai mari în pediatrie (cum ar fi tulburările respiratorii din timpul somnului). [1]

Chiar și în cazul unor patologii respiratorii considerate a aparține exclusiv adultului, cum ar fi boala pulmonară cronică obstructivă, evenimentele antenatale și cele din perioada copilăriei par să joace un rol la fel de important ca și fumatul în apariția bolii. [1]

În era genomică, metode complexe de diagnostic, cum ar fi cariotipul molecular de înaltă rezoluție bazat pe microarray, Whole Exome Sequencing și Whole Genome Sequencing aduc o nouă perspectivă asupra etiologiei patologiilor cu evoluție către insuficiență respiratorie cronică, oferind, în același timp, și noi perspective de tratament.

Capacitatea de a susține ventilația în mod spontan poate fi privită ca fiind rezultatul unei balanțe între performanța musculaturii respiratorii, pe de o parte, și sarcina respiratorie pe de altă parte, determinată de mecanica pulmonară, toracică și a căilor respiratorii, cele două componente fiind controlate de către centrii respiratori.

Orice factor care perturbă echilibrul acestei balanțe determină apariția în timp a insuficienței respiratorii cronice. Studii multiple au demonstrat că insuficiența respiratorie cronică devine manifestă inițial nocturn, în lipsa tratamentului, evoluând către insuficiență respiratorie atât diurnă, cât și nocturnă, manifestările nocturne precoce fiind rezultatul modificărilor funcționale respiratorii induse de somn.

Somnul reprezintă, pe lângă un interval de timp dinamic, esențial, cu roluri multiple (îndeplinind funcție homeostatică, heteroplasică, de formare și dezvoltare a sinapselor neuronale, de regenerare a proceselor metabolice) și o perioadă de vulnerabilitate a funcției respiratorii, prin reducerea minut-ventilației, scăderea volumelor pulmonare, creșterea rezistenței la nivelul căilor aeriene superioare și modificări ale raportului ventilație/perfuzie. Toate aceste modificări sunt exacerbate în cazul pacienților cu boli respiratorii cronice, care prezintă perturbări ale arhitecturii somnului, disfuncții ventilatorii și alterări ale schimburilor gazoase, inițial nocturn, ulterior diurn. [2]

Diagnosticul precoce al disfuncțiilor ventilatorii nocturne reprezintă o excelentă oportunitate de abordare complexă și profilactică. Tratamentul instituit anterior apariției modificărilor diurne poate opri sau întârzia progresia bolii către insuficiență respiratorie cronică severă, crescând, totodată, calitatea și durata vieții pacientului. Tulburările respiratorii asociate somnului, frecvente și prezentând în cazul acestor pacienți mecanisme multiple, pot agrava evoluția bolii de fond prin complicațiile cardiovasculare și metabolice induse, având impact semnificativ și asupra creșterii somatice, dezvoltării neurologice, performanțelor diurne.

Conform studiilor publicate în *Respirology* 2020, aproximativ un miliard din populația adultă a planetei suferă de cea mai simplă formă a tulburărilor respiratorii asociate somnului, și anume de sindromul de apnee de somn de tip obstructiv, cu o incidență în creștere, direct

proporțională cu epidemia de obezitate care afectează întreaga populație, independent de grupa de vârstă, tulburările respiratorii asociate somnului fiind considerate o problemă de sănătate publică în medicina adultului. Tulburările respiratorii asociate somnului prezintă o incidență în creștere și în populația pediatrică generală (5%), cu valori semnificativ mai mari în cazul pacienților cu boli respiratorii cronice (de la 40-50% în cazul bolilor neuromusculare, până la 100% în sindromul Down). S-au remarcat diferențe privind incidența SASO în funcție de sex, vârstă, rasă, impactul global fiind similar în ceea ce privește complicațiile cardiovasculare, metabolice, reducerea calității vieții, creșterea costului serviciilor medicale. În medicina adultului, prezența SASO este considerată o problemă de sănătate publică, atât prin asocierea cu multe dintre patologiile ce determină morbiditate, mortalitate, cât și prin impactul social (scăderea vigilenței afectează performanțele profesionale și determină absenteism, somnolența diurnă excesivă secundară SASO reprezentând în același timp o cauză importantă a accidentelor rutiere), impunându-se diagnosticul și tratamentul precoce.

Evaluarea tulburărilor de somn necesită, pe lângă datele anamnestice, de examen clinic, de laborator (centrate pe gazometria sanguină), imagistice și consulturi interdisciplinare, utilizarea unor instrumente specifice, atât subiective (chestionarul obiceiurilor de somn ale copilului, scala tulburărilor de somn pentru copii, chestionare pediatrice de somn, scala pediatrică a somnolenței diurne), cât și obiective (actigrafia, testul de latență a somnului, testul de menținere a vigilenței, iar pentru tulburările respiratorii de somn: polisomnografia, poligrafia cardio-respiratorie, pulsoximetria continuă), polisomnografia reprezentând metoda cea mai complexă, costisitoare și puțin accesibilă în diagnosticul tuturor tipurilor de tulburări ale somnului. Poligrafia cardio-respiratorie nocturnă se realizează utilizând dispozitive având complexitate variabilă. Înregistrările esențiale includ pulsoximetria nocturnă cu pletismografie, măsurarea transcutanată a dioxidului de carbon, (doar pentru anumite dispozitive), electrocardiogramă, monitorizarea mișcărilor respiratorii toracice și abdominale, senzor de poziție și flux inspirator nazal. [3, 4]

Într-un studiu efectuat de către M. Labanowski și colaboratorii pe un lot de 60 de pacienți cu boli neuromusculare, evaluarea prin poligrafie respiratorie nocturnă a oferit, cu specificitate crescută, date despre tulburările respiratorii nocturne ale acestor pacienți, remarcându-se o subapreciere a evenimentelor doar în cazul hipopneilor de tip central. Conform aceluiași studiu, acuratețea înregistrării a fost mai mare în cazul explorării efectuate în spital, spre deosebire de domiciliu, astfel, în cazul utilizării poligrafiei respiratorii nocturne este posibilă subaprecierea evenimentelor respiratorii care determină microtrezire în loc de

desaturare, microtrezirile putând fi apreciate doar prin intermediul polisomnografiei. De aceea, această investigație își dovedește valoarea și eficiența în cazul formelor medii și severe de tulburări respiratorii nocturne asociate bolilor neuromusculare. Atunci când există suspiciune înaltă a prezenței acestora, neconfirmată poligrafic, este obligatorie completarea studiilor de somn cu polisomnografie, poligrafia respiratorie nocturnă nefiind suficientă în excluderea, ci doar în confirmarea tulburărilor respiratorii nocturne.

Mulți autori, precum Dehlink și colaboratorii, Alonso Alvarez și colaboratorii, au observat, în mai multe centre de cercetare cu laborator de somn, o bună concordanță între poligrafiile respiratorii efectuate în spital, sub supraveghere medicală și polisomnografii (eliminându-se astfel unul dintre factorii care duceau la o subevaluare a evenimentelor nocturne, și anume raportarea la timpul total de înregistrare, în locul timpului efectiv de somn), deși există posibilitatea unei subestimări a indicelui de apnee-hipopnee, ca urmare a neidentificării în cadrul poligrafiei a hipopneilor care determină microtrezire, fără a fi însoțite de desaturare (acest tip de eveniment putând fi identificat doar polisomnografic).

Studii recente au indicat o sensibilitate de 90,9% și o specificitate de 94,1% ale poligrafiei cardio-respiratorii nocturne la copii în identificarea tulburărilor respiratorii, atunci când suspiciunea clinică este înaltă și, deși European Respiratory Society Taskforce indică polisomnografia ca fiind metoda de diagnostic de elecție, recunoaște poligrafia cardio-respiratorie ca fiind o alternativă fezabilă.

Poligrafia cardio-respiratorie nocturnă reprezintă nu numai un mijloc accesibil și fiabil de diagnosticare a tulburărilor respiratorii asociate somnului, ci și un instrument util în titrarea ventilației non-invasive, care reprezintă atât o extraordinară șansă de a corecta disfuncțiile ventilatorii cronice, tulburările respiratorii din timpul somnului, consecințele acestora, de a crește durata și calitatea vieții pacienților, ci și o provocare, atât pentru medic, cât și pentru familia pacientului, impunându-se prezentarea și discutarea opțiunilor terapeutice pe termen scurt și lung înaintea dezvoltării fenomenelor de insuficiență respiratorie, cu oferirea unei percepții realiste și obiective asupra avantajelor acestei modalități terapeutice și asupra limitărilor ei.

I.Partea generală – stadiul actual al cunoașterii

Partea generală a lucrării de față cuprinde, în primul capitol, noțiuni teoretice despre fiziopatologia somnului și a funcției respiratorii, adaptate pentru grupele de vârstă caracteristice populației pediatrice, date despre tulburările respiratorii asociate somnului, modalități de evaluare și tratament. Următoarele capitole incluse în partea generală, includ noțiuni de fiziopatologie a funcției respiratorii și a tulburărilor respiratorii asociate somnului, date privind diagnosticul și tratamentul acestora, abordate în mod particular pentru pacienții cu patologii cronice asociind, în evoluție, și afectare respiratorie, și anume: boli neuromusculare, paralizii cerebrale, fibroză chistică, displazie bronhopulmonară, boli pulmonare cronice interstițiale, precum și pacienți cu alte afecțiuni cu evoluție potențială către insuficiență respiratorie cronică (astmul bronșic, malformațiile cardiace congenitale, sindromul Down și sindromul Prader Willi).

II. Partea specială - contribuția personală

1. Scopul și obiectivele studiului

Scopul studiului constă în determinarea rolului poligrafiei cardio-respiratorii nocturne în cazul pacienților pediatrici cu patologie respiratorie cronică.

Obiectivele studiului sunt reprezentate de stabilirea importanței poligrafiei respiratorii nocturne în evaluarea prezenței tulburărilor respiratorii asociate somnului la pacienții pediatrici cu afectare pulmonară cronică primară sau secundară altor patologii, identificarea factorilor de risc care contribuie la apariția tulburărilor respiratorii nocturne și evaluarea impactului instituirii oxigenoterapiei nocturne și/sau a ventilației non-invazive nocturne la domiciliu asupra evoluției bolii de fond.

2. Materiale și metode

2.1. Tipul studiului

Am efectuat un studiu de cohortă, unicentric, prospectiv, intervențional, nerandomizat, open label, desfășurat în perioada iulie 2017 – august 2020, în rândul pacienților internați în Clinica de Pediatrie din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Marie Skłodowska Curie”. S-a obținut acordul Comisiei de Etică a Spitalului și consimțământul informat al aparținătorilor pentru participarea la studiu.

Criteriile de includere au fost:

- Vârsta sub 20 ani;
- Afectare pulmonară cronică primară sau secundară altor patologii;
- Probabilitate pretest ridicată pentru tulburări respiratorii asociate somnului;
- Stabilitate clinică;

Criteriile de excludere au fost:

- Pierderea din monitorizarea în clinică după o perioadă de sub 3 luni;
- Timp de înregistrare poligrafie cardio-respiratorie nocturnă sub 240 minute;

2.2. Protocolul de lucru

Poligrafia cardio-respiratorie nocturnă a fost efectuată în vederea identificării tulburărilor respiratorii nocturne asociate somnului la pacienții cu boli pulmonare cronice sau cu o afecțiune cu potențial evolutiv către insuficiență respiratorie cronică, internați în clinica noastră fie pentru evaluare de rutină, fie pentru un episod acut suprapus bolii de fond, după remiterea completă a acestuia, în perioada de stabilitate clinică.

Pentru pacienții înrolați au fost culese:

- date demografice și antropometrice;
- date anamnestice privind prezența tulburărilor de somn;
- date clinice și alte boli asociate care predispun la anomalii respiratorii în timpul somnului (dismorfism cranio-facial, anomalii ale peretelui toracic, tulburări de deglutiție, reflux gastroesofagian, hipertrofie adenoidiană, hipertrofie amigdaliană, alergii alimentare/respiratorii);
- caracteristici clinice ale bolii de fond;
- date obținute prin completarea chestionarelor pediatrice pentru evaluarea tulburărilor de somn și a somnolenței diurne;
- prezența comorbidităților;
- parametrii gazometriei sangvine;
- saturația în oxigen în aerul atmosferic, măsurată diurn;
- date imagistice pulmonare (radiografie pulmonară, HRCT);
- parametrii spirometriei;
- rezultatele poligrafiei cardio-respiratorii nocturne;
- indicațiile de tratament medical, chirurgical, de ventilație non-invazivă și oxigenoterapie, în funcție de rezultatul poligrafiei respiratorii nocturne;
- tratamentul patologiei de fond și comorbidităților;

Monitorizarea pacienților a constat în urmărirea în dinamică (minim 3 luni) a:

- datelor anamnestice privind simptomatologia respiratorie și a afecțiunii de fond;
- necesității internărilor pentru afecțiuni respiratorii acute suprapuse bolii pulmonare cronice;
- curbei ponderale;

- tulburărilor respiratorii asociate somnului;
- parametrilor gazometriei sangvine;
- datelor imagistice pulmonare;
- parametrilor spirometriei;

Evoluția tulburărilor respiratorii nocturne a fost evaluată prin:

- chestionarele pediatrice pentru evaluarea tulburărilor de somn, a somnolenței diurne și a calității vieții;
- poligrafia cardio-respiratorie nocturnă, pulsoximetria nocturnă continuă sau citirea cardurilor de complianță în cazul pacienților care au efectuat ventilație non-invazivă;

Am considerat criteriile de evoluție favorabilă:

- anamnetic, ameliorarea simptomatologiei respiratorii nocturne;
- îmbunătățirea scorurilor pediatrice pentru evaluarea tulburărilor de somn, a somnolenței diurne și a calității vieții;
- curbă ponderală către percentila 50 pentru vârstă și sex;
- absența spitalizărilor pentru acutizări respiratorii ale bolii pulmonare cronice în perioada de urmărire;
- îmbunătățirea parametrilor definiției ai tulburărilor respiratorii din timpul somnului (evaluați în dinamică prin poligrafie cardio-respiratorie nocturnă, pulsoximetrie nocturnă, card de complianță la pacienții cu ventilație non-invazivă)
- ameliorarea parametrilor gazometriei sangvine;
- ameliorarea aspectului imagistic pulmonar;
- ameliorarea parametrilor spirometriei;
- ameliorarea altor parametrii, specifici pentru boala de fond;

Aderență și complianță

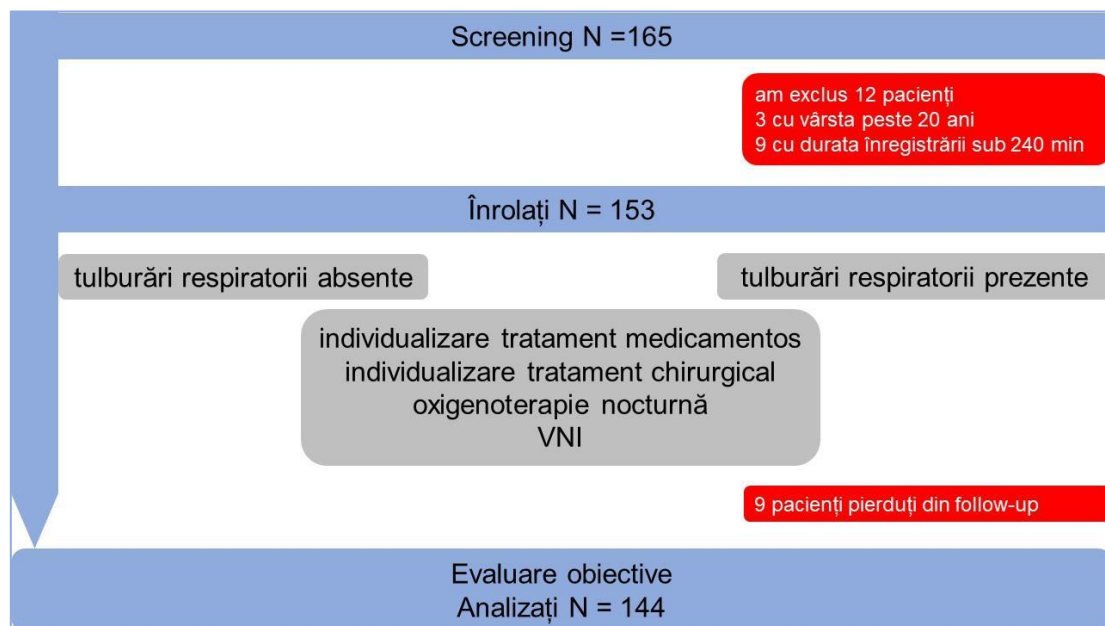
Pentru a încadra evoluția pacienților, am luat în considerare respectarea recomandărilor terapeutice. Deși indicațiile terapeutice au fost bine susținute pe baza datelor clinice, paraclinice și a rezultatelor poligrafiei cardio-respiratorii nocturne, acestea nu s-au respectat în cazul tuturor pacienților, fie ca urmare a refuzului familiei acestora (unii pacienți având aderență la tratament, dar complianță redusă), fie din cauza contextului clinic complex, care nu a permis respectarea, la momentul respectiv, a indicațiilor (unii pacienți prezentând

compliance bună, dar cu aderență redusă). Spre exemplu, în cea de-a doua categorie, se încadrează pacienții eligibili pentru ventilație non-invazivă nocturnă, care au necesitat temporizare până la montarea de gastrostomă sau până la atingerea greutatei compatibile cu dispozitivele de ventilație non-invazivă existente. De asemenea, în această categorie sunt încadrați și pacienții cu lipsa toleranței la acest tip de tratament, ținând cont de vârsta pediatrică sau în contextul patologiilor complexe cu multiple comorbidități. Pentru pacienții care au efectuat ventilație non-invazivă nocturnă, un criteriu de compliance a fost menținerea a cel puțin 4 ore pe noapte a acesteia.

2.3. Design-ul studiului

Am efectuat poligrafie respiratorie nocturnă pentru 165 pacienți. În urma aplicării criteriilor de includere și de excludere, am inclus în studiu 153 pacienți, dintre care 9 au fost pierduți în follow-up. Astfel, lotul final analizat a cuprins 144 pacienți. (Figura 1)

Figura 1. Design-ul studiului



2.4. Instrumente utilizate în evaluarea și monitorizarea evenimentelor respiratorii

Pentru identificarea posibilelor tulburări respiratorii nocturne, am utilizat ca instrument principal poligrafia cardio-respiratorie nocturnă, alături de completarea chestionarelor pediatrice de somn.

Pentru monitorizarea evenimentelor respiratorii nocturne asociate somnului, precum și a impactului acestora asupra calității vieții, am utilizat atât poligrafia cardio-respiratorie nocturnă, cât și pulsoximetria nocturnă cu înregistrare continuă și datele cardului de complianță la pacienții cu ventilație non-invazivă nocturnă, alături de chestionarele pediatrice pentru evaluarea tulburărilor de somn, a somnolenței diurne și a calității vieții.

2.5. Definirea tipurilor de evenimente respiratorii nocturne

Am stabilit tipul de eveniment respirator nocturn conform definițiilor internaționale: apnee de somn de tip obstructiv/ central/ mixt, hipopnee, hipoventilație nocturnă, indicele tulburărilor respiratorii. Vârsta de la care traseul pacientului este validat conform criteriilor de la adulți este considerată fie 13 ani, fie 16 ani, decizia fiind stabilită în funcție și de anumiți factori clinici, precum indicele de masă corporală.

2.6. Stabilirea diagnosticului de tulburare respiratorie din timpul somnului

Am stabilit diagnosticul de tulburare respiratorie din timpul somnului conform criteriilor internaționale (ICSD II).

2.7. Instrumente utilizate pentru prelucrarea datelor

Pentru prelucrarea datelor, analiza statistică și realizarea graficelor am utilizat programul Analyse-it (Microsoft Excel Add-on, Leeds, United Kingdom).

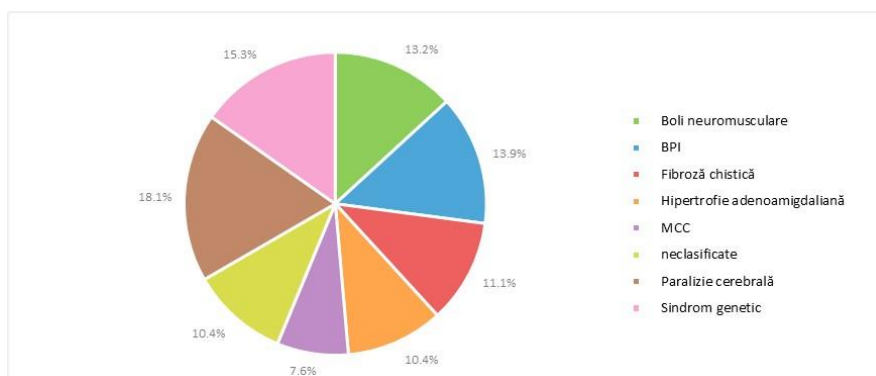
Variabilele categorice au fost prezentate ca număr absolut și procente, unde a fost cazul. Variabilele continue distribuite uniform au fost prezentate ca medie și deviație standard. Variabilele distribuite neuniform au fost prezentate ca mediană și interval între quartile.

3. Rezultate

3.1. Caracteristicile populației de studiu la înrolare

Lotul de studiu a cuprins 144 pacienți. Din alcătuirea cohorței au făcut parte 8 subgrupuri de pacienți, clasificați în funcție de patologia de fond, astfel: paralizii cerebrale – 26 (18,1%), sindroame genetice – 22 (15,3%), boli pulmonare interstițiale cronice – 20 (13,9%), boli neuromusculare – 19 (13,2%), fibroză chistică – 16 (11,1%), hipertrofie adenoamigdaliană – 15 (10,4%), malformații cardiace congenitale – 11 (7,6%), neclasificate – 15 (10,4%). (Graficul 1)

Graficul 1. Distribuția pacienților după boala de fond



Grupul pacienților diagnosticați cu sindrom genetic a cuprins următoarele patologii: sindrom Prader Willi, sindrom Down, sindrom Noonan, trisomie 13, sindrom Kabuki, boala Krabbe, sindrom Pierre Robin, sindrom Hunter și alte afecțiuni rare de tipul X fragil sau mutația c.52>GP.pro18ala.

Grupul de pacienți cu boli pulmonare interstițiale cronice a constatat în următoarele afecțiuni: displazia bronhopulmonară, boli sistemice (lupus eritematos sistemic, overlap dermatopolimiozită/sclerodermie, sindrom Heiner), pneumonii de hipersensibilitate, sindroame de imunodeficiență (sindrom Job), boala Niemann Pick, boli interstițiale cronice nespecificate.

Grupul pacienților diagnosticați cu boli neuromusculare a inclus următoarele patologii: amiotrofie spinală tip 2, boala Pompe, sindrom Joubert, boli metabolice, mitocondriale, distrofinopatii și sindrom miasteniform.

Pacienții cu malformații cardiace congenitale au prezentat ca diagnostic canal atrioventricular comun, cardiomiopatii (dilatativă, hipertrofică, restrictivă), defect septal atrial, inel vascular, dextrocardie, unii dintre aceștia asociind și hipertensiune pulmonară.

Alte afecțiuni care au fost evaluate în vederea identificării unei tulburări respiratorii de somn care nu au putut fi clasificate în grupurile anterioare, dar care au prezentat criterii de includere în studiu, au fost grupate în boli neclasificate: deformări toracice (cifoscolioza, rahitism cu deformare toracică), sindrom de detresă respiratorie acută de tip adult (în context de submersie în apă, infecții), pacienți care au necesitat protezare respiratorie prelungită pentru alte afecțiuni.

Caracteristicile lotului de pacienți la înrolarea în studiu sunt expuse în Tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristicile lotului de pacienți la înrolarea în studiu

N = 144	
Parametru	Distribuție
Gen masculin (%)	78 (54,2)
Mediu urban (%)	81 (56,3)
Vârsta (luni)	68,91 [17,6; 143,48]
Boală de fond	
Paralizie cerebrală (%)	26 (18,1)
Boli neuromusculare (%)	19 (13,2)
Sindroame genetice (%)	22 (15,3)
Fibroză chistică (%)	16 (11,1)
Boli pulmonare interstițiale cronice (%)	20 (13,9)
Malformații cardiace congenitale (%)	11 (7,6)
Hipertrofia adenoamigdaliană (%)	15 (10,4)
Neclasificate (%)	15 (10,4)
Greutate (percentile)	3 [1; 55]
Anomalii clinice și boli asociate care predispun la tulburări respiratorii nocturne	
Dismorfism facial (%)	47 (32,6)
Anomalii ale peretelui toracic (%)	34 (23,6)
Tulburări de deglutiție (%)	41 (28,5)
Reflux gastroesofagian (%)	53 (36,8)
Hipertrofie adenoidiană (%)	34 (23,6)
Hipertrofie amigdaliană (%)	22 (15,3)
<i>Scor Mallampati</i>	
<i>I (%)</i>	3 (2,1)
<i>II (%)</i>	3 (2,1)
<i>III (%)</i>	12 (8,3)
<i>IV (%)</i>	4 (2,8)
Alergii (%)	39 (27,1)
Pneumopatii acute anterior înrolării (%)	102 (70,8)
Chestionare de somn și pentru calitatea vieții	
PSQ	
<i>Pozitiv (%)</i>	77 (53,5)
<i>NA (%)</i>	5 (3,5)
OSA-18	
<i>Ușor</i>	67 (46,5)
<i>Moderat</i>	35 (24,3)

	<i>Sever</i>	37 (25,7)
	<i>NA (%)</i>	5 (3,5)
Scala Epworth (n=36)		6,5 [4,4; 11,6]
	<i>> 10 (%)</i>	12 (8,33)
	<i>≥ 16 (%)</i>	1 (0,69)
SpO₂ diurn		97 [95; 98]
Gaze sangvine		
	<i>Normal (%)</i>	117 (81,3)
Acidoză respiratorie compensată, cronică, hipercapnică (%)		27 (18,8)
Radiografie pulmonară (N = 137)		
Desen interstițial accentuat (%)		133 (92,4)
Atelectazii (%)		30 (20,8)
Bronșiectazii (%)		14 (9,7)
Spirometrie (N = 23)		
VEMS (% din prezis)		52 [33,3; 65]
FVC (% din prezis)		55 [38,33; 67,5]
Poligrafie cardio-respiratorie nocturnă		
Durata înregistrare (min)		447 [378; 497]
IAH (evenimente/oră)		10,1 [6,58; 19]
IAO		5 [2,44; 9,76]
Durata medie AO (s)		8,1 [7; 10,12]
IAC		2,8 [1,1; 5]
Durata medie AC (s)		7,75 [6,54; 9,46]
Hipopnee		0,9 [0,3; 2,46]
Index desaturare (evenimente/oră)		5,4 [2,52; 13]
SpO ₂ minim		77 [62,42; 84]
Durată SpO ₂ minim (s)		5 [3; 12]
SpO ₂ medie		94 [91; 96]
Durată SpO ₂ <90% (%TIB)		5,45 [0,6; 20,17]
Durată SpO ₂ <90% (min)		21,7 [2,54; 86,56]
Durată SpO ₂ <85% (%TIB)		0,7 [0; 4,12]
Durată SpO ₂ <85% (min)		2 [0; 15,58]
Durată SpO ₂ <80% (%TIB)		0 [0; 1]
Durată SpO ₂ <80% (min)		0 [0,1; 4,23]
FC medie (bpm)		90,5 [77,42; 111]
Episoade sforăit (nr.)		4 [0; 54]
Durată totală sforăit (min)		0,4 [0; 4,96]
Durată medie sforăit (sec)		5,75 [0; 7,36]
Durată sforăit (%TIB)		0,1 [0; 1,4]
Tulburare de somn (%)		129 (89,6)
Sindrom de apnee de somn (%)		118 (81,9)
Grad SAS		
	<i>Ușor (%)</i>	49 (34)
	<i>Moderat (%)</i>	20 (13,9)
	<i>Sever (%)</i>	49 (34)
Tip SAS		
	<i>Obstructiv (%)</i>	84 (58,3)
	<i>Central (%)</i>	11 (7,6)
	<i>Mixt (%)</i>	23 (16)
Sindrom hipoventilație alveolară/ hipoxemie nocturnă secundar unei condiții medicale (%)		
	<i>Ușor (%)</i>	40 (27,8)
	<i>Moderat (%)</i>	9 (6,3)
	<i>Sever (%)</i>	22 (15,3)
SASO complex (%)		48 (33,3%)
Recomandări terapeutice		
Indicații medicale (%)		120 (83,3)
Indicații chirurgicale (%)		24 (16,7)
Indicații fiziokinetoterapie (%)		101 (70,1)

Indicație ventilație-non-invazivă (%)	59 (41)
<i>BiPAP (%)</i>	22 (15,3)
<i>BiPAP asociat oxigenoterapiei (%)</i>	25 (17,4)
<i>CPAP (%)</i>	12 (8,3)
<i>CPAP asociat oxigenoterapiei (%)</i>	2 (1,4)
Indicație de oxigenoterapie (%)	15 (10,4)
Compliantă și aderență VNI (%)	29 (20,1)

3.2. Caracteristicile populației de studiu în perioada de monitorizare

Pe perioada de monitorizare a pacienților, de la includerea în studiu până la sfârșitul perioadei de evaluare (cu durată de minim 3 luni), au fost monitorizate o serie de caracteristici, evidențiate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2. Caracteristicile lotului de pacienți în perioada de urmărire

Parametru	Distribuție
Internări ulterioare – acutizări respiratorii (%)	27 (18,8)
Greutate 2 (percentile)	5 [1; 54,2]
OSA 18_2	
Ușor (%)	105 (72,9)
Moderat (%)	23 (16)
Sever (%)	11 (7,6)
Scala Epworth_2 (n=36)	5 [3; 7]
> 10 (%)	1 (0,69)
Gaze sangvine (n=90)	
Normal (%)	129 (89,6)
Acidoză respiratorie compensată, cronică, hipercapnică (%)	15 (10,4)
Radiografie pulmonară (n=80)	
Atelectazii (%)	14 (9,7)
Bronșiectazii (%)	9 (6,3)
Spirometrie (n=16)	
FVC2	61,5 [39,4; 69,6]
VEMS2	59,5 [36,3; 66,6]
Monitorizare cardio-respiratorie nocturnă (n=74)	
IAH_2 (evenimente/oră)	6,2 [4,7; 10]
Index Desaturare_2	3 [2; 5]
SpO ₂ mediu_2	95 [93; 96]
Evoluție Nefavorabilă (%)	28 (19,4)
Deces (%)	9 (6,3%)

3.3. Distribuția caracteristicilor pacienților la înrolarea în studiu și în perioada de urmărire în funcție de evoluție

Caracteristicile întregului lotul de pacienți incluși în studiu, în funcție de evoluția parametrilor urmăriți de la înrolare și în perioada de urmărire, sub tratamentul recomandat, adresat atât tulburărilor respiratorii asociate somnului, cât și comorbidităților, sunt evidențiate în Tabelul 3.3.

Tabelul 3. Caracteristicile lotului în funcție de evoluție în perioada de urmărire

Parametru	Evoluție		p
	Favorabilă	Nefavorabilă	
N=144	N=116	N=28	-
Gen masculin (%)	62 (53)	16 (57,1)	0,72
Mediu urban (%)	63 (54,3)	18 (64,3)	0,33
Vârsta (luni)	68,8 [17,6; 142,1]	78,3 [25,3; 156,6]	0,49
Boală de fond			<0,01
Paralizie cerebrală (%)	20 (17,2)	6 (21,4)	0,6
Boli neuromusculare (%)	10 (8,6)	9 (32,1)	<0,01
Sindroame genetice (%)	16 (13,8)	6 (21,8)	0,31
Fibroză chistică (%)	13 (11,2)	3 (10,7)	0,94
Boli pulmonare interstițiale cronice (%)	20 (17,2)	0 (0)	0,01
Malformații cardiace congenitale (%)	8 (6,9)	3 (10,7)	0,49
Hipertrofia adenoamigdaliană (%)	14 (12,1)	1 (3,6)	0,18
Neclasificate (%)	15 (12,9)	0 (0)	0,04
Greutate (percentile)	6,5 [1; 60]	1 [1; 27,9]	0,056
Anomalii clinice și boli asociate care predispun la tulburări respiratorii nocturne			
Dismorfism facial (%)	34 (29,3)	13 (46,4)	0,08
Anomalii ale peretelui toracic (%)	23 (19,8)	11 (39,3)	0,02
Tulburări de deglutiție (%)	25 (21,6)	16 (57,1)	<0,01
Reflux gastroesofagian (%)	34 (29,3)	19 (67,9)	<0,01
Hipertrofie adenoidiană (%)	31 (26,7)	3 (10,7)	0,07
Hipertrofie amigdaliană (%)	19 (16,4)	3 (10,7)	0,45
<i>Scor Mallampati</i>			
I (%)	2 (1,7)	1 (3,6)	0,53
II (%)	3 (2,6)	0 (0)	0,38
III (%)	10 (8,6)	2 (7,1)	0,79
IV (%)	4 (3,4)	0 (0)	0,31
Alergii (%)	36 (31)	3 (10,7)	0,02
Pneumopatii acute (%)	78 (67,2)	24 (85,7)	0,053
Chestionare de somn și pentru calitatea vieții			
PSQ			<0,01
	N=139	N=27	

	NA (%)	4 (3,4)	1 (3,6)	-
	Pozitiv (%)	53 (45,7)	24 (85,7)	<0,01
OSA-18				0,02
	N=139	N=112	N=27	
	NA (%)	4 (3,4)	1 (3,6)	
	Uşor (%)	61 (52,6)	6 (21,4)	<0,01
	Moderat (%)	25 (21,6)	10 (35,7)	0,11
	Sever (%)	26 (22,4)	11 (39,3)	0,06
Scala Epworth		6 [4,2; 11]	12 [12; 12]	0,33
	N=36	N=35	N=1	-
	NA (%)	81 (69,82)	27 (96,42)	-
	> 10 (%)	11 (31,4)	1 (100)	0,15
	≥ 16 (%)	1 (2,7)	0 (0)	-
SpO₂ diurn		98 [95,2; 98]	95 [92,2; 97]	<0,01
Gaze sangvine (Astrup)				<0,01
	Normal (%)	114 (98,3)	15 (53,6)	
	Acidoză respiratorie compensată, cronică, hipercapnică (%)	2 (1,7)	13 (46,4)	
	pH	7,4 [7,39; 7,41]	7,4 [7,38; 7,42]	0,35
	pCO ₂ (mmHg)	36 [35; 38]	37 [35; 45,33]	0,12
	HCO ₃ (mmol/L)	23 [22; 25]	23,5 [22; 28,58]	0,33
Radiografie pulmonară				-
	N=137	N=109	N=28	-
	NA (%)	7 (6,03)	0 (0)	-
	Desen interstiţial accentuat (%)	106 (97,2)	27 (96,4)	0,81
	Atelectazii (%)	21 (19,3)	9 (32,1)	0,14
	Bronşiectazii (%)	11 (10,1)	3 (10,7)	0,92
Spirometrie				-
	N=23	N=18	N=5	-
	NA (%)	98 (84,48)	23 (82,14)	-
	VEMS (% din prezis)	62,5 [40,3; 65,3]	35 [29,3; 48]	0,15
	FVC (% din prezis)	62,2 [48,08; 69]	40 [34,33; 46,67]	0,07
Poligrafie cardio-respiratorie nocturnă				
	Durata înregistrare (min)	442 [378; 492]	461 [374; 510]	0,37
	IAH (evenimente/oră)	10 [6,44; 18,79]	12,4 [8,18; 22,54]	0,44
	IAO	4,85 [2,34; 9,72]	5,75 [2,54; 9,76]	0,69
	Durata medie AO (s)	8,2 [6,88; 10]	8 [7,08; 10,61]	0,79
	IAC	2,8 [1; 5,12]	2,7 [1,54; 4,59]	0,85
	Durata medie AC (s)	7,65 [6,5; 9,3]	8,2 [6,7; 10,62]	0,22
	Hipopnee	0,7 [0,3; 2,46]	1,55 [0,43; 2,43]	0,29
	Index desaturare (evenimente/oră)	5,1 [2,34; 13]	6,8 [2,93; 13,23]	0,42
	SpO ₂ minim	77 [63,42; 85]	77,5 [60,42; 82]	0,36
	Durată SpO ₂ minim (s)	5 [3; 12,6]	6 [3; 12]	0,64
	SpO ₂ medie	94 [91; 96]	92,5 [89; 95]	0,04
	Durată SpO ₂ <90% (%TIB)	5 [0,28; 17,58]	8,85 [2,34; 43,64]	0,07

Durată SpO2<90% (min)	18,4 [0,88; 80,87]	53,9 [10,07; 162,6]	0,03
Durată SpO2<85% (%TIB)	0,7 [0; 4,26]	0,8 [0,14; 3,53]	0,47
Durată SpO2<85% (min)	2 [0; 17,05]	2,8 [0,78; 13,75]	0,41
Durată SpO2<80% (%TIB)	0 [0; 0,96]	0 [0; 1,63]	0,79
Durată SpO2<80% (min)	0,05 [0; 3,62]	0,15 [0; 7,22]	0,66
FC medie (bpm)	89,5 [74,4; 112,1]	95 [80; 110,58]	0,74
Episoade sforăit (nr.)	3,5 [0; 54]	5,5 [0; 23,8]	0,7
Durată totală sforăit (min)	0,4 [0; 5,47]	0,6 [0; 2,8]	0,75
Durată medie sforăit (sec)	5,65 [0; 7,46]	5,9 [0; 7,3]	0,94
Durată sforăit (%TIB)	0,1 [0; 1,52]	0,15 [0; 1,19]	0,96
Tulburare de somn (%)	102 (87,9)	27 (96,4)	0,18
Sindrom de apnee de somn (%)	95 (81,9)	23 (82,1)	0,97
Grad SAS			0,07
<i>Uşor (%)</i>	45 (38,8)	4 (14,3)	0,01
<i>Moderat (%)</i>	15 (12,9)	5 (17,9)	0,49
<i>Sever (%)</i>	35 (30,2)	14 (50)	0,04
Tip SAS			0,53
<i>Obstructiv (%)</i>	70 (60,3)	14 (50)	0,31
<i>Central (%)</i>	9 (7,8)	2 (7,1)	0,91
<i>Mixt (%)</i>	16 (13,8)	7 (25)	0,14
Sindrom hipoventilație alveolară (%)	56 (48,3)	20 (71,4)	0,02
Grad SHA			0,02
<i>Uşor (%)</i>	34 (29,3)	10 (35,7)	0,5
<i>Moderat (%)</i>	8 (6,9)	1 (3,6)	0,51
<i>Sever (%)</i>	14 (12,1)	9 (32,1)	<0,01
Recomandări terapeutice			
Indicații medicale (%)	97 (83,6)	23 (82,1)	0,85
Indicații chirurgicale (%)	23 (19,8)	1 (3,6)	0,03
Indicații fiziokinetoterapie (%)	77 (66,4)	24 (85,7)	0,04
Indicație ventilație-non-invazivă (%)			<0,01
<i>BiPAP (%)</i>	13 (11,2)	9 (32,1)	<0,01
<i>BiPAP asociat oxigenoterapiei (%)</i>	14 (12,1)	11 (39,3)	<0,01
<i>CPAP (%)</i>	9 (7,8)	3 (10,7)	0,61
<i>CPAP asociat oxigenoterapiei (%)</i>	2 (1,7)	0 (0)	0,48
Indicație de Oxigenoterapie (%)	14 (12,1)	1 (3,6)	0,18
Aderență și Compliantă VNI (%)	116 (100)	7 (25)	<0,01
Internări ulterioare (%)	7 (6)	20 (71,4)	<0,01
Greutate_2 (percentile)	10 [1; 57,9]	1 [1; 9,2]	0,01
Chestionare de somn și pentru calitatea vieții			
OSA-18_2			0,01
<i>N=139</i>	N=112	N=27	-
<i>NA (%)</i>	4 (3,4)	1 (3,6)	-
<i>Uşor (%)</i>	101 (87,1)	4 (14,3)	0,01
<i>Moderat (%)</i>	9 (7,8)	14 (50)	0,01
<i>Sever (%)</i>	2 (1,7)	9 (32,1)	0,01

Scala Epworth_2	5 [3; 7]	8 [8; 8]	0,22
N=36	N=35	N=1	
NA (%)	81 (69,82)	27 (96,42)	
Gaze sangvine_2			0,01
N=90	N=72	N=18	
NA (%)	44 (37,9)	10 (35,7)	-
Normal (%)	67 (93,1)	6 (33,3)	0,01
Hipercapnie izolată (%)	4 (5,6)	5 (27,8)	0,01
Acidoză (%)	1 (1,4)	7 (38,9)	0,01
pH2	7,4 [7,39; 7,4]	7,38 [7,35; 7,4]	0,16
pCO2_2	36 [35,08; 38]	40 [35; 50,42]	0,04
HCO3_2	23 [22; 25]	27 [22; 29,08]	0,03
Radiografie pulmonară_2			
N=80	N=65	N=15	
NA (%)	51 (44)	13 (46,4)	
Desen interstițial accentuat (%)	20 (30,8)	11 (73,3)	0,01
Atelectazii (%)	4 (6,2)	10 (66,7)	0,01
Bronșiectazii (%)	8 (12,3)	1 (6,7)	0,53
Spirometrie_2			
N=16	N=13	N=3	
NA (%)	103 (88,79)	25 (89,28)	
FVC2	66 [53,7; 70,7]	34 [19,8; 39]	0,02
VEMS2	65 [53,7; 68]	35 [19,2; 37,5]	0,03
Monitorizare cardio-respiratorie nocturnă_2			
N=76	N=63	N=13	
NA (%)	53 (45,68)	15 (53,57)	
IAH 2 (evenimente/oră)	6 [4,7; 10]	9 [5,79; 14,08]	0,19
Index Desaturare 2	3 [2; 4,25]	6 [4,67; 8]	<0,01
SpO2 mediu 2	95 [95; 96]	92 [87,67; 93,33]	<0,01

4. Discuții

Studiul a urmărit evaluarea prezenței tulburărilor respiratorii asociate somnului la pacienții pediatrici cu afectare pulmonară cronică primară sau secundară altor patologii, identificarea factorilor de risc care contribuie la apariția tulburărilor respiratorii nocturne și evaluarea impactului instituirii oxigenoterapiei nocturne și/sau a ventilației non-invazive nocturne la domiciliu asupra evoluției bolii de fond. În acest scop, pacienți cu probabilitate pretest mare de a asocia tulburări respiratorii asociate somnului au fost monitorizați prin poligrafie cardio-respiratorie nocturnă, evaluând concomitent date clinice și paraclinice, și luând în considerare adaptarea tratamentului în funcție de anomaliile identificate.

Astfel, acest studiu a pornit de la tabloul clinic, paraclinic, imagistic dramatic al pacienților cu boli respiratorii cronice și tulburări respiratorii asociate somnului neinvestigate și netratate la momentul oportun, cu scopul de a crește accesibilitatea și adresabilitatea pacienților la studiile de somn, utilizarea acestora în scop profilactic și instituirea precoce a tratamentului. Este de subliniat faptul că indicația de suport ventilator non-invaziv cronic la domiciliu a fost stabilită pentru 61 (41,4%) dintre pacienții incluși în studiu, și, chiar dacă aderența și complianța au fost scăzute pentru o parte dintre pacienții (care au prezentat ulterior evoluție nefavorabilă), în toate cazurile în care recomandările terapeutice au fost respectate, rezultatul a fost favorabil, atât din punctul de vedere al familiei (ameliorarea calității vieții), cât și din punct de vedere obiectiv (ameliorarea deficitelor ponderale sau scădere ponderală acolo unde a fost cazul, scăderea semnificativă a numărului de spitalizări pentru episoade de acutizarea insuficienței respiratorii cronice, ameliorarea datelor de laborator și imagistice).

În acest sens, la includerea în studiu 70,8% dintre pacienți prezentau cel puțin un episod de pneumopatie acută suprapusă bolii de fond, pentru care au necesitat spitalizare (majoritatea pacienților necesitând internări multiple și prelungite), la sfârșitul perioadei de studiu (după o perioadă de urmărire de minim 6 luni) 81,3% dintre pacienți nemaiprezentând nicio acutizare respiratorie care să necesite spitalizare.

În ceea ce privește calitatea vieții, pentru 25,7% dintre pacienții incluși în studiu impactul tulburărilor respiratorii asociate somnului a fost considerat sever, pentru ca la sfârșitul perioadei acest lucru să se mențină valabil pentru 7,6% dintre pacienți, în contextul complexității bolii de fond și al tratamentului cronic al acesteia.

Prezența la 86,9% dintre pacienții înrolați în studiul nostru a unei tulburări respiratorii asociate somnului se datorează probabilității pretest mari. În lotul studiat, tulburările respiratorii asociate somnului sunt mai frecvente la sexul masculin, observație similară cu cea a studiilor efectuate până în prezent, în special cele care abordează sindromul de apnee obstructivă de somn în populația pediatrică generală. Diferența identificată în studiul nostru comparativ cu datele internaționale este legată de grupa de vârstă afectată preponderent. În acest studiu s-a constatat o prevalență crescută la grupele de vârstă mică, până la 24 de luni, spre deosebire de restul studiilor, care evidențiază o prevalență crescută la preșcolar, școlarul mic, aceste diferențe fiind considerate a fi secundare heterogenității grupelor de pacienți studiați, atât ca vârstă, cât și ca patologie de fond.

Dacă în medicina adultului tulburările respiratorii asociate somnului se asociază într-o proporție covârșitoare cu obezitatea, la copil predomină hipotrofia ponderală, lucru confirmat și în cadrul acestui studiu (50,64% dintre pacienții incluși în studiu prezentând malnutriție protein calorică, 12,5% dintre pacienți fiind supraponderali/obezi. Factorii contributivi la malnutriția protein calorică identificați în cadrul acestui studiu sunt reprezentați, pe lângă boala respiratorie cronică, și de disfagie (care afectează una sau toate fazele deglutiției), identificată în cazul a 28,5% dintre pacienți (preponderent în grupul pacienților diagnosticați cu paralizie cerebrală și al celor cu boli neuromusculare) și de boala de reflux gastro-esofagian, în cazul a 36,8% dintre pacienți. Boala de reflux gastro-esofagian a fost identificată atât în cadrul grupului de pacienți cu paralizie cerebrală și boli neuromusculare, cât și în cazul pacienților cu fibroză chistică sau displazie bronhopulmonară. Deși nu s-a putut stabili o corelație semnificativă statistic, deoarece perioada de monitorizare a fost de 6 luni, interval de timp insuficient pentru recuperarea deficitelor nutriționale profunde, s-a constatat totuși o ameliorare a curbei ponderale (distribuția percentilelor de greutate a avut o mediană de 5, comparativ cu mediana de 3 de la înrolare). Ameliorarea datelor antropometrice nu se datorează doar măsurilor igienodietetice adaptate fiecărui pacient în parte, în funcție de boala de fond și de comorbidități, ci și, într-o proporție semnificativă, corectării disfuncțiilor ventilatorii nocturne și ameliorării nete a funcției respiratorii.

Dintre tulburările respiratorii asociate somnului identificate în cadrul lotului de pacienți studiat, cea mai frecventă este reprezentată de către sindromul de apnee obstructivă de somn (SASO) (58,3%), urmată de sindromul de apnee de somn de tip mixt și central, observații concordante cu cele din literatură, frecvența mai crescută a sindromului de apnee de somn de tip central fiind direct corelată cu patologia de fond a pacienților incluși în lot,

majoritatea asociind afectare neurologică, centrală sau periferică. Dintre cei 84 de pacienți diagnosticați cu SASO, 41 au asociat și sindrom de hipoventilație alveolară nocturnă, acești pacienți prezentând un sindrom overlap, ceea ce a crescut în mod semnificativ dificultățile de tratament. Asocierea dintre hipoxemia nocturnă continuă (sau hipercapnia nocturnă) și hipoxemia intermitentă caracteristică apneilor de somn de tip obstructiv a crescut suplimentar riscul de complicații cardiovasculare și a impus, pentru corecție, măsuri terapeutice mai complexe.

Deși monitorizarea SpO₂ prin pulsoximetrie diurnă a evidențiat valori normale, s-au constatat episoade frecvente de desaturare pe parcursul nopții, hipoxemie nocturnă continuă cu SpO₂<90% mai mult de 5% din timpul total de înregistrare, precum și valori mai mici al SpO₂ medie în raport cu SpO₂ diurn, independente de prezența desaturărilor de scurtă durată, intermitente, în cazul coexistenței și evenimentelor obstructive nocturne. Aceste corelații nu au avut semnificație statistică, sugerând faptul că SpO₂ diurnă cu valori normale nu exclude o tulburare respiratorie asociată somnului, cu hipoxemie nocturnă, fie intermitentă, fie continuă, fie o asociere a acestora, observație care subliniază odată în plus rolul esențial al explorării prezenței tulburărilor respiratorii asociate somnului în cazul pacienților cu probabilitate pretest mare, identificarea precoce a modificărilor nocturne și corectarea lor prevenind dezvoltarea modificărilor diurne, cu prognostic rezervat.

Toți pacienții diagnosticați cu sindrom de apnee obstructivă de somn, cu excepția celor cu hipertrofie adenoamigdaliană la copiii fără alte comorbidități, s-au încadrat în definiția apneei de somn complexe, în care nivelul obstrucției nu este situat doar la nivel adenoidian sau amigdalian. La acești pacienți s-au identificat factori multipli care contribuie la dezvoltarea evenimentelor obstructive nocturne, de la dismorfismul facial, hipotonia musculaturii căilor respiratorii superioare, inflamația secundară bolii de reflux gastro-esofagian și sindromului de aspirație cronică, boala rinosinusală cronică, infiltrarea țesuturilor laterocervicale, clearance mucociliar scăzut, până la scăderea tonusului musculaturii respiratorii. La această categorie de pacienți adenoamigdalectomia nu poate rezolva decât un nivel al obstrucției, tratamentul în formele severe fiind mult mai complex, impunând utilizarea și a suportului ventilator non-invaziv, explicând astfel proporția mare de pacienți cărora li s-a recomandat acest tip de terapie.

Recomandările terapeutice în cazul pacienților incluși în studiu au fost complexe, cuprinzând, dincolo de tratamentul țintit al tulburării respiratorii asociate somnului (pornind de la corticoterapie topică sau inhalatorie și utilizarea de inhibitori de leucotriene până la

indicația de ventilație noninvazivă- VNI cronică la domiciliu) și recomandări privind igiena somnului, alimentația (textură, calorii, modalitatea de administrare), tratamentul medicamentos al comorbidităților, metode de creștere a eficienței efortului de tuse și a clearance-ului mucociliar, recomandări de fizioterapie respiratorie, ergo- și kinetoterapie (raportându-ne la deficitul global), precum și de adenoamigdalectomie, acolo unde a fost cazul, ca și elaborarea unei scheme de vaccinare adaptată bolii de fond (cu particularități în special în cazul prematurilor și pacienților cu amiotrofie spinală, dincolo de recomandările de imunizare recomandate tuturor celorlalți copii incluși în studiu).

Dintre pacienții incluși în studiu, 15 au necesitat inițial VNI instituită într-o decompensare respiratorie acută, cu sevrare ulterioară la VNI nocturnă cronică.

VNI utilizată este de tipul suport presional cu presiune pozitivă (un singur pacient inclus în lotul pacienților cu sindroame genetice necesitând utilizarea modului de ventilație AVAPS –average volume-assured pressure support): BiPAP (bilevel positive airway pressure) în cazul a 15,3% dintre pacienți, BiPAP și oxigenoterapie asociată pentru 17,4%, CPAP (continuous positive airway pressure) în cazul a 8,3% dintre pacienți, CPAP și oxigenoterapie pentru 1,4%, 10,4% dintre pacienți necesitând doar oxigenoterapie, fără suport ventilator.

Evoluția favorabilă a pacienților incluși în studiu (86% dintre aceștia), în ciuda patologiei foarte complexe de fond poate fi apreciată nu numai conform criteriilor enunțate mai sus, cât și pe baza reevaluării poligrafice, pulsoximetriei nocturne, citirii cardului de complianță pentru ventilația non-invazivă, cu IAH rezidual net ameliorat (scădere a mediei de la 10 la 5 evenimente/ora de înregistrare), scăderea indexului de desaturare, ameliorarea SpO₂ medie. Totodată, s-a constatat ameliorarea netă a examenului radiologic (în special a atelectazelor pulmonare) și a parametrilor Astrup.

Evoluția nefavorabilă a unora dintre pacienții incluși în lot poate fi explicată nu numai prin complianța și aderența scăzute, ci și prin tabloul sever al patologiei respiratorii din momentul primei evaluări, 9 dintre pacienți prezentând la înrolarea în studiu disfuncții ventilatorii inclusiv diurne, cu SpO₂ sub 90% în aerul atmosferic și 12 prezentând valori diurne ale SpO₂ cuprinse între 90 și 94% în aerul atmosferic, ceea ce subliniază, odată în plus, importanța evaluării precoce și periodice a pacienților cu patologie cu potențial evolutiv către insuficiență respiratorie cronică.

4.1. Grupul pacienților cu paralizie cerebrală

În lotul studiat, 25 dintre cei 26 de pacienți incluși prezentau diagnosticul de tetrapareză spastică, fiind caracterizați, astfel, prin gradul cel mai complex de afectare topografică, la care se asociază prezența, în cazul a 24 de pacienți (92,3%), a retardului neuropsihmotor sever. În ceea ce privește afectarea funcției motorii, 7,7% dintre pacienți se încadrează în gradul II conform sistemului de clasificare a funcției motorii grosiere, gradul III în 23,1% dintre cazuri, gradul IV pentru 38,5% și gradul V în cazul a 19,2% dintre pacienți. Astfel, grupul studiat se caracterizează prin pacienți cu un tablou sever al afectării neuropsihice și motorii, crescând în mod semnificativ probabilitatea pretest.

Acest lucru este confirmat prin identificarea prezenței tulburărilor respiratorii asociate somnului în cazul a 23 de pacienți (88,4%), valoare mai mare decât cea prezentată în literatură (secundar caracteristicilor lotului studiat). Complexitatea pacienților studiați explică și proporția crescută (57,7%) a recomandării de suport ventilator non-invaziv cronic la domiciliu.

Factorii de risc pentru deteriorarea funcției respiratorii identificați în cadrul acestui studiu sunt concordanți cu datele din literatură, pacienții prezentând următoarele comorbidități: epilepsie (92,3%), disfagie (84,6%), reflux gastro-esofagian (88,5%), cecitate (34,6%), surditate (26,9%), ceea ce explică incidența crescută a disfuncțiilor ventilatorii nocturne în acest lot.

Conform observațiilor lui Reutlinger și colaboratorii, toți pacienții cu paralizie cerebrală și nivel motor IV sau V în Sistemul de Clasificare a Funcției Motorii Grosiere, sau cu semne clinice de obstrucție a căilor aeriene superioare trebuie să beneficieze de un screening poligrafic cardiorespirator nocturn, observații confirmate și de studiul nostru.

Trebuie subliniat odată în plus impactul semnificativ al diagnosticării și tratamentului tulburărilor respiratorii asociate somnului, în lotul studiat, 76,9% dintre aceștia prezentând evoluție favorabilă la sfârșitul perioadei de monitorizare. Dintre tulburările respiratorii asociate somnului identificate în cadrul lotului studiat, sindromul de apnee de somn de tip obstructiv este prezent la 65,4% dintre pacienți, de remarcat fiind faptul că într-o proporție de 61,5% SASO s-a asociat cu sindromul de hipoventilație alveolară, complexitatea afectării funcției respiratorii în cazul acestor pacienți fiind crescută. 84,6% dintre acești pacienți au

prezentat cel puțin o spitalizare pentru decompensarea acută a funcției respiratorii în momentul înrolării în studiu, comparativ cu 30,8% la sfârșitul perioadei de urmărire, proporție semnificativă dacă ne raportăm și la durata spitalizărilor, adeseori prelungite, hospitalismul prelungit adăugând un risc suplimentar în evoluția acestor pacienți.

Evoluția favorabilă sub tratament (indiferent de gradul de complexitate al acestuia, de la corticoterapia topică sau inhalatorie până la suportul ventilator non-invaziv) este reflectată și prin ameliorarea netă a IAH rezidual, indexului de desaturare, SpO₂ medie, parametrilor Astrup și aspectului radiologic (în special în ceea ce privește atelectazele).

Mediana distribuției SpO₂ medie în evoluție a avut valori mai mari la sfârșitul studiului, comparativ cu momentul înrolării, de la 93 [88,92; 95] la 95 [94,67; 95], cu semnificație statistică ($p < 0,01$). Indexul de desaturare în perioada de urmărire a prezentat, de asemenea, o ameliorare, cu semnificație statistică ($p = 0,010$), observându-se mediana la încheierea studiului de 3 [2,67; 4,10], în scădere față de momentul înrolării în studiu, când mediana a fost de 5,55 [3,65; 13,51]. S-a observat ameliorarea, cu semnificație statistică ($p < 0,05$), a IAH (evenimente/oră). Mediana IAH la înrolare a fost de 16,4 [5,98; 30] vs. mediana de la încheierea studiului care a fost 6 [5; 10].

Mecanismul implicat în dezvoltarea apneilor obstructive de somn este multifactorial, ceea ce explică faptul că pacienții se încadrează în categoria celor cu apnee obstructive de somn de tip complex, tratamentul chirurgical (adenoamigdalectomie) nefiind suficient pentru combaterea colapsului căilor respiratorii superioare în timpul somnului, fiind necesară aplicarea unei presiuni pozitive. Factorii menționați cuprind dismorfismul facial (69,2%), hipertrofia adenoidiană (19,2%) și amigdaliană (7,7%), refluxul gastro-esofagian (88,5%), disfagia (84,6%). Malnutriția protein-calorică (percentila de greutate pentru vârstă și sex s-a situat sub 5 pentru 19 dintre pacienți) poate fi considerată un factor agravant al disfuncțiilor ventilatorii (atât nocturne, cât și diurne), determinând scăderea forței contracției musculaturii căilor respiratorii superioare (pentru apneea de somn), și a musculaturii respiratorii (hipoventilație alveolară). Un alt factor contributiv în dezvoltarea tulburărilor respiratorii inițial nocturne, ulterior diurne este reprezentat de cifoscolioză, prezentă la 57,7% pacienți, alături de malformațiile cardiace asociate și medicația anticonvulsivantă. Rezultatul favorabil al corecției tulburărilor respiratorii asociate somnului este reflectat și de impactul asupra calității vieții.

Indicațiile terapeutice au fost adresate atât corecției curbei ponderale, comorbidităților, factorilor de risc, cât și tulburării respiratorii propriu zise (tratament medicamentos pentru 80,8%, chirurgical pentru 15,4%, fiziokinetoterapie și creșterea eficienței tusei, pentru 100%, suport ventilator la domiciliu pentru 57,7% dintre pacienți). În ceea ce privește tipul de suport ventilator recomandat a fost reprezentat preponderent de către BiPAP (fără oxigenoterapie asociată - 19,2%, cu oxigenoterapie asociată - 26,9%), comparativ cu 11,5% pentru CPAP.

Șase pacienți (23%) au prezentat evoluție nefavorabilă, aceștia fiind reprezentați exclusiv de cei aparținând categoriei incomplet complianți sau aderenți la tratament, evoluția nefavorabilă constând în revenirea pentru spitalizare cu acutizări respiratorii, cu evoluție trenantă și prelungirea perioadei de internare, persistența sau accentuarea modificărilor respiratorii nocturne. Patologia de fond complexă și multiplele comorbidități au determinat formarea unui cerc vicios întreținut de limitarea măsurilor terapeutice prin complianța sau aderență scăzute.

4.2. Grupul pacienților cu boli neuromusculare

Studiul a cuprins 19 pacienți cu bolile neuromusculare, cu un spectru larg de afecțiuni predominant genetice, manifestările clinice având drept caracteristică primordială scăderea tonusului muscular, dintre aceștia majoritatea fiind diagnosticați cu amiotrofie spinală tip 2 (6 pacienți, alături de neuronopatii, sindroame miastenice și miopatii. Polimorfismul pacienților incluși în studiu este reflectat și prin faptul că o parte dintre patologii beneficiază de tratament specific (nusinersen, alfa glucozidază, neostigmină sau terapii experimentale aflate în faza de studiu), cu răspuns variabil.

În acest grup, 18 pacienți (94,7%) au fost diagnosticați cu tulburare respiratorie asociată somnului. Sindromul de apnee de somn de tip obstructiv a fost identificat în cazul a 17 (89,5%) pacienți, în timp ce sindromul de hipoventilație alveolară nocturnă în cazul a 12 (63,2%) pacienți, existând, astfel, o categorie de pacienți (11, adică 57,8%) cu o complexitate extrem de ridicată a tulburărilor respiratorii asociate somnului (prin prezența simultană a celor două categorii de evenimente nocturne). Sindromul de apnee de somn sever a fost identificat la 7 (36,8%) pacienți, în timp ce sindromul de hipoventilație alveolară nocturnă sever la 2 (10,5%) pacienți, cu mențiunea faptului că 3 pacienți au prezentat SpO₂ nocturnă mai mică de 90% în aerul atmosferic pentru cel puțin 5% din timpul total de înregistrare. Această asociere reprezintă unul dintre factorii cu semnificație statistică pentru evoluție nefavorabilă, ceea ce

se reflectă în proporția de 47% (influențată în mod semnificativ și de evoluția bolii de fond, cu prognostic rezervat, și de complianța și aderența limitate), evoluția nefavorabilă fiind cuantificată prin spitalizările ulterioare introducerii în studiu pentru o decompensare respiratorie acută, persistența modificărilor radiologice inițiale, ale parametrilor Astrup și poligrafici, cât și impactul semnificativ asupra calității vieții. Lotul mic și polimorf poate explica procentul evoluției nefavorabile.

Nici un pacient nu a fost diagnosticat cu hipertrofie adenoamigdaliană, astfel, mecanismul implicat în dezvoltarea sindromului de apnee obstructivă de somn fiind complex și multifactorial, necesitând totodată măsuri terapeutice mult mai elaborate decât în cazul SASO din populația pediatrică generală. Hipotonia musculară severă reprezintă unul dintre factorii contributivi majori (doar 3 dintre pacienți menținând șezutul independent), la care se asociază prezența dismorfismului facial (31,6%), a disfagiei (57,9%), refluxului gastro-esofagian (52,6%). Prezența disfagiei și a refluxului gastro-esofagian reprezintă factori de risc cu semnificație statistică pentru evoluția nefavorabilă în lotul studiat. Se constată, totodată, prezența tulburărilor de nutriție (73,6% cu greutatea sub percentila, 21% cu greutatea peste percentila 80), cu impactul binecunoscut asupra funcției respiratorii. Hipotonia musculară marcată contribuie proporțional și la dezvoltarea sindromului de hipoventilație alveolară nocturnă, alături de modificările cutiei toracice (47,4%), coexistența bolilor cardiovasculare (36,8%).

Am stabilit indicația de VNI la 13 (68,4%) pacienți cu BNM. Distribuția acestora în funcție de tipul de VNI indicată a fost următoarea: tip BiPAP pentru 9 (47,4%) pacienți și tip BiPAP asociată oxigenoterapiei la 4 (21,1%) pacienți. Oxigenoterapia fără VNI a fost indicată pentru 1 (5,3%) pacient, acesta fiind neeligibil pentru VNI la momentul studiului.

Sub tratamentul inițiat, s-a constatat că proporția pacienților care au necesitat cel puțin o spitalizare pentru decompensare acută a funcției respiratorii a scăzut de la 84,2% la înrolarea în studiu până la 36,8% la sfârșitul perioadei de monitorizare, impactul perceput asupra calității vieții etichetat ca sever inițial pentru 42,1% dintre pacienți a scăzut până la 10,5% la sfârșitul perioadei de monitorizare, normalizarea parametrilor Astrup pentru 84,2% dintre pacienți (de la 78,9%), aspectul radiologic de atelectază (26,3% dintre pacienți inițial) s-a ameliorat (la 15,8%), constatându-se și ameliorarea IAH, indexului de desaturare, a saturației medii în oxigen. Chiar dacă în unele cazuri a persistat acidoza respiratorie cronică hipercapnică, compensată metabolică, valoarea PaCO₂ s-a ameliorat, chiar dacă nu s-a normalizat.

4.3. Grupul pacienților cu fibroză chistică

În cadrul lotului nostru de pacienți cu fibroză chistică, alcătuit din 16 pacienți, 14 (87,5%) au prezentat tulburări respiratorii asociate somnului, dintre care 9 pacienți (56,3%) au fost diagnosticați cu sindrom de apnee de somn (predominant de tip obstructiv- 8 pacienți), în timp ce 13 pacienți (81%) au fost încadrați în sindroamele de hipoventilație și hipoxemie din timpul somnului datorate unor condiții medicale, caracterizate preponderent prin hipoxemie nocturnă (10 pacienți-62,5%), 3 pacienți (18,7%) prezentând și hipercapnie nocturnă. Astfel, 13 dintre cei 14 pacienți diagnosticați cu tulburări respiratorii asociate somnului au prezentat forme complexe, în care hipoventilația alveolară nocturnă/hipoxemia nocturnă s-au asociat cu sindrom de apnee de somn de tip obstructiv, crescând astfel semnificativ riscul apariției complicațiilor hipoxemiei intermitente suprapuse hipoxemiei continue nocturne.

Severitatea sindromului de hipoventilație alveolară nocturnă poate fi corelată cu scorul de severitate Shwachman și Kluczzcki (care include criteriile clinice și radiologice). Astfel, în cadrul clasificării Shwachman și Kluczzcki, 4 pacienți (25%) s-au încadrat în scorul sever de boală, 1 pacient (6%) în scorul moderat, 1 pacient (6%) în scorul intermediar, în timp ce 3 pacienți (18,8%) au fost diagnosticați cu sindrom sever de hipoventilație alveolară nocturnă, existând, astfel, o probabilitate ridicată ca pacienții cu afectare pulmonară severă să prezinte o tulburare respiratorie asociată somnului în forma severă. Totodată, 10 pacienți (62,5%) s-au încadrat într-un scor clinic și radiologic ușor, în timp ce 7 pacienți (43,8%) din lot au fost diagnosticați cu sindrom ușor de hipoventilație alveolară nocturnă, aceste observații relectând ideea că și acei pacienți cu modificări clinice și radiologice mai puțin severe asociază tulburări respiratorii nocturne, chiar dacă în forme ușoare (identificarea acestora conducând la corecția lor precoce și limitarea complicațiilor).

Identificarea tulburărilor respiratorii de somn cu o incidență mai ridicată decât în alte studii se poate datora și caracteristicilor lotului studiat: 7 pacienți (43,7%), fiind homozigoți F508 del(F508/F508), ceea ce reprezintă un factor de risc important pentru evoluția nefavorabilă a fibrozei chistice, lucru reflectat și prin faptul că 8 pacienți (50%) au prezentat colonizare/infecții respiratorii cronice cu *Pseudomonas aeruginosa*, 4 pacienți (25%) prezentând complicații pulmonare în momentul includerii în studiu, în timp ce 4 pacienți (25%) au prezentat complicații digestive. Pacienții din lotul studiat au prezentat un polimorfism al afectării pulmonare, de la asimptomatic clinic până la pacienți care necesită

oxigenoterapie continuă la domiciliu și CVF sub 40% din valoarea prezisă, limitarea principală fiind legată de numărul mic de pacienți incluși în lot.

Deși monitorizarea SpO₂ prin pulsoximetrie diurnă a evidențiat valori de peste 90% în aerul atmosferic (exceptând 2 pacienți oxigenodependenți), prin monitorizarea cardio-respiratorie nocturnă s-au constatat episoade frecvente de desaturare pe parcursul nopții, hipoxemie nocturnă cu SpO₂<90% mai mult de 5% din timpul total de înregistrare, precum și valori mai mici al SpO₂ medie în raport cu SpO₂ diurn, independente de prezența desaturărilor de scurtă durată, intermitente, în cazul coexistenței și evenimentelor obstructive nocturne. Aceste corelații nu au avut semnificație statistică, susținând din nou faptul că SpO₂ diurnă cu valori normale nu exclude o tulburare respiratorie asociată somnului, cu hipoxemie nocturnă, observație care subliniază odată în plus rolul esențial al explorării prezenței tulburărilor respiratorii asociate somnului și în cazul pacienților cu fibroză chistică.

În ceea ce privește caracteristicile pacienților diagnosticați cu SASO, 5 pacienți (31,3%) au prezentat hipertrofie adenoidiană, în majoritatea cazurilor mecanismul evenimentelor obstructive de somn fiind complex, prin prezența următorilor factori de risc: boală de reflux gastro-esofagian (7 pacienți- 43,8%), alergii alimentare și respiratorii (8 pacienți-50%), hipotrofia ponderală (15 pacienți-93% având greutatea situată sub percentila 50 la includerea în studiu), astfel încât soluția terapeutică impusă este complexă.

În ceea ce privește sindromul de hipoventilație/hipoxemie nocturnă, dintre factorii predispozanți, dincolo de valoarea scăzută a VEMS, CVF, FEV1, în lotul nostru au fost identificați: anomalii ale cutiei toracice (4 pacienți-25%), coexistența bolilor cardiovasculare (3 pacienți-18,7%), colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* putând fi considerată atât factor de risc pentru evoluția severă a bolii pulmonare de fond, cât și o consecință a hipoxemiei nocturne secundare tulburărilor respiratorii asociate somnului.

În urma studiilor de somn prin utilizarea poligrafiei cardio-respiratorii nocturne, pacienții au primit indicații de tratament: medicamentos (50%), chirurgical (6%), fiziokinetoterapie respiratorie și modificarea tehnicilor de creștere a eficienței efortului de tuse și a clearance-ului mucociliar, oxigenoterapie nocturnă la domiciliu (18,8%), VNI la domiciliu (7 pacienți-43,8%, dintre care 1 pacient-6% BiPAP, 6 pacienți-37,5% BiPAP și oxigenoterapie).

S-a constatat evoluție favorabilă în cazul a 13 pacienți, constând în ameliorarea clinică, creșterea toleranței la efort, creșterea nivelului activității fizice, ameliorarea hipercapniei și a hipoxemiei nocturne, îmbunătățirea calității vieții, ameliorarea probelor funcționale respiratorii prin creșterea FVC. Utilizarea VNI a prezentat un impact major în cazul adolescenților la care s-a putut efectua.

4.4. Grupul pacienților cu boli pulmonare interstițiale cronice

Raritatea și dificultatea stabilirii diagnosticului pozitiv în cazul bolilor pulmonare cronice interstițiale ale copilăriei se reflectă și în heterogenitatea lotului studiat, alcătuit din 20 de pacienți, dintre care majoritatea (7 pacienți-35%) este reprezentată de către sugari cu displazie bronhopulmonară. Totodată, în lot sunt incluși pacienți cu afectare pulmonară interstițială în cadrul unei boli sistemice, al unei boli metabolice sau al unei reacții de hipersensibilitate (acute sau subacute), secundare unor factori infecțioși sau nespecificate.

Incidența tulburărilor respiratorii asociate somnului în lotul studiat a fost ridicată (18 pacienți-90%), ca urmare a probabilității pretest ridicate. Sindromul de apnee de somn a fost identificat în cazul a 15 pacienți (75%), SASO reprezentând tulburarea respiratorie predominantă (12 pacienți- 60%), cu 3 pacienți (15%) diagnosticați cu SAS mixt. În ceea ce privește sugarii cu displazie bronhopulmonară, toți au prezentat SAS (5 cazuri de tip obstructiv, 2 cazuri de tip mixt), incidența mai mare decât cea întâlnită în literatură fiind datorată probabilității pretest mari. Șapte pacienți (35%) au putut fi încadrați în sindroamele de hipoventilație și hipoxemie din timpul somnului datorate unor condiții medicale, reprezentate preponderent prin hipoxemie nocturnă (6 pacienți), un singur pacient prezentând hipoventilație alveolară nocturnă caracterizată prin hipercapnie și hipoxemie nocturne. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea cazurilor (6 pacienți), sindromul de hipoxemie nocturnă s-a asociat cu sindrom de apnee de somn (pentru 4 pacienți de tip obstructiv și pentru 2 pacienți de tip mixt), astfel încât tulburările de somn identificate au fost complexe, chiar dacă gradul de severitate a fost în general ușor (în cazul a 15-75% dintre pacienți).

Deși monitorizarea SpO₂ prin pulsoximetrie diurnă a evidențiat valori de peste 90% în aerul atmosferic (exceptând un singur pacient), prin monitorizarea cardio-respiratorie nocturnă s-au constatat episoade frecvente de desaturare pe parcursul nopții, hipoxemie nocturnă cu SpO₂<90% mai mult de 5% din timpul total de înregistrare, precum și valori mai mici al SpO₂ medie în raport cu SpO₂ diurn, independente de prezența desaturărilor de scurtă

durată, intermitente, în cazul coexistenței și evenimentelor obstructive nocturne. Dintre pacienții (7) cu displazie bronhopulmonară, 4 au asociat hipoxemie nocturnă, valorile diurne ale SpO₂ fiind normale.

Și în cazul acestor pacienți mecanismul apneilor de tip obstructiv a fost unul complex, fiind de remarcat faptul că un singur pacient a prezentat hipertrofie adenoidiană, hipertrofia amigdaliană nefiind identificată în nici un caz. Ca factori de risc pentru apneea de somn de tip obstructiv au fost identificate alergiile respiratorii (10 pacienți-50%), disfagia (5 pacienți-25%), refluxul gastro-esofagian (5 pacienți-25%), în timp ce sindromul de hipoventilație alveolară/hipoxemie nocturnă este strâns corelat cu modificările structurale pulmonare secundare patologiei de fond, bolile cardiovasculare (4 pacienți-20%) contribuind la apariția modificărilor nocturne. Severitatea hipoventilației alveolare/hipoxemiei nocturne poate fi corelată și cu gradul de afectare a funcției pulmonare (3 dintre pacienți prezentând disfuncție restrictivă severă identificată prin probe funcționale respiratorii, 3 disfuncție restrictivă moderată și 2 ușoară).

Toți pacienții diagnosticați cu o tulburare respiratorie asociată somnului au primit indicații de tratament (de la igiena somnului, recomandări dietetice, medicamentoase-pentru 19 pacienți-95%, chirurgicale-2 pacienți-10%, fizioterapie respiratorie-10 pacienți-75%, până la ventilație non-invazivă: BiPAP fără oxigenoterapie-1 pacient-5%, cu oxigenoterapie asociată-1 pacient-5%, 3 pacienți-15% primind recomandarea de oxigenoterapie nocturnă la domiciliu). În acest lot, complianța și aderența au fost de 100%.

Evoluția sub tratamentul recomandat a fost favorabilă în cazul tuturor pacienților, atât din punct de vedere al spitalizărilor pentru o decompensare respiratorie acută (de la 100% la introducerea în studiu la 5% la sfârșitul perioadei de monitorizare), al impactului asupra calității vieții (de la moderat în 15% dintre cazuri la ușor pentru toate cazurile sau nul), al aspectului radiologic, a gazometriei sangvine (cu normalizare în toate cazurile), cât și al datelor poligrafice: IAH (mediana IAH la înrolare a fost de 7,85 [5,74; 10,00] vs. mediana de la încheierea studiului care a fost 6 [5,67; 9,33]), indexul de desaturare (mediana la încheierea studiului de 3 [3; 4,27], în scădere față de momentul înrolării în studiu, când mediana a fost de 4,6 [2,76; 15,49]), SpO₂ medie (mediana distribuției SpO₂ medie în evoluție a avut valori mai mari la sfârșitul studiului, comparativ cu momentul înrolării, de la 93,5 [91,4; 96,0] la 95 [94; 96,3]). Toți pacienții, inclusiv cei care prezentau SpO₂ medie la înrolare sub 90%, au îmbunătățit valorile prin creșterea la peste 90% în aerul atmosferic.

În lotul nostru nu s-au putut realiza corelații între prezența tulburărilor respiratorii asociate somnului și curba ponderală ca urmare a numărului mic de pacienți și a polimorfismului diagnosticului bolii de fond, dar cel puțin pentru displazia bronhopulmonară este stabilită corelația dintre gradul hipotrofiei ponderale și severitatea desaturărilor nocturne, ca și frecvența tulburărilor respiratorii. Poligrafia cardio-respiratorie nocturnă a demonstrat specificitate și sensibilitate înalte și în cazul acestui lot, pornind de la probabilitatea mare pretest și atenta monitorizare a pacienților.

4.5. Grupul de pacienți cu sindroame genetice

Lotul studiat include 22 de pacienți, cu un polimorfism accentuat în ceea ce privește boala de fond, diagnosticul fiind comun doar în cazul a 3 pacienți cu sindrom Down și a 4 pacienți cu sindrom Prader Willi, fiecare dintre pacienții incluși în lot aparținând unui sindrom genetic care asociază în evoluție tulburări respiratorii nocturne și insuficiență respiratorie cronică, prin mecanisme multiple.

Toți cei 22 de pacienți incluși în acest lot au prezentat o tulburare respiratorie asociată somnului, în mod similar observațiilor din literatură (cea mai crescută incidență din studiul efectuat), de remarcat fiind faptul că, alături de lotul pacienților cu paralizie cerebrală, aici sunt regăsiți cei mai mulți pacienți care au efectuat poligrafie cardio-respiratorie nocturnă după sevrarea de ventilația non-invazivă continuă, instituită de urgență în cadrul tratamentului complex al unei decompensări respiratorii acute, ceea ce subliniază odată în plus rolul esențial al abordării precoce și profilactice al disfuncțiilor ventilatorii în cadrul oricărei patologii cu potențial evolutiv către insuficiența respiratorie cronică, în special în cazul pacienților cunoscuți cu sindroame genetice.

Distribuția pacienților în funcție de percentila de greutate la înrolarea în studiu a fost neuniformă, în lotul studiat regăsindu-se atât pacienți cu hipotrofie ponderală (sub percentila 30 de greutate, 12 pacienți -54%), cât și pacienți paratorfici sau obezi (incluzând și obezitatea morbidă- peste percentila 80 fiind situați 9 pacienți-40%), un singur copil fiind situat între centilele 50-55. Astfel, ambele modificări ponderale patologice, care predispun prin mecanisme diferite la tulburări respiratorii asociate somnului se regăsesc în lotul studiat.

Cea mai frecventă tulburare respiratorie asociată somnului identificată în cazul pacienților studiați este reprezentată de către sindromul de apnee de somn (identificat în cazul tuturor celor 22 de pacienți), predominând sindromul de apnee de somn de tip obstructiv (15

pacienți-68,2%), urmând ca incidență sindromul de apnee de somn de tip central (5 pacienți-22,7%) și sindromul de apnee de somn de tip mixt (2 pacienți-9%), forma severă a sindromului de apnee de somn fiind identificată în cazul a 12 pacienți (54,5%).

Se remarcă identificarea cu o incidență crescută a sindromului de hipoventilație alveolară nocturnă/hipoxemie nocturnă în cazul a 15 pacienți (68,2%), cu forma severă în cazul a 4 pacienți (18,2%). Dintre cei 15 pacienți menționați, unul singur a prezentat exclusiv sindrom de hipoventilație alveolară nocturnă, în cazul tuturor celorlalte 14 pacienți constantându-se asocierea sindromului de hipoventilație alveolară/hipoxemie nocturnă cu o altă tulburare respiratorie. Cel mai frecvent (în cazul a 9 pacienți) s-a constatat asocierea dintre sindromul de apnee obstructivă de somn (reprezentând 64% din sindroamele overlap din acest lot), celelalte cazuri fiind reprezentate de către 2 pacienți cu sindrom de apnee de somn de tip mixt și 2 pacienți cu sindrom de apnee de somn de tip central care au asociat și sindrom de hipoventilație alveolară/hipoxemie nocturnă.

În ceea ce privește sindromul de apnee de somn de tip obstructiv, poate fi considerat de tip complex în cazul tuturor pacienților. Deși 9 dintre pacienți au prezentat hipertrofie adenoamigdaliană (cel mai frecvent, în cazul a 6 pacienți -27% dintre toți pacienții, cu scor Mallampati 3), se remarcă asocierea și a altor factori care cresc complexitatea obstrucției nocturne a căilor respiratorii, cura chirurgicală a unui singur factor (adenoamigdalectomia) neputând rezolva complet apneea obstructivă de somn. Se remarcă prezența în cazul tuturor pacienților a dismorfismului facial, la care se asociază și prezența disfagiei (5 pacienți-22%), bolii de reflux gastro-esofagian (5 pacienți-22%), ambele tulburări digestive având impact nu numai asupra calibrului căilor respiratorii superioare (prin inflamație cronică), cât și asupra funcției pulmonare (prin sindroame de aspirație cronică, accentuate nocturn). Ca factori de risc suplimentari au fost identificate: alergiile respiratorii (6 pacienți-28%) și epilepsia (5 pacienți-23%). Totodată, se constată și prezența cecității (2 pacienți-9%), dar cu incidență scăzută, neputându-se realiza corelații semnificative statistic între severitatea tulburărilor respiratorii asociate somnului și perturbările ritmului circadian.

Ca factori agravanți ai hipoventilației alveolare nocturne/hipoxemiei nocturne au fost identificate anomaliiile cutiei toracice (3 pacienți-14%) și a malformațiilor cardiace congenitale (10 pacienți-46%).

Tratamentul recomandat a fost complex, de la cel dietetic, fie în sensul recuperării malnutriției protein-calorice, fie în cel al corectării obezității și al adaptării la tulburările de

degluțiție și la refluxul gastro-esofagian, la adenoamigdalectomie (pentru 8 pacienți-36%), fizioterapie respiratorie, ergo și kinetoterapie (adresate tulburării globale) și metode de creștere a eficienței tusei și a clearance-lui mucociliar (acolo unde a fost cazul), la recomandări medicale (15 pacienți-68%: corticoterapie topică sau inhalatorie, antagoniști de leucotriene, tratamentul MCC asociate, al bolii de reflux gastro-esofagian), până la recomandarea foarte complexă de suport ventilator cu presiune pozitivă în cazul a 15 dintre pacienți (68%), reprezentat de BiPAP (5 pacienți-23% fără oxigenoterapie, 3 pacienți-14% cu oxigenoterapie asociată), CPAP (6 pacienți-27% fără oxigenoterapie, 1 pacient-4% cu oxigenoterapie asociată), un singur pacient având recomandarea doar de oxigenoterapie nocturnă la domiciliu (nefiind eligibil la momentul recomandării pentru ventilația non-invazivă).

Sub tratamentul recomandat evoluția a fost favorabilă în cazul a 72% dintre pacienți din punct de vedere al parametrilor urmăriți pe parcursul monitorizării: din punct de vedere al spitalizărilor pentru o decompensare acută a funcției respiratorii, s-a constatat o scădere de la 10 pacienți (45,5% inițial) la 2 pacienți (9% la sfârșitul perioadei de urmărire), al impactului tulburărilor respiratorii asociate somnului asupra calității vieții (sever pentru 13 pacienți-59% inițial, pentru 3 pacienți-14% la final), al parametrilor Astrup (la includerea în studiu 6 pacienți -72,7% prezentau acidoză respiratorie cronică hipercapnică, compensată metabolic, dintre care prezentau hipercapnie și diurnă, la finalul monitorizării doar 2 pacienți mai prezentau modificările de gazometrie sangvină, astfel încât 91% dintre pacienți prezentau parametri Astrup normalizați). Totodată, s-a constatat și o ameliorare semnificativă a datelor obținute din monitorizarea poligrafică sau prin intermediul cardurilor de complianță.

Evoluția nefavorabilă din punct de vedere al criteriilor enunțate mai sus s-a constatat în cazul a 6 pacienți (27%), necomplianți la tratamentul recomandat, și a constatat în persistența sau accentuarea tulburărilor respiratorii pe parcursul somnului, atât anamnestic, prin relatarea de către familie, cât și obiectiv evidențiate prin reevaluare cardio-respiratorie nocturnă, a modificărilor gazelor sangvine și a imaginilor radiologice.

4.6. Grupul pacienților cu hipertrofie adenoamigdaliană, fără alte comorbidități

În acest lot au fost incluși 15 pacienți cu suspiciune de sindrom de apnee de somn de tip obstructiv, acesta reprezentând motivul prezentării în clinica noastră. S-a constatat predominanța sexului masculin (80% dintre pacienți), grupa de vârstă predominant afectată fiind cea de școlar mic.

Percentila de greutate pentru vârstă și sex s-a situat peste 50 la 11 dintre pacienți (73%), 9 dintre aceștia fiind situați peste percentila de greutate 75, cu 7 (47%) depășind percentila 90. Sub percentila de greutate 50 au fost încadrați 4 copii (26%).

Dintre pacienții incluși în studiu, 14 (93,3%) au prezentat tulburări respiratorii asociate somnului, incidența crescută fiind datorată probabilității pretest mari. Au prezentat sindrom de apnee de somn, atât obstructiv (în 13 – 86,7% cazuri), cât și mixt (la 1-6,7% pacient). Nu s-a decelat sindrom de apnee de somn de tip central în acest lot. Sindromul de hipoventilație alveolară a fost asociat în 3 cazuri (20%), la pacienți cu SASO și obezitate, în cadrul sindromului de obezitate-hipoventilație alveolară (cu grad moderat într-un caz, sever în două cazuri).

Mecanismul SASO este preponderent legat de hipertrofia adenoamigdaliană (11 pacienți-73%), amigdaliană (11 pacienți-73%), la care s-au asociat ca factori de risc suplimentari alergiile (33% dintre cazuri) și obezitatea. În ceea ce privește hipertrofia amigdaliană, s-a constatat predominant un scor Mallampati III (33%). Din punct de vedere al severității, s-a constatat predominanța SASO sever (pentru 8 pacienți-54%), explicându-se astfel sensibilitatea și specificitatea mari ale poligrafiei cardio-respiratorii nocturne. S-a putut stabili o corelație, regăsită în toate studiile, dintre gradul hipertrofiei amigdalienă și severitatea SASO.

Pacienții incluși în studiu au primit recomandări de tratament medicamentoase - 13 (86,7%) pacienți (incluzând corticoterapie topică, antagoniști de leucotriene), chirurgicale (adenoamigdalectomie) - 7 (46,7%) pacienți, dar și de suport presional- 4 (26,7%) pacienți. CPAP simplu a fost necesar în 3 cazuri, iar un pacient a necesitat CPAP asociat cu oxigenoterapie. Complanța și aderența nu au constituit impedimente în acest lot.

Sub tratamentul recomandat, evoluția pacienților a fost favorabilă din punct de vedere al criteriilor utilizate pentru monitorizare: dacă la introducerea în studiu 40% dintre pacienți au prezentat cel puțin o acutizare respiratorie care să necesite spitalizare, la finalul perioadei

de monitorizare nici un pacient nu a mai necesitat spitalizare. S-a constatat, totodată, normalizarea aspectului radiologic (în cazul celor doi pacienți cu modificări) și a parametrilor Astrup. S-a remarcat ameliorarea, semnificativ statistic ($p < 0,01$), a Scalei Pediatriche Epworth, mediana la finalul studiului fiind 7 [5; 8], față de momentul înrolării, când mediana a fost 12 [7,7; 14,3]. S-a observat, de asemenea, o îmbunătățire importantă, cu semnificație statistică ($p < 0,03$) a scorului OSA-18 pentru evaluarea impactului tulburărilor respiratorii nocturne asupra calității vieții, în perioada de urmărire. S-a constatat creșterea procentului de pacienți la care impactul asupra calității vieții a fost ușor, de la 20% (3 pacienți) la 66,7% (10 pacienți), în timp ce procentul de pacienți la care scorul OSA-18 a demonstrat un impact sever a scăzut de la 40% (6 pacienți) la 20% (2 pacienți). Parametrii evaluați prin poligrafie cardio-respiratorie nocturnă au prezentat, de asemenea, evoluție favorabilă.

O mențiune specială cu privire la doi dintre pacienții incluși în studiu constă în tabloul clasic, rar întâlnit în medicina zilelor noastre, de tipul sindromului Pickwick (SASO secundar hipertrofiei adenoamigdaline, obezitate-hipoventilație alveolară, hipertensiune pulmonară, hipertensiune arterială, somnolență diurnă excesivă, tulburări de ventilație, acidoză respiratorie cronică hipercapnică), cu consecințe dramatice, nu numai metabolice și cardiovasculare, ci și cu impact asupra calității vieții și inserției sociale (prin abandon școlar). Astfel, sindromul de apnee obstructivă de somn nu trebuie neglijat sau ignorat nici în cazul copiilor fără comorbidități, complicațiile putând fi redutabile. Poligrafia cardio-respiratorie nocturnă s-a dovedit un instrument util și fezabil în diagnosticul acestei tulburări respiratorii asociate somnului.

4.7. Grupul de pacienți cu malformații cardiace congenitale

Există puține studii în literatură cu privire la prezența tulburărilor respiratorii asociate somnului în cazul pacienților de vârstă pediatrică, diagnosticați cu MCC, chiar dacă, în ceea ce privește medicina adultului, s-au stabilit corelații clare între insuficiența cardiacă și tulburările respiratorii asociate somnului.

Lotul studiat a inclus 11 pacienți, cu predominanța sexului feminin (63%), majoritatea cu malnutriție protein-calorică (percentila de greutate pentru vârstă și sex s-a situat sub 25, cu mediana la 1 [1; 1]), gradul hipotrofiei ponderale putând fi considerat un marker indirect al severității afecțiunii cardiace de fond. Pacienții au prezentat un polimorfism accentuat al tipului de afectare cardiacă, de remarcat fiind faptul că, în ciuda acestui polimorfism, tulburările

respiratorii asociate somnului au fost identificate în 100% dintre cazuri. Sindromul de apnee de somn a fost identificat în 10 cazuri (90%), în timp ce sindromul de hipoventilație alveolară/hipoxemie nocturnă secundar unei condiții medicale a fost identificat în 9 cazuri (81%), astfel încât ne reîntâlnim cu tabloul unei afectări respiratorii nocturne complexe (asociind două tipuri de disfuncții ventilatorii) survenite la pacienți a căror patologie de fond este grevată de morbiditate și mortalitate ridicate, implicând abordare multidisciplinară. Incidența crescută a tulburărilor respiratorii asociate somnului identificate în cadrul lotului se datorează probabilității pretest mari, care a dus la o sensibilitate și specificitate înalte ale poligrafiei cardiorespiratorii nocturne.

În ceea ce privește tipul de sindrom de apnee, similar studiilor existente, proporția cea mai importantă a fost identificată în cazurile de apnee de somn de tip central (27%) sau mixt (54,5%), cu grade variate de severitate (ușor-36,4%, moderat-18,2%, sever-36,4%).

Ca factori de risc pentru apneea de somn, au fost identificați dismorfismul facial (27%), disfagia (9%), refluxul gastro-esofagian (27%), hipertrofia adenoidiană (9%), alergii respiratorii (18%), mecanismul de tip central fiind secundar patologiei cardiace de fond în sine. În ceea ce privește sindromul de hipoventilație alveolară, factorul de agravare identificat a fost reprezentat de anomalii de perete toracic (27%).

Hipertrofia adeno-amigdaliană nu a constituit o caracteristică a acestui grup, un singur pacient prezentând hipertrofie adenoidiană. Deși SpO₂ a înregistrat valori normale în cazul a 10 pacienți, poligrafia cardio-respiratorie nocturnă a evidențiat hipoxemie nocturnă în 9 cazuri, ceea ce susține utilitatea acestei investigații și în cazul pacienților cu MCC.

Pacienții au primit recomandări de tratament medicamentos (continuarea și, în unele cazuri, intensificarea tratamentului de fond), chirurgical, fizioterapie respiratorie, ventilație non-invazivă, oxigenoterapie. Am stabilit indicația de ventilație non-invazivă la 5 (45,5%) pacienți cu MCC, aceasta putând fi efectuată în cazul a 3 pacienți, cu aderență și complianță bune. Un pacient a prezentat indicație de VNI-BiPAP, 4 pacienții au necesitat VNI-BiPAP în asociere cu oxigenoterapie, iar în cazul a 4 pacienți, s-a asociat la tratamentul bolii de fond oxigenoterapia nocturnă simplă, poligrafia cardiorespiratorie nocturnă evidențiind hipoxemie importantă, deși SpO₂ diurn se menținea la valori normale. În cazul a doi pacienți, VNI s-a utilizat pentru SDRA în cadrul unor pneumopatii acute interstițiale, determinate de boli virale, ulterior, fiind menținută în mod cronic, cu indicație până la ameliorarea afecțiunii cardiace.

Evoluția, în special în cazurile pacienților care au beneficiat de suport ventilator a fost favorabilă, atât din punct de vedere al decompensărilor respiratorii acute, al aspectului radiologic și parametrilor Astrup, cât și din punct de vedere al datelor de monitorizare poligrafică.

Este necesară lărgirea studiilor tulburărilor respiratorii asociate somnului în cazul pacienților pediatrici diagnosticați cu MCC, putându-se, astfel, diagnostica precoce și trata la momentul oportun disfuncții ventilatorii care pot agrava semnificativ o patologie complexă, cu speranță de viață limitată în multe cazuri.

4.8. Grupul pacienților cu afecțiuni neclasificate în alt lot

În acest lot au fost incluși preponderent pacienți (cu două excepții) diagnosticați cu SDRA de etiologii multiple (virală, sepsis, chimioterapie, înec prin imersie în apă dulce), care au necesitat protezare respiratorie și suport ventilator prelungit, în încercarea de a investiga posibilul impact al ventilației mecanice prelungite asupra funcției respiratorii nocturne. În studiul realizat, nu s-a putut stabili o corelație în acest sens. În ceea ce privește ceilalți pacienți incluși în studiu, poligrafia cardio-respiratorie a ajutat la stabilirea indicației operatorii (malformație Arnold Chiari).

5. Limitele studiului

În studiu, am inclus pacienți cu probabilitate pretest mare de a prezenta tuburări respiratorii asociate somnului, lotul întreg caracterizându-se prin heterogenitate importantă, fiecăruia dintre subgrupuri aparținând un număr mic de pacienți, aceasta constituind una dintre limitele studiului.

Am efectuat poligrafia cardio-respiratorie în spital, sub supraveghere medicală, obținând astfel o estimare corectă a timpului efectiv de somn, singura limitare în validarea evenimentelor nocturne fiind legată de hipopneile care determină microtrezire, fără desaturare, microtrezirea reprezentând un eveniment care poate fi pus în evidență pe criterii electroencefalografice, aparținând, deci, polisomnografiei (pe viitor putând corecta această limitare prin asocierea actigrafiei).

O altă limitare este reprezentată de absența asocierii la acest dispozitiv a celor considerate surrogate ale evaluării presiunii arteriale a CO₂, adică a dispozitivelor de măsurare a CO₂ în aerul expirat sau transcutanat. În absența acestora, am utilizat presiunea parțială a CO₂ din sângele capilar (metodă acceptată în principal la sugar, abordarea arterială fiind totuși extrem de complexă și invazivă la toate grupele de vârstă pediatrică), evaluată atât diurn, cât și la trezire.

6. Originalitatea și aplicabilitatea studiului

Polisomnografia reprezintă standardul de aur în investigarea tulburărilor respiratorii din timpul somnului. Totuși aceasta prezintă limitări importante legate de accesibilitate, cost și dificultăți tehnice, mai ales raportate la lotul de pacienți studiat, care în multe cazuri prezintă complianță redusă (atât prin limitările legate de vârstă, de impactul global al bolii cronice, care modifică raportarea la actul medical, cât și de modificările neurocognitive și comportamentale adeseori incluse în tabloul bolii). Astfel, poligrafia cardio-respiratorie (ventilatorie) nocturnă reprezintă o opțiune fezabilă în diagnosticarea tulburărilor respiratorii din timpul somnului în cazul pacienților cu suspiciune clinică înaltă.

Studiul de față a constat în evaluarea complexă a pacienților cu boli respiratorii cronice, adresându-se unei palete largi de patologii, evaluarea inițială fiind urmată de o perioadă de monitorizare a evoluției și de reevaluare de cel puțin 6 luni.

Pacienții incluși în studiu reprezintă grupele mari de boli respiratorii cronice din populația pediatrică, excepția fiind reprezentată de către astmul bronșic, asocierea acestuia cu tulburările respiratorii asociate somnului constituind obiectul unui studiu ulterior, ca și asocierea dintre insuficiența renală cronică în stadiu dialitic și tulburările respiratorii nocturne.

Pacienții au prezentat un nivel înalt de complexitate a patologiei de fond, evaluarea adresându-se nu doar posibilei tulburări respiratorii asociate somnului și etiologiei acesteia, ci și factorilor de risc și comorbidităților, abordarea fiind multidisciplinară (și în cazurile în care pacientul avea un alt medic curant, recomandările au fost discutate împreună cu acesta).

Tratamentul recomandat s-a adresat gradelor diferite de complexitate ale tulburării respiratorii asociate somnului diagnosticate, cuprinzând de la măsuri simple, de igienă a somnului și corectare a curbei ponderale, până la cele foarte complexe de ventilație non-invazivă nocturnă la domiciliu. Indicația de suport ventilator cronic la domiciliu a fost discutată cu familia pacientului, prezentându-se în mod imparțial și etic riscurile și beneficiile, limitele și așteptările de la acest tip de terapie, dificultățile tehnice care pot surveni, oferindu-se, în același timp, toate tipurile de sprijin necesare (psihologic, financiar), inclusiv monitorizarea evoluției și complianței la ventilație.

Ca direcții de viitor, asocierea monitorizării nocturne continue a PaCO₂ va duce la o mai bună apreciere a sindromului de hipovenilație alveolară nocturnă. În cazurile în care poligrafia cardio-respiratorie nocturnă este considerată insuficientă, polisomnografia rămâne standardul de aur pentru evaluarea tulburărilor respiratorii asociate somnului.

7. Concluzii și contribuții personale

1. Având în vedere impactul semnificativ al disfuncțiilor ventilatorii nocturne asupra dezvoltării somatice, achizițiilor neuro-psiho-motorii, morbidității, mortalității și calității vieții pacienților pediatrici cu afectare pulmonară cronică primară sau secundară altor patologii, identificarea tulburărilor respiratorii asociate somnului ar trebui să facă parte din evaluarea anuală, de rutină a acestor pacienți.
2. Studiile de somn își demonstrează utilitatea nu doar în diagnosticarea tulburărilor respiratorii asociate somnului, devenite manifeste clinic, ci și în abordarea activă și precoce a disfuncțiilor ventilatorii nocturne din bolile respiratorii cronice pediatrice.
3. Diagnosticul precoce al tulburărilor respiratorii nocturne, tratamentul instituit la momentul oportun pot preveni apariția modificărilor diurne ale funcției respiratorii, ducând totodată la creșterea calității vieții, atât a pacientului, cât și a familiei din care acesta provine, observație cu semnificație statistică în studiul de față.
4. Totodată, diagnosticul și tratamentul precoce al disfuncțiilor ventilatorii nocturne în cazul pacienților pediatrici cu afectare pulmonară cronică primară sau secundară conduce și la scăderea semnificativă a numărului de spitalizări ca urmare a unei decompensări respiratorii acute a patologiei de fond, observație pusă în evidență, cu semnificație statistică, în studiul de față.
5. În cazul pacienților cu patologie de fond complexă și cu multiple comorbidități asociate, ne aflăm în general în fața unui tablou complicat al tulburărilor respiratorii asociate somnului, care cuprinde o asociere a SASO (cel mai adesea de tip complex) la sindromul de hipoventilație alveolară/hipoxemie nocturnă secundar unei condiții medicale, impunând măsuri terapeutice care includ și VNI cronică la domiciliu.
6. Asocierea cifoscoliozei, disfagiei, bolii de reflux gastro-esofagian reprezintă factori de risc importanți, dovediți ca având semnificație statistică în studiul de

față, pentru evoluția nefavorabilă a tulburării respiratorii asociate somnului, pentru toate patologiile incluse în lotul studiat.

7. Este nevoie de explorarea sistematică a funcției respiratorii, atât diurne, cât și nocturne a pacienților cu boli pulmonare cronice, chiar și în absența unui tratament specific, VNI reprezentând o opțiune terapeutică eficientă.
8. Indiferent de patologia de fond, SpO₂ diurnă cu valori normale nu exclude o tulburare respiratorie asociată somnului, cu hipoxemie nocturnă, observație care subliniază rolul esențial al explorării prezenței tulburărilor respiratorii asociate somnului în cazul pacienților afectare pulmonară cronică, identificarea precoce a modificărilor nocturne și corectarea lor prevenind dezvoltarea modificărilor diurne, cu prognostic rezervat.
9. Toți pacienții incluși în studiu au primit recomandări de tratament adaptat severității tulburării respiratorii asociate somnului și comorbidităților (de la modificarea alimentației și modalității de administrare, la corticoterapie topică sau inhalatorie, tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian, creșterea eficienței efortului de tuse, continuarea tratamentului de fond acolo unde există și al patologiei cardiace asociate, precum și VNI nocturnă cronică la domiciliu).
10. În ceea ce privește tulburările respiratorii asociate somnului în cazul pacienților cu afectare neurologică, simptomatologia este atribuită adeseori comorbidităților și afecțiunii de fond, fiind adesea subdiagnosticate, fiind necesar, astfel, un indice înalt de suspiciune pentru această patologie cu complicații redutabile, dar corectabilă diagnosticată la momentul oportun.
11. Se impun investigații de somn și în cazul prematurilor cu displazie bronhopulmonară și falimentul creșterii, ca și în scopul evaluării necesarului de oxigen la domiciliu (fiind bine cunoscut faptul că pulsoximetria intermitentă sau cea continuă diurnă supraevaluează rezerva pulmonară).
12. Explorarea tulburărilor respiratorii asociate somnului în cazul pacienților cu malformații cardiace congenitale reprezintă un pas important în diagnosticarea

precoce și tratamentul unor factori agravanți ai patologiei cardiace (riscul cardiovascular indus de hipoxemia intermitentă).

13. Ca direcții suplimentare de cercetare, ca urmare a relației dintre hipoxemia nocturnă și metabolismul glucidic, identificarea tulburărilor respiratorii din timpul somnului în cazul pacienților cu fibroză chistică justifică explorarea complexă a metabolismului glucidic al acestora și invers. Asocierea tulburărilor respiratorii din timpul somnului tabloului complex al fibrozei chistice, poate constitui un marker precoce al disfuncțiilor metabolismului glucidic, fiind necesare studii suplimentare în acest sens.
14. Este necesară elaborarea unor protocoale pentru evaluarea complexă a pacienților cu afecțiuni cronice, incluzând studii de somn înaintea unor proceduri terapeutice specifice patologiei de fond (pre-operator, pre-transplat, terapii biologice).
15. Poligrafia cardio-respiratorie nocturnă prezintă, după cum este demonstrat și în studiul de față sensibilitate și specificitate ridicate, în condițiile efectuării în spital, sub supraveghere medicală și a unei probabilități pretest mari. În cazurile în care se menține suspiciunea unei tulburări respiratorii asociate somnului, neconfirmate poligrafic, este necesară îndrumarea pacientului către efectuarea de polisomnografie.

Bibliografie selectivă

1. Hedlin G., Eber E., Aurora P., Calrsen K.C., Pediatric respiratory disease: past, present and future, *European Respiratory Journal*, Vol. 36, pag. 225-228, 2010
2. Ersu R., Sleep in children with chronic lung disease, *European Respiratory and Pulmonary Disease*, Vol. 3, pag. 21, 2017
3. MacLean J.E., Fitzgerald D.A. et al, Sleep-disordered Breathing in Children, *American Journal of respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 164, pag. 16–30, 2001
4. Douglas C.J., Flaherty R.K., Control of ventilation, uptodate, iunie 2019, accesibil la <https://www.uptodate.com/contents/control-of-ventilation#topicContent>

Lista lucrărilor științifice

1. Daniela Gabriela Safta, Anca Orzan, **Nicoleta Popescu**, Doinița Sfrijan, Mihaela Bălgrădean, “Tromboza de venă jugulară internă – etiologii rare”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2014 (poster la conferință)
https://view.publitas.com/amph/cnped_2014/page/15
2. Mădălina Rotaru, Adriana Raicu, Doinița Sfrijan, **Nicoleta Popescu**, Mihaela Bălgrădean, “Insuficiența respiratorie acută – cauze rare”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2014 (poster la conferință)
https://view.publitas.com/amph/cnped_2014/page/16
3. Mihaela Bălgrădean, Marcela Ionescu, Ioana Mihalache, Cătălin Cîrstoveanu, **Nicoleta Popescu**, Aurelia Moraru, Anca Orzan, Simona Găbrean, Cristina Artene, Maria Guțu, Mihaela Paca, “Prevalența disfuncțiilor respiratorii severe, interrelația dintre rinichi și plămâni în infecțiile sistemice la copil – studiu clinic 2008-2013”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2014 (poster la conferință)
https://view.publitas.com/amph/cnped_2014/page/16
4. Mihaela Paca, **Nicoleta Popescu**, Marcela Ionescu, Marcel Oancea, Lorena Vatră, Anna Kadar, Diana Stănescu, Veronica Marcu, Mihaela Bălgrădean, “Particularități evolutive ale pneumoniei de aspirație în cazul a doi copii cu disfuncție neurologică”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2015 (poster la conferință)
https://view.publitas.com/amph/cnped_2015/page/20
5. Maria Guțu, Marcela Ionescu, **Nicoleta Popescu**, Adrian Stanciu, Mihaela Bălgrădean, “Cauză rară de edem cerebral acut recurent”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2015 (poster la conferință)
https://view.publitas.com/amph/cnped_2015/page/24
6. Ioana Corneanu, Georgiana Bălan, **Nicoleta Popescu**, Marcela Ionescu, Mihaela Bălgrădean, “Particularități evolutive într-un caz de sindrom Stevens-Johnson la copil”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2016 (poster la conferință)

https://view.publitas.com/amph/cnped_2016/page/22

7. Ioana Diaconu, Cristina Artene, Lavinia Marin, **Nicoleta Popescu**, Marcela Ionescu, Mihaela Bălgrădean, “Dificultăți de diagnostic într-un caz de eritem nodos la copil”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2016 (poster la conferință)
https://view.publitas.com/amph/cnped_2016/page/22
8. Georgiana Bălan, Ioana Corneanu, Marcela Ionescu, Adrian Stanciu, **Nicoleta Popescu**, Mihaela Bălgrădean, “Dificultăți de diagnostic într-un caz de anemie megaloblastică”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2016 (poster la conferință)
https://view.publitas.com/amph/cnped_2016/page/20
9. Lavinia Marin, Georgiana Bălan, Ioana Corneanu, Marcela Ionescu, Mihaela Axente, **Nicoleta Popescu**, Mihaela Bălgrădean, “Particularități clinice și electrofiziologice într-un caz atipic de poliradiculonevrită postinfecțioasă”, Conferința Națională de Pediatrie, București, 2017 (comunicare orală la conferință)
<https://view.publitas.com/amph/program-cn-pediatrie-2017/page/10>
10. Lavinia Marin, Georgiana Mihaela Bălan, Ioana Andreea Corneanu, Mădălina Laura Boitaș, Iulia Necula, Marcela Daniela Ionescu, Andrei Borangiu, **Nicoleta Aurelia Popescu**, “Severe bronchopulmonary suppuration following late diagnosis of foreign body aspiration – pediatric case report”, 8th Europaediatrics Congress, București, 2017 (poster la congres)
https://adc.bmj.com/content/102/Suppl_2/A84.2
11. Georgiana Mihaela Bălan, Lavinia Marin, Ioana Andreea Corneanu, Mădălina Laura Boitaș, Iulia Necula, Veronica Marcu, Lorena Vatră, Marcel Oancea, Marcela Daniela Ionescu, **Nicoleta Popescu**, “Interstitial lung disease - a rare cause of chronic respiratory failure in infants”, 8th Europaediatrics Congress, București, 2017 (poster la congres)
https://adc.bmj.com/content/102/Suppl_2/A85.2

12. Mădălina Grigore, Mălina Alexe, Alexandru Sabo, Marcel Oancea, Lorena Vatră, Diana Stănescu, Veronica Marcu, Marcela Ionescu, **Nicoleta Popescu**, Mihaela Bălgrădean, “Particularități de diagnostic și tratament într-un caz de Sindrom Job”, Conferința Imunopedia, „Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului Alessandrescu Rusescu”, București, 2018, (comunicare orală la conferință)
<http://www.imunopedia.ro/resurse/programe/program%20Conferinta%20Imunopedia%202018.pdf>
13. Marcela Daniela Ionescu, **Nicoleta Popescu**, Georgiana Bălan, Veronica Marcu, Augustina Enculescu, Lorena Vatră, Marcel Oancea, Mihaela Bălgrădean, „Evolutionary particularities in case of severe pneumonia in children – a Case Report”, *Maedica – a Journal of Clinical Medicine* , 13(1): 2-6, București, 2018 (articol in revista)
<https://www.maedica.ro/central-sleep-apnea-a-rare-cause-for-acute-respiratory-insufficiency-in-children-case-report/>
14. **Nicoleta Aurelia Popescu**, Marcela Daniela Ionescu, Georgiana Bălan, Simina Vișan, Eliza Cintează, Diana Stănescu, Ionuț Gobej, Mihaela Bălgrădean, “Central sleep apnea – a rare cause for acute respiratory insufficiency in children - Case report”, *Maedica – a Journal of Clinical Medicine* , 13(1): 66-70, București, 2018 (articol in revista)
[https://www.maedica.ro/articles/2018/1/2018_13\(16\)_No1_pg66-70.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2018/1/2018_13(16)_No1_pg66-70.pdf)
15. Lavinia Marin, Georgiana Bălan, Teodora Tomoiu, Oana Marchidan, Marcel Oancea, Marcela Ionescu, **Nicoleta Popescu**, Mihaela Bălgrădean, “Particularități evolutive ale pneumoniei postrujeolă la un pacient cu boala Niemann Pick tip B”, Congresul Național de Pediatrie, Cluj Napoca, 2019 (poster la congres)
<https://pediatrie.usmf.md/ro/avize/ai-xiv-lea-congres-national-de-pediatrie-prezent-si-viitor-pediatria-practica>
16. Lavinia Marin, Delia Stanisor, Marcela Ionescu, **Nicoleta Popescu**, Mihaela Bălgrădean, “Provocari si particularitati in diagnosticul si tratamentul

imunodeficientei combinate severe in cazul unui pacient cu sindrom Down”, Conferința Imunopedia, „Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului Alessandrescu Rusescu”, București, 2019, (comunicare orală la conferință)
<file:///C:/Users/pedg/OneDrive/Desktop/program%20Imunopedia%202019.pdf>

17. **Nicoleta Aurelia Popescu**, Dana Manea, Georgiana Căpitănescu, Eliza Cintează, Marcela Daniela Ionescu, Mihaela Bălgrădean, “Respiratory failure in a rare case of juvenile dermatomyositis – systemic scleroderma overlap syndrome”, *Maedica – a Journal of Clinical Medicine*, 15(3): 394-400, București, 2020 (articol în revistă)
[https://www.maedica.ro/articles/2020/3/2020_15\(18\)_No3_pg394-400.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2020/3/2020_15(18)_No3_pg394-400.pdf)