МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-р Огнян Митков Младенов

Д И С Е Р Т А Ц И Я

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

по научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

на тема

ДИНАМИКА В СЪСТОЯНИЕТО НА РЕТИНАТА ПРИ НЕДОНОСЕНИТЕ ДЕЦА

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ: ПРОФ. Д-Р ИВА ПЕТКОВА, ДМ
ДОЦ. Д-Р ВИОЛЕТА ЧЕРНОДРИНСКА, ДМ

София, 2016 г.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БИО – бинокуларна индиректна офталмоскопия

БПД – бронхо-пулмонална дисплазия

ГВ – гестационна възраст

ГС – гестационна седмица

ДЗН – диск на зрителния нерв

ДОО – Детско очно отделение

ИЗ – история на заболяването

ЕРФП – екстраретинални фиброваскуларни пролиферации

ИАИ – интраамниотична инфекция

ИВК – интравентрикуларен кръвоизлив

Инв. АВ – инвазивна апаратна вентилация

ИПА – интрапартална асфиксия

ИУХ – интраутеринна хипотрофия

ЛИО – лазерен индиректен офталмоскоп

МФИ – майчино-фетална инфекция

Неинв. АВ - неинвазивна апаратна вентилация

НЕК – некротизиращ ентероколит

ОСТ – оптична кохерентна томография

ПАК – персистиращ артериален канал

ПВН – пер виас натуралис (нормален механизъм на раждане)

ω-3 ПНМК - омега-3 полиненаситени мастни киселини

РААС – ренин – ангиотензин – алдостеронова система

РДС – респираторен дистрес синдром

РН – ретинопатия на недоносените

РПЕ – ретинен пигментен епител

РФ – ретролентална фиброплазия

СЕК – субепендимен кръвоизлив

СЗО - Световна здравна организация

СЦ – секцио цезарея (оперативен механизъм на раждане)

ТР – тегло при раждане

ТФЕ – транс-фонтанелна ехография

ФА – флуоресцеинова ангиография

ХБ – хипербилирубинемия

ХББ – хронична белодробна болест

ХМБ – хиалинно-мембранна болест

ХТ - хемотрансфузия

ЦНС – централна нервна система

AP-ROP – Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (агресивна задна форма на ретинопатия на недоносените)

ART – Assisted Reproductive Technologies (техники за асистирана репродукция)

BEAT-ROP – Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity

BLOCK-ROP – Pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity

CPAP - Continuous positive airway pressure

CRYO-ROP – Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity

FEVR – Familial Exudative Vitreo Retinopathy (фамилна ексудативна витреоретинопатия)

FDA – U.S. Food and Drug Administration

EPO - Erythropoietin

ETROP – Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

IAPB – International Agency for the Prevention of Blindness (Международна агенция за превенция от слепота)

ICROP – International Classification of Retinopathy of Prematurity (Международна класификация на ретинопатията на недоносените)

IGF-1 – Insulin-like Growth Factor 1 (инсулиноподобен растежен фактор 1)

IGFBP3 - Insulin-like Growth Factor 1 Binding Protein 3

IPPV - Intermittent Positive Pressure Ventilation

IVF – in vitro fertilization

LIGHT-ROP – Light Reduction in Retinopathy of Prematurity

mRNA – messenger Ribonucleic Acid (информационна рибонуклеинова киселина)

NO – Nitric Oxide (азотен оксид)

PEDF – Pigment Epithelium – derived Factor (фактор, извлечен от пигментния епител)

PGF – Placental Growth Factor (плацентен растежен фактор)

ROP - Retinopathy of Prematurity

STOP – ROP – Supplemental Therapeutic Oxygen for Retinopathy of Prematurity

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (съдово-ендотелен растежен фактор)

VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ……7

1. ГЛАВА ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР……....9

1.1. Епидемиологични данни……..9

1.2. Патогенеза……15

1.2.1. Влияние на кислорода……...16

1.2.2. Влияние на съдово - растежните фактори……...17

VEGF……...18

IGF-1…….....18

Еритропоетин (EPO)……..20

Фактор, извлечен от пигментния епител (PEDF)……...20

1.2.3. Влияние на оксидативния стрес……...21

1.2.4. Влияние на омега-3 полиненаситените мастни киселини (ω-3 ПНМК)……21

1.2.5. Влияние на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС)……21

1.2.6. Влияние на ретиналните клетки……...22

1.2.7. Генетика и РН……22

1.2.8. Хипотеза на Pau за патогенезата на РН……...23

1.3. Класификация……..24

1.3.1. Локализация на процеса по зони в очното дъно…….25

1.3.2. Разпространение на процеса по меридиани (часови пояси)……..25

1.3.3. Стадии на заболяването (Тежест на заболяването)……25

1.3.4. „Плюс“ болест……26

1.3.5. Ревизия на Международна класификация на РН от 2005 г……...27

1.3.6. Класификация на регресиралата РН (цикатриална РН)……28

1.4. Скрининг, методи за изследване и лечение……..31

1.4.1. Показания за скрининг и лечение в Република България……..31

1.4.2. Методи за изследване……35

Бинокулярна индиректна офталмоскопия (БИО)……...35

Директна офталмоскопия……..35

Фундус камери……...35

Оптична кохерентна томография (ОСТ)…….36

Флуоресцеинова ангиография (ФА)……36

Ехография……...37

Цветна Доплер ехография……37
1.4.3. Лечение на РН……37
1.4.3.1. Криотерапия……...37
1.4.3.2. Лазертерапия……..39
1.4.3.3. Интравитреално приложение на анти-VEGF медикаменти…..41
1.4.3.4. Оперативно лечение……..44
1.4.3.5. Пропранолол……..44
1.4.4. Телемедицина……45
1.4.5. Рискови и прогностични фактори за възникване и прогресия на РН……45
1.4.6. Превенция……...48
1.5. Изводи от литературния обзор……...49

2. ГЛАВА ЦЕЛ И ЗАДАЧИ……...50
3. ГЛАВА МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ……51
3.1. Клиничен материал……51
3.1.1. Брой и разпределение на пациентите по групи……..51
3.1.2. Включващи и изключващи критерии, органи на наблюдението…..52
3.2. Методи на изследване……53
3.2.1. Диагностични методи……53
3.2.2. Методи на лечение……56
Техника на лазертерапията……...57
Техника на криотерапията……58
Техника на интравитреалното прилагане на анти-VEGF медикаменти……...58
3.2.3. Статистически методи……..58
3.2.3.1. Дескриптивна статистика……58
3.2.3.2. Методи за проверка на хипотези……59
3.2.3.2.1. Параметрични методи……59
3.2.3.2.2. Непараметрични методи……59
4. ГЛАВА РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ……...60
4.1. ЗАДАЧА 1……60
4.2. ЗАДАЧА 2……61
Тегло при раждането (ТР) и степен на недоносеност……62
Гестационна възраст (ГВ)……..66
Пол……...68
Едноплодна/многоплодна бременност……69
Инвазивна, неинвазивна апаратна вентилация и кислородотерапия……70

Екзогенен сърфактант……74
Брой хемотрансфузии……77
Неонатална хипербилирубинемия и фототерапия……..80
Респираторен дистрес синдром……82
Интрапартална асфиксия……...84
Бронхо-пулмонална дисплазия……86
Хронична белодробна болест……87
Неонатална пневмония……89
Персистиращ артериален канал……91
Анемия на недоносеността……....93
Некротизиращ ентероколит……...95
Интраутеринна хипотрофия……..97
Интравентрикуларен кръвоизлив……99
Субепендимен кръвоизлив……..102
Постхеморагична хидроцефалия……104
4.3. ЗАДАЧА 3……..108
Майчино-фетални инфекции и интраамниотични инфекции……..108
Начин на раждане……111
Начин на зачеване……113
Прееклампсия……115
Отлепване на плацентата……117
Спонтанно пукнат околоплоден мехур……..119
Намеси върху маточната шийка (серклаж)……121
Гестационен диабет……..123
Тиреоидит на Хашимото……..124
4.4. ЗАДАЧА 4……..127
4.5. ЗАДАЧА 5……..130
4.5.1. Лазертерапия……131
4.5.2. Криотерапия……134
4.5.3. Интравитреално приложение на анти-VEGF медикаменти……136
5. ГЛАВА ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ……139
5.1. ИЗВОДИ……139
5.2. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……141
6. ГЛАВА ПРИНОСИ……..143
7. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД……..144
7.1. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд……144
7.2.Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд……145
8. ПРИЛОЖЕНИЯ……146
9. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА……..148

ВЪВЕДЕНИЕ

Развитието и напредъкът на неонатологията и перинаталната медицина повишава възможностите за преживяване на преждевременно родени деца с ниско и екстремно ниско тегло и ранна гестационна възраст. Това от своя страна се съпътства с увеличаване на броя на децата с Ретинопатията на Недоносените (РН), водеща до ранни и късни увреждания на зрителната функция и слепота. Нарушеното зрение води до тежка инвалидизация и социално-икономически последици както за детето и неговото семейство, така и за цялото общество.

РН е заболяване, което е сред водещите причини за предотвратима, но необратима детска слепота в страни с развиващи се икономики, към които се отнася и България.

Елиминирането на случаите на предотвратима и лечима слепота, в частност борбата с РН, е основна цел на глобалната инициатива „Vision 2020 – the Right to Sight", която е съвместен проект на Световната Здравна Организация (СЗО) и Международната Агенция за Превенция на Слепотата (IAPB - International Agency for the Prevention of Blindness), както и някои неправителствени организации. Основна задача на програмата е и контролът на детската слепота и намаляване на случаите на слепота от 0.75/1000 на 0.4/1000 деца до 2020 г.

За по-доброто разбиране на патологията при недоносените деца и РН, трябва да се въведат някои дефиниции, касаещи раждане, доносеност и недоносеност (СЗО): [1,2]

Раждане на живо дете – пълното изтласкване или изваждане на продукт на зачатие от тялото на майката независимо от продължителността на бременността, при което след отделянето, плодът диша или проявява други признаци на живот като сърцебиене, пулсация на пъпна връв или определени движения на волевата мускулатура, независимо от това дали пъпната връв е прерязана и отделена ли е плацентата.

Гестационна възраст (ГВ) – продължителността на бременността от първия ден на последния нормален менструален период.

Термин (доносеност) – раждане при срок на бременността от 37 пълни седмици до по-малко от 42 пълни седмици (259 – 293 дни).

Недоносеност – раждане при срок на бременността по-малък от 37 пълни гестационни седмици (по-малко от 259 дни).

Преносеност – раждане при срок на бременността 42 пълни седмици или повече (повече от 293 дни).

Тегло при раждане (ТР) – теглото на плода или новороденото, регистрирано веднага след раждането (в първия час от живота), представено и закръглено до най-близкия грам. Според ТР новородените се делят на деца с:

- *Ниско тегло при раждане* – под 2500 грама
- *Много ниско тегло при раждане* – под 1500 грама
- *Екстремно ниско тегло при раждане* – под 1000 грама

Перинатален период – от 22-ра пълна седмица (154-ти ден) от вътреутробния живот до 7 пълни дни след раждането.

Неонатален период – от момента на раждането до 28 пълни дни след раждането.

РН е многофакторно, вазопролиферативно заболяване, което засяга недоносени и незрели деца, родени с ниско и екстремно ниско тегло, и е резултат от абнормна васкуларизация на незрялата ретина. Съществуват редица рискови фактори от страна на майката и детето, които водят до развитие на заболяването и неговото прогресиране до по-тежки стадии.

Основните усилия са насочени към превенция на РН, поради факта, че при развито заболяване прогнозата за зрителните функции е песимистична. Тази превенция се осъществява чрез скрининг на рисковите групи недоносени деца и ранно и адекватно лечение. В България и по света има тревожна тенденция за намаляване на броя на офталмолозите, които извършват скрининг и лечение на РН. Затова е нужно в цялата страна да има функциониращи адекватни скринингови програми за своевременно установяване на застрашения контингент пациенти.

1. ГЛАВА ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ

Заболяването е описано за първи път от T. Terry през 1942 г. [3], който наблюдава абнормна фибропластична тъкан с кръвоносни съдове, разположена зад лещата и водеща до трайна двуочна слепота при недоносени деца. Той описва крайните стадии на тотално фуниевидно отлепване на ретината и нарича това състояние „Ретролентална фиброплазия“ (РФ), като за тригодишен период регистрира 117 случая на слепота сред оцелели преждевременно родени деца [2, 4]. РФ за няколко години става водеща причина за необратима детска слепота в индустриализираните и икономически развити страни.

С въвеждането на бинокулярната индиректна офталмоскопия (БИО), с напредъка на медицинската наука и практика и с вникването в патогенезата на заболяването понятието „Ретролентална фиброплазия“ постепенно е заменено с „Ретинопатия на Недоносените“ (РН). Този термин за първи път е употребен от Health през 1951 г. [5].

След 1942 г., когато T. Terry описва заболяването, в световен мащаб досега са наблюдавани три „епидемии“ на РН [2, 6]. “Първата епидемия“ започва в индустриализираните и икономически развити страни в началото на четиридесетте години на миналия век и завършва десетилетие по-късно, когато през 1951 г. Campbell [7] и година след това Croose и Evans [8] изказват предположение, че има пряка връзка между появата на РН и безразборното приложение на кислород при недоносените деца в неонатологичните отделения. Тогава не е съществувала възможност за мониториране на прилагания кислород. Създава се впечатление, че заболяването е поставено под контрол, но това е свързано с повишения леталитет сред недоносените деца, вследствие на неадекватна оксигенация и тежка съпътстваща заболеваемост – ДЦП, мозъчни увреждания.

През 60-те и 70-те години на миналия век напредъкът в неонатологичната помощ и появата на възможност за кръвно-газов анализ и мониториране на основните жизнени показатели води до оцеляването на преждевременно родени деца с по-ниски ТР и ГВ. Това е „втората епидемия“ на РН. Налага се становището, че основен водещ фактор за развитие на РН е общата морфологична (не)зрялост на плода.

Поради въвеждане на скринингови и терапевтични програми в икономически високо развитите страни намалява честотата на слепотата, вследствие на РН, като тя се наблюдава ограничено при деца с екстремно ниско ТР и ГВ [9, 10, 11].

Периодът от 80-те години на 20-ти век досега се означава като „трета епидемия“ на РН. Това е свързано с: повишена раждаемост; повишена честота на преждевременни раждания (по-изразена в развиващите се страни); много високо ниво на неонатологична помощ в развитите страни (оцеляват деца с много ниско и екстремно ниско тегло); невъзможност за обхващане на всички недоносени деца от скринингови програми (проблем в развиващите се страни). Тази епидемия комбинира белезите на предходните две [2]. С подобряването на неонатологичната помощ в тези страни се появява и рискът от РН на фона на нарастващия брой бебета с много ниско и екстремно ниско ТР, които оцеляват при липсата или слабо функциониране на национални програми за скрининг и лечение на заболяването (фиг. 1.1.1.).

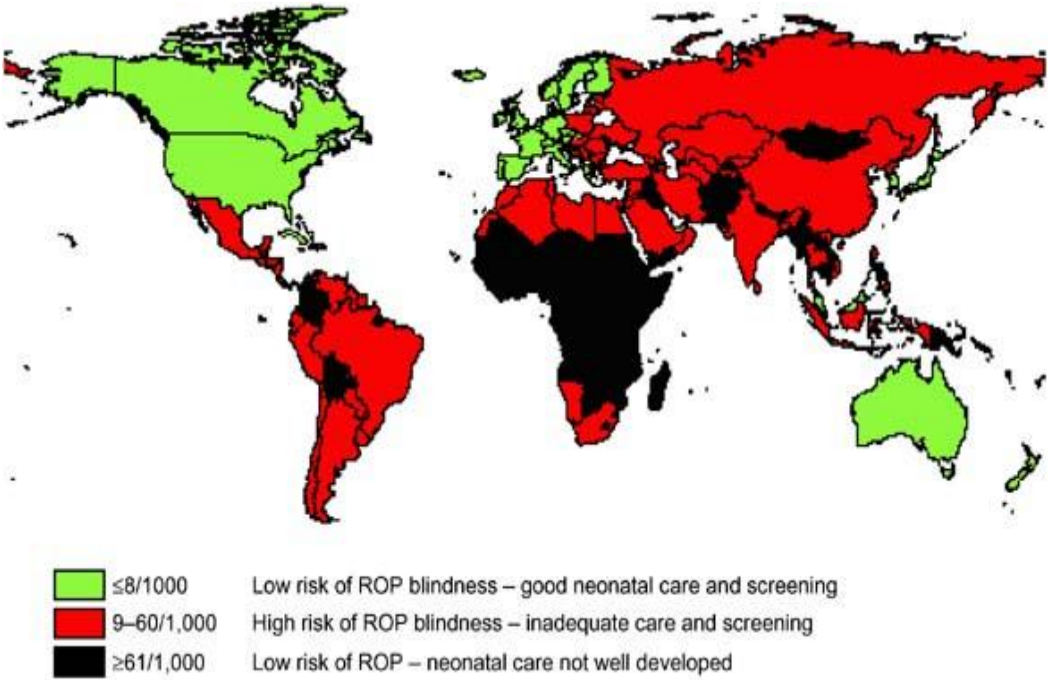
Items	Historical perspective of ROP		
	1940–1950s1st epidemic	1960–1970s 2nd epidemic	1980s–present
Risk factors for ROP			
Prematurity	+	++	++++
Low birth weight	+	++	++++
High oxygen	++++	+++	+
Illness factors	+	+	+/–
<1000 g	High mortality No ROP	Mod mortality ROP +	Low mortality ROP +++
1000–1500 g	Improved survival ROP +++	Low mortality ROP ++	Very low mortality No ROP
Level of neonatal care provided	Poor	Moderate	Excellent

3rd epidemic encompasses babies represented in all three columns.

Фиг. 1.1.1. „Трите епидемии“ на РН [13].

„Третата епидемия“ е основен проблем за страните от Източна Европа, Латинска Америка, Южна и Югоизточна Азия; където има повишен брой недоносени деца, добра неонатологична помощ, но недобре функциониращи скринингови програми. В слабо развитите страни и основно в Африка проблемът с РН е непознат, защото там недоносените деца не оцеляват [9, 12].

В световен мащаб страните могат да бъдат разделени в три групи по отношение на на риска от детска слепота, свързана с РН (фиг. 1.1.2.) [13]. В икономически неразвитите страни, с висока честота на ранна детска смъртност (>60/1000 живородени), РН не представлява проблем поради липсата неонатологична грижа и поради факта, че преждевременно родените деца умират преди да развият РН. Във високо индустриализираните страни, с много ниска честота на ранна детска смъртност (< 8/1000 живородени), рискът от слепота в резултат на РН също е нисък поради наличието на високоспециализирана неонатологична грижа и добре разработени национални програми за скрининг и лечение на заболяването. В страните със средно икономическо развитие, към които се отнася и България, РН е водеща причина за детска слепота [9, 12, 14].



Фиг. 1.1.2. Риск от слепота, свързана с РН [13].

РН е причина за слепота в 37.4% в бившите социалистически страни, в 23.9% в страните от Латинска Америка, в 10% във високо развитите страни и в почти 2% в Китай, Южна и Югоизточна Азия [6, 9].

В страните от Източна Европа при проучвания в училища за слабозрящи, РН се представя като причина за слепота както следва: в Русия и Полша – 54% [6], в Чехия – 41.0% [6, , 12, 28], в Унгария – 11% [12, 29], в Румъния – 2% [6, 12, 30].

По отношение на честотата на РН има разнообразни данни. Проучването CRYO-ROP показва 65.8% честота на РН сред недоносените деца с ТР (тегло при раждане) < 1251 г. и 81.6 % при ТР < 1000 г. Второто мащабно проучване за ранно лечение на РН – ETROP дава сходна честота – 68% и по-висок процент на предпрагова РН (36.9% в ETROP, спрямо 27,1% в CRYO-ROP) [10].

Ретроспективно проучване в САЩ за периода 1989-1997 дава честота на РН 34% при недоносени с ТР < 1251 г. [15]. За същия период Hussain N и кол. съобщават за 21.3 % на поява на РН сред 950 деца с ГВ 22-36 седмици [16]. За периода 1997 – 2005 г. разпространението е 0.17% от всички новородени и 15.58% от недоносените деца с престой в неонатологично отделение повече от 28 дни. [17].

В университета в Калгари, Канада (2005 г.), е проведено проучване, обхващащо 969 недоносени деца със средна ГВ 25.5 седмици и средно ТР 750 гр. за период от 9 г. Честотата на тежка РН, налагаща лечение е 4.83% [18]. Друг канадски колектив установява честота на РН – 40.4%, а на тежки форми на РН – 9.2%; като средната ГВ на изследвания контингент е 26 седмици и средното ТР е 840.5 гр. [19].

Eliason и кол. намират честота на РН съответно 38.3% и 41.4% сред бели неиспаноезични и бели испаноезични деца с ТР < 1751 гр. [20]

J. Jin и кол. в Китай изследва 1225 недоносени деца с ТР < 2000 гр. и ГВ < 34 седмица. Те установяват честота на РН – 10.8% [21]. Друг китайски колектив в скринира 2875 преждевременно родени деца със същата ГВ и ТР и установява честота на РН – 17.8% [22].

Fortes Filho и кол. [23] представят 25.5% честота за поява на РН в проучване на 407 недоносени деца в Бразилия с ТР </= 1500 гр. и ГВ </= 32 седмица, сходни критерии с приетите в България през 2009 г. [24] и ревизирани през 2014 г. В 5,4% заболяването е прогресирало до стадии, налагащи лечение.

Chen YH и кол. в Тайван изследват 698 недоносени деца и установяват честота на РН 29.7%, и 37.2% за РН, налагаща лечение [25].

Gunn DJ и кол. в Австралия за 18 – годишен период изследват 3073 недоносени деца с ГВ 23 – 25.6 седмица, като намират увеличаване на РН от началото на периода от 78.2% до 86.1% към края на изследвания интервал от време [26].

Данните за честотата на заболяването в Европа също са различни. Авторски колектив от Швеция съобщава за 72.7% на РН сред деца, родени преди 27 гс. [27]. Като причина за слепота от РН се откриват 10% в Скандинавските страни и Холандия, 3% в Обединеното Кралство, 11% в Ирландия [6, 12]. Според друг авторски колектив честотата на РН в Англия нараства от 12.8/1000 недоносени деца (1999 г.) до 125.5/1000 през 2011 г. [31], а случаите, изискващи лечение се увеличават от 1,8% до 11.7%. Подобни резултати са намерени и в Северна Ирландия за периода 2000 – 2011 г. – от 1.05% до 5.78% [32]. В Холандия са изследвани 1688 недоносени деца, като честотата на РН е 19.2% [33].

Голямо проучване е направено в Турция (2011 – 2013 г.), където са изследвани 11 803 недоносени деца, родени с ГВ < 32 седмица. Установената честота на РН е 30.0%, а на тежки стадии – 5.0% [34]. Друг колектив скринира 1565 преждевременно родени деца в Черноморския регион на Турция (2004 – 2013 г.) и установява нарастване на честотата на РН за периода – от 35.3% до 48.2% [35].

В България не съществува национален регистър за РН. По отношение на честотата на РН се съобщават данни от 1.7% до 32.8%. Тези стойности са от различни авторски колективи от университетските болници в големите градове на страната и от училищата за деца с намалено зрение [2, 9, 12, 36, 37, 38, 39, 41].

При анализ на слепотата в учебни заведения за слабозрящи в България е установено, че РН липсва като причина за слепота до 1979 г., нараства до 5,8% за периода 1984-1985 г. и достига до 32.8% за периода 1995-1999 г. [36].

През 1997 г. Попова и кол. съобщават за трикратно нарастване на честотата на РН за периода 1984-1994 г. сред деца, преминали през Детска очна клиника, гр. София (от 4,5% на 12.6%) и постъпили в училище за слабозрящи, гр. София (от 7.1% до 20.8%). [37].

През 1998 г. Лолова и кол. изследват деца от училищата за слабозрящи от София и Варна и установяват , че в 24% от случаите причините за зрително увреждане са перинатални [38]. През 1999 г. Контрова и кол. скринират 46 рискови недоносени деца (92 очи) и наблюдават признаци на РН при 21 деца (34 очи) [39].

През 1999 г. Христозов и кол. изследват деца в 5 заведения в област Стара Загора и установяват, че РН е причина за слепота в 11.5% от случаите [40].

През 2000 г. Цветкова и кол. установяват 18.5% честота на РН в проучване върху недоносени деца с ТР < 1500 г. и ГВ < 32 г.с. за период от 5 г. [41].

При изследване на заболяванията, които са причина за педагогическа слепота в училище за зрително увредени в София за два периода: 1984-1989 г. и 1995-1999 г., Алексиева и кол. Съобщават за нарастване на честотата от 7.4% през първия период до 10.1% през втория. [42].

В тригодишно проучване на 188 недоносени деца, лекувани в неонатологично отделение на СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София, Слънчева и кол. съобщават за обща честота на РН – 11.2%, а тежка (стадий 3 и повече) - 4,2%. [43].

Николова и кол. съобщават за 25.7% [44] честота на РН ри анализ на резултатите от скрининг и лечение за 12-годишен период, като е налице тенденция за нарастване на случаите на агресивна задна форма на заболяването [45], поради оцеляването на все по-незрели деца в България [46].

2012 г. Кирилова и кол. изнасят доклад, в който се съобщава, че РН е причина за слепота в 47% от случаите с намалено зрение при деца от училище за слепи в София [47].

Грозева в своя дисертационен труд изследва за два периода недоносени деца от района на гр. Стара Загора – 1998 – 2002 г.: 803 деца; 2002 – 2010 г.: 1029 деца и установява честота на РН: 1,7% за първия период и нарастване на 5.4% за втория период [48].

2013 г. Маринов установява честота на РН 30.3% в Пловдив и региона при осъществяване на дисертационен си труд [2].

Данните за честотата на РН в България и света са разнородни, поради различните включващи критерии и начина на скриниране на рисковите групи деца. След приемането и утвърждаването на Национална стратегия за скрининг и лечение на РН в България през 2009 г. и ревизия през 2014 г. [24] е необходимо и създаване на Национален регистър на заболяването [2, 48].

1.2. ПАТОГЕНЕЗА

Васкуларизацията на ретината започва вътреутробно в 15-16 г.с. от диска на зрителния нерв (ДЗН) посредством процес на васкулогенеза – развитие на капиляри от прекурсорни вретеновидни мезенхимни клетки, които пролиферират, диференцират се и формират повлекла от бъдещ ендотел. Процесът напредва центрипетално (ексцентрично) от ДЗН, като вретеновидните мезенхимални прекурсори се развиват под формата на „криле на пеперуда“, очертавайки позицията на главните назални и темпорални съдови дъги и липсващи в областта на бъдещата фовея. В 20-21 г.с тези клетки вече не се откриват в ретината, т.е. васкулогенезата е отговорна за развитието на кръвоносни съдове само в централните зони около ДЗН [49, 50]. Това е процес, който не се влияе съществено от тъканната хипоксия, респективно от VEGF – up regulation, индуцирана от нея. Някои автори считат, че това обуславя по – тежкото протичане на заболяването в зона I и по-слабото му повлияване от крио- и лазераблацията на периферната аваскуларна ретина и твърдят, че зона I не е с форма на окръжност, а по-скоро с „пеперудовидна форма“, обусловена от образуваните чрез васкулогенеза съдове [51].

Следва процес на ангиогенеза, който е зависим от тъканната хипоксия, причинена от развитието, диференцирането и нарастващите метаболитни нужди на фоторецепторните ретинални елементи и и медиирана от VEGF. Това започва около 21 г.с. с пик 25-26 г.с. и процесът е центриран около бъдещата фовея [49, 50, 52, 53].

Хориоидалната съдова мрежа е оформена около 6-та г.с. и поддържа аваскуларните ретинални зони по време на развитието на ретиналната съдова мрежа. Назално ретиналната васкуларизация завършва към 32 г.с., докато темпорално това става 39-40 г.с. Колкото по-рано се роди едно дете, толкова по-голяма част от неговите ретини са аваскуларни и е по-голям шанса за развитие на РН.

Има две класически хипотези за развитието на РН. Според Ashton и Patz [54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62] заболяването преминава през две отделни и последователни фази: *Първа фаза (остра, хипероксична)* – нормалната васкуларизация на ретината е прекъсната от преждевременното раждане и детето е поставено рязко в хипероксична среда спрямо относително хипоксичната вътреутробна среда (най-често поради животозастрашаващи състояния). Хипероксията първоначално предизвиква вазоконстрикция, а след това

вазооблитерация, което на свой ред оставя периферната ретина аваскуларна и изложена на бъдеща хипоксия.

Втората фаза (хронична, хипоксична) – съзряващата аваскуларна ретина, стимулирана от хипоксията, отделя вазоактивни вещества, водещи до пролиферация на съдови и глиални клетки и оформяне на непълноценни артерио-венозни шънтове на границата на васкуларна/аваскуларна ретина (неоваскуларизация, неоангиогенеза).

Особено важната роля на кислородната концентрация в ретината през първата фаза се обуславя и от липсата на авторегулация в хориоидалното кръвообръщение в отговор на променящите се кислородни нива. В хипероксични условия ретиналните кръвоносни съдове се свиват, докато хориодалните нямат този механизъм. В резултат на това кислородът свободно преминава от хориокапиляриса в ретината и ретиналното съдово русло, стимулирайки вазоконстрикцията да вазооблитерация [58].

Втората хипотеза за патогенезата на РН е предложена от Kretzer и Hittner [63]. Според нея хипероксична екстраутеринна среда нарушава нормалния растеж и съзряване на вретеновидните клетки прекурсори на ретиналната съдова мрежа, като води до формирането на „gap-junctions" между тях. Това от своя страна нарушава нормалното мигриране и васкулогенезата и отключва в отговор неоваскуларизация.

Патогенезата на РН е по-сложна и недоизяснена.

1.2.1. ВЛИЯНИЕ НА КИСЛОРОДА

Ретината е силно метаболитно активна тъкан, като консумира голямо количество кислород. Патогенезата на РН се обуславя от някои особености на ретиналната анатомия: на първо място - двойно кръвоснабдяване – външна зона, снабдявана с кислород от хориоидалното русло; и вътрешна зона със собствена съдова мрежа [64, 65]. Второ: в хориоидалната съдова мрежа липсват авторегулаторни механизми, докато в ретиналната има такива. Трето: наличие на множество митохондрии във вътрешните сегменти на фоторецепторите, намиращи се във външната ретина, кръвоснабдявана от хориоидеята [65].

В условията на хипоксемия има спад на парциалното налягане на кислорода (PO_2) във вътрешната ретина, което се обяснява с авторегулацията на ретиналната

съдова мрежа. Това от своя страна води до вазодилатация. Във външната ретина се наблюдава рязко понижение на PO_2, поради липса на авторегулация в хориоидалното съдово русло. В условията на хипероксия PO_2 във вътрешната ретина се регулира посредством вазоспазъм на ретиналните съдове, докато в хориоидните съдове се наблюдава масивно повишаване на PO_2. Кислородът свободно дифундира в тъканите, което увеличава още повече неговата концентрация във вътрешните слоеве на ретината и води до още по-изразена вазоконстрикция на ретиналните съдове [2, 61, 66].

В патогенезата на РН се наблюдават следните моменти: ретината на преждевременно роденото дете е поставена в хипероксична среда, необходима да се запази живота му; което води до вазооблитерация на ретиналните съдове. При връщането на детето в нормоксична среда се засилва хипоксията, която индуцира васкулогенеза. Но васкулогенезата е абнормна и насочена към кухината на стъкловидното тяло, а не към ретината [65]. Проучването STOP-ROP има за цел да установи дали допълнително приложен кислород в момента на хипоксия ще намали прогресията на предпрагова РН до прагова РН [67]. Няма статистически значимо понижение на РН, а високите кислородни концентрации водят до усложнения [67, 68].

Досега не е доказана категорична връзка между прилаганото количество кислород и развитието на РН. Както продължителната хипероксигенация, така и резките флуктуации в PO_2, които водят до редуване на хипероксия и хипоксемия; причиняват поява и прогресия на заболяването [69, 70, 71, 72, 73, 74]. От 2009 г. в България е прието недоносените деца в неонатологичните клиники да са под ежедневен контрол на PO_2 и PCO_2 и постоянна пулсоксиметрия с параметри на алармите между 85% и 93% [24, 46], което се подкрепя от редица чуждестранни автори, наблюдаващи понижение на честотата на РН при тези условия на водене на апаратната вентилация [75, 76].

1.2.2. ВЛИЯНИЕ НА СЪДОВО-РАСТЕЖНИТЕ ФАКТОРИ

Участие в ангиогенезата след 21 г.с. взимат редица про- и антиангиогенни растежни фактори, които се секретират от различни ретинални клетъчни елементи.

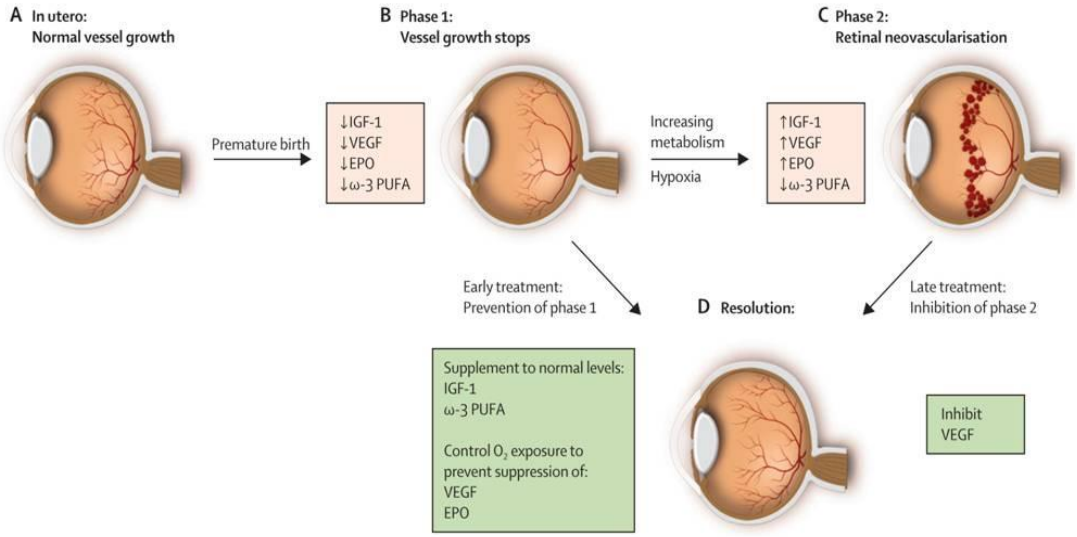
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor - съдово-ендотелен растежен фактор) – основен проангиогенен фактор, който е зависим от хипоксията и се намира във всички тъкани (бял дроб, слезка, бъбреци). Неговото съществуване е подозирано още през 1948 г. [77], но е изолиран по-късно [78, 79]. Фамилията VEGF има няколко представители: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарен растежен фактор (PGF). Основна роля за ангиогенезата има VEGF-A, синергично действащ с PGF. Затова с понятието VEGF ще се отбелязва VEGF-A. Той има няколко изоформи: VEGF-A 110, 121, 144, 145, 165, 165b, 189, 208. VEGF-A165 е основният фактор в ангиогенезата на очните структури [52, 80]. Този процес се медиира от фамилия рецептори за VEGF (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), които са тирозин кинази. VEGFR2 медиира действието на VEGF върху ендотелните клетки [52, 80].

Хипоксията регулира експресията на VEGF, като в тези условия ретинния пигментен епител (РПЕ) и ретиналните глиални клетки (Мюлерови клетки) освобождават този фактор [81]. Продукцията на VEGF се стимулира от тъканната хипоксия и води до разрастване на ретинални кръвоносни съдове центрипетално от ДЗН. Когато новосформираните нормални ретинални съдове елиминират локалната хипоксия следва супресия на VEGF в тази зона, а разрастването на ретиналната съдова мрежа продължава [82, 83]. Преждевременното раждане и попадането на детето в силно хипероксична среда (дори стайна кислородна концентрация) води до изразена супресия на VEGF. Отговорът на ретиналните съдове към хипероксията се състои в максимален вазоспазъм, който води до вазооблитерация. Когато хипероксията потисне VEGF под определени концентрации, необходими за съществуването на ендотелните клетки, следва тяхната апоптоза [84]. След връщането на детето в нормоксична среда следва период на изразена тъканна хипоксия в периферната аваскуларна ретина, водещ до мощна стимулация на VEGF и неоваскуларизация на непълноценни съдове (без перицити в стената), насочени към кухината на стъкловидното тяло.

IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1 - инсулиноподобен растежен фактор 1) – важен растежен фактор, независещ от хипоксията. Неговите плазмени нива нарастват значително през третия триместър на бременността, и спадат рязко при преждевременно раждане поради загуба на плацентата и амниотичната течност като негов източник [82, 83, 85]. IGF-1 опосредства действието на VEGF в образуването на нормални ретинални съдове. При преждевременно раждане количеството на IGF-

1 рязко спада, а VEGF е супресиран от хипероксията. Това води до спиране на физиологичната васкуларизация на ретината и развитието на РН. Ролята на IGF-1 и неговият свързващ протеин 3 (IGFBP3 - Insulin-like Growth 1 Factor Binding Protein 3) за нормалното развитие на ретиналните съдове е доказана при индуцирани ретинопатии при миши модели [83, 86, 87, 88, 89]. Със съзряването на периферната ретина, тя изпада в хипоксия, концентрацията на VEGF в ретината и стъкловидното тяло се увеличава. Наблюдава се и бавно покачване на IGF-1, като когато достигне прагово ниво (към 34 г.с.) има две възможности. Първа – ако нивата на VEGF са много високи – следва неоваскуларизация и прогресия на РН. Втора - ако нивата на VEGF не са много високи, нормалната васкуларизация продължава [86]. Задържане на ниски серумни нива на IGF-1 и високи на VEGF след преждевременно раждане крият висок риск от развитие на РН и са установен прогностичен фактор за заболяването [83, 85, 90, 91].

Участието на различните растежни фактори в патогенеза та РН е представено на **фигура 1.2.2.1.** *Фаза 1* (B на фиг. 1.2.2.1.): след раждането до около 30 г.с., васкуларизирането на ретината се потиска поради наличната хипероксия и загубата на нутриенти и растежни фактори, които нормално се набавят през плацентата през вътреутробния период на растеж. Развитието на кръвоносните съдове се преустановява. Това, заедно с продължаващия процес на съзряване на ретината и повишаването на метаболитните й потребности води до хипоксия. *Фаза 2* (C на фиг. 1.2.2.1.): Хипоксичната ретина стимулира експресията на кислород регулирани фактори като еритропоетин (EPO) и VEGF, които стимулират неоваскуларизация. Концентрациите на IGF-1 нарастват бавно след преждевременно раждане от ниски концентрации до концентрации, достатъчно високи, за да предизвикат активацията на VEGF каскадите. Обратното развитие на РН (D на фиг. 1.2.2.1.) може да се постигне чрез предотвратяване на фаза 1 – или чрез повишаването на концентрацията на IGF-1 до нива, които нормално се наблюдават във вътреутробното развитие в този период; или чрез ограничаването на кислорода с цел недопускане супресията на VEGF. Като алтернатива на това, експресията на VEGF може да бъде подтисната във фаза 2 след развитието на неоваскуларизацията или чрез прилагането на антитела на VEGF, или чрез аблация (лазер или криотерапия) на хипоксичната ретина.



Фигура 1.2.2.1. Патогенеза та РН [83].

ЕРИТРОПОЕТИН (EPO) – кислородозависим хормон, който стимулира костно-мозъчната еритропоеза и се произвежда в бъбреците. Друга важна функция е проангиогенната му роля за оцеляване на ендотелните клетки и невроналните елементи в мозъка [85, 92, 93]. При хипероксия нивата на EPO в ретината са силно понижени и това води до вазооблитерация. Предполага се участието на този хормон в ретиналната неоваскуларизация, тъй като неговите нива са силно повишени при пролиферативната фаза на РН. Проангиогенните ефекти на EPO са независими от тези на VEGF [80, 85, 94, 95]. Експериментални данни и клинични проучвания потвърждават факта, че лечението на анемия на недоносените с рекомбинантен EPO се свързва с повишен риск от развитие на РН [80, 96].

ФАКТОР, ИЗВЛЕЧЕН ОТ ПИГМЕНТНИЯ ЕПИТЕЛ (PEDF) – основен ендогенен антиангиогенен фактор, произвеждан и секретиран от ретинния пигментен епител (РПЕ). Той е отговорен за поддържането на аваскуларността на роговицата и стъкловидното тяло, както и за невроналната диференциация на ретината и ЦНС [52, 97]. Секрецията на PEDF нараства при хипероксия и се понижава при хипоксия. Той е мощен антиангиогенен фактор като инхибира миграцията на ендотелни клетки и индуцира апоптоза в неоваскуларните лезии [52, 97, 98, 99, 100, 101, 102]. PEDF блокира само абнормната VEGF индуцирана неоваскуларизация в ретината, без да уврежда нормалните ретинални съдове [52, 97,

101]. В бъдеще този фактор може да се използва за лечение на РН, заедно с интравитреалното приложение на анти – VEGF медикаменти.

1.2.3. ВЛИЯНИЕ НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС

Съществуват много проучвания, които показват връзка между оксидативния стрес и РН, бронхо-пулмонална дисплазия (БПД), перивентрикуларна левкомалация и некротизиращ ентероколит (НЕК) при недоносени деца [103, 104, 105, 106]. Свободните кислородни радикали, натрупани в ретината в резултат на хипероксията могат да увредят клетките като отключват множество каскадни реакции [70, 80, 85, 107, 108, 109, 110]. Антиоксидантните системи при недоносените деца са все още недоразвити, което води до по-лесно увреждане на ретиналните структури [106]. Прилагането на антиоксиданти (най вече витамин Е) в експериментални модели и в някои проучвания показва протективен ефект по отношение на развитието на РН [70, 111, 112, 113, 114, 115, 116]. Приложението в клиничната практика е изоставено поради това, че високите серумни концентрации се асоциират с повишена честота на НЕК и сепсис при недоносени деца.

1.2.4. ВЛИЯНИЕ НА ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСИТЕНИТЕ МАСТНИ КИСЕЛИНИ (ω-3 ПНМК)

Дълговерижните омега-3 полиненаситени мастни киселини (ω-3 ПНМК) са основни структурни елементи на клетъчните мембрани, особено във външните сегменти на фоторецепторите [117, 118]. Повишаването на ретиналното съдържание на ПНМК показва 50% протективен ефект срещу патологична неоваскуларизация, като ефектът се дължи на засиленото възстановяване на съдовете след хипероксията [119]. Тези данни предполагат бъдещи възможности за превенция и лечение на РН и други исхемични ретинопатии.

1.2.5. ВЛИЯНИЕ НА РЕНИН АНГИОТЕНЗИН АЛДОСТЕРОНОВАТА СИСТЕМА (РААС)

РААС е сложна хормонална каскада, влияеща върху различни органи в човешкото тяло [2]. Тя е активирана при РН и при експериментални модели на кислород индуцирана ретинопатия, за което се съди по повишените нива на проренин и ренин [120, 121]; и може да окаже въздействие върху ретината при РН (неврони, микроглия, съдово русло). Ролята на блокадата на РААС в лечението на РН е в експериментални етапи [122, 123].

1.2.6. ВЛИЯНИЕ НА РЕТИНАЛНИТЕ КЛЕТКИ

Много проучвания показват, че функцията на зрителния анализатор страда както при лекувани деца, така и при деца със спонтанен регрес на РН. Затова се смята, че ретиналните клетки (неврони и глия) също се засягат при заболяването. Зрителната острота [124] е понижена, страда адаптацията за тъмно и функцията фоторецепторите [125, 126, 127, 128, 129, 130, 131]. Хистохимично в експериментални модели са установени промени в амакринните, биполярните и Мюлеровите клетки, корелиращи с аваскуларните зони [132].

Глиалните ретинални елементи включват макроглия (астроцити и Мюлерови клетки) и микроглия (считани за имунни клетки в ЦНС). Мюлерови клетки са опорна структура за фоторецепторите. При кислород – индуцирани ретинопатии и РН в периферната аваскуларна ретина се наблюдава загуба на астроцити, а Мюлеровите клетки показват признаци на глиоза [132]. Микроглията се увеличава при РН, като се свързва с неоваскуларните „туфи“ централно от вала (белег за активност на заболяването) [133, 134, 135, 136, 137].

1.2.7. ГЕНЕТИКА И РН

Все повече се натрупват данни за генетични фактори, участващи в развитието на РН и други витреоретинопатии, проявени в детска възраст – болест на Норие, фамилна ексудативна витреоретинопатия (FEVR) и болест на Coats [138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145]. Нормалната васкуларизация е нарушена при всички тези заболявания – наблюдава се аваскуларна периферия на ретината; екстраретинална фиброваскуларна пролиферация към кухината на стъкловидното тяло, субретинална ексудация и отлепване на ретината.

Болестта на Норие е с Х-рецесивно унаследяване и е резултат от мутации в NDP-гена, разположен на Xp11.4. Наблюдава се тежка ретинална дисгенеза, левкория, катаракта, фтиза на булба и загуба на зрение [145]. Заболяването често се свързва с увреждане на слуха и забавяне в нервно-психическото развитие.

FEVR много наподобява РН по клинична картина, но засяга доносени деца. Описани са Х-рецесивен, автозомно - доминантен и автозомно - рецесивен начин на унаследяване. Установени са 4 гена, пряко свързани с развитието на FEVR [141]. В България Г. Димитрова описва няколко случая на FEVR през 2013 г. [146].

До този момент при РН не е установена категорично фамилност. Предполага се генетична предиспозиция при агресивните форми на РН [141], като 3 от 4-те гена на FEVR показват мутации в малък процент деца с тежка РН. Изследвайки близначни двойки Bizzaro и кол. установяват генетична предиспозиция към РН [138]. Mohamed и кол. в проучване на 330 недоносени деца намират 5 гена, асоциирани с развитие на РН [140].

Movsas и кол. са провели проучване на 321 недоносени деца с ТР < 1500 гр. и синдром на Down (тризомия 21), като е установено, че това заболяване има протективен ефект по отношение на развитие на РН [147].

През 2000 г. Чернодринска и кол. изследват недоносени близначни двойки, но не установяват различия в клиничната находка при близнаци и деца, родени от едноплодни бременности. Те отдават резултата на малката група [148].

Попова и кол. през 2001 г. представя резултати от голямо проучване върху 10964 деца с цел да се установят клинико-генетичните форми за намалено зрение и слепота. Авторите отбелязват много висок процент (97%) на вроденообусловени заболявания. РН в тази група е с честота – 1,8% [149].

През 2002 г. Попова изнася резултати от генеалогично проучване на родословията на 246 деца с РН (от популация от 13049 деца за 15 годишен период). Фамилност в проявата на заболяването се открива в 5.3% от изследваните родословия; като в 12.9% от родословията се доказва наличие на *„изолатна обстановка“*. Стига се до заключението, че съществува и генетичен фактор при развитието на РН [150].

Въпреки многото проучвания досега не е изолиран ген, отговорен за развитието на РН или е установен типа на унаследяване.

1.2.8. ХИПОТЕЗА НА PAU ЗА ПАТОГЕНЕЗАТА НА РН

Pau счита, че има ембриологични и анатомични причини за преустановяване на нормалната ретинална васкуларизация и то точно на мястото, където ще се оформи бъдещата демаркационна линия [2, 151, 152]. Нарушената апоптоза на хиалоидалните съдови структури, които са в непосредствен контакт с ретината на мястото на бъдещата демаркация, вероятно насочват патологичната неоваскуларизация в посока към кухината на стъкловидното тяло.

Хиалоидната съдова система продължава към латералната част на tunica vasculosa lentis и се прикрепя за аваскуларната ретина между ora serrata и екватора [151]. Тази съдова мрежа се развива до 10-та гс [153] и регресира посредством апоптоза между 5-ти и 6-ти ембрионален месец. Vasa hyaloidea propria атрофират към 8-ми ембрионален месец [154]. Основната причина за развитието на РН с демаркационна линия се явява дисбаланса между времето за апоптоза на емрионалните хиалоидни структури и преждевременното разрастване на ретиналната съдова мрежа [151]. Според Pau колкото повече нараства феталната очна ябълка, толкова по-периферно става прикрепването на vasa hyaloidea към аваскуларната ретина – евентуалната демаркационна линия се измества от зона 1 към зона 3. За да се унищожат тези нерегресирали хиалоидни остатъчни структури се прилага периферна аблация: лазертерапия и криотерапия.

РН е заболяване със сложна и комплексна патогенеза, която все още не е напълно изяснена.

1.3. КЛАСИФИКАЦИЯ

През 1984 г. 23 офталмолози от 11 държави, известни като Международен комитет за Класификация на Ретинопатията на недоносените, публикува Международна класификация на РН (ICROP – International Classification of Retinopathy of Prematurity) [155]. Тя е допълнена през 1987 г. [156].

Неревизираната версия на ICROP от 1984/1987 г. обхваща различните фази на заболяването, като описанието на патологичния процес включва:

- **Локализация на процеса** по зони в очното дъно.
- **Разпространение на процеса** в съответните зони по меридиани или часови пояси.
- **Стадии на заболяването (Тежест на заболяването)** според видимите офталмоскопски промени на границата на васкуларна/аваскуларна ретина.

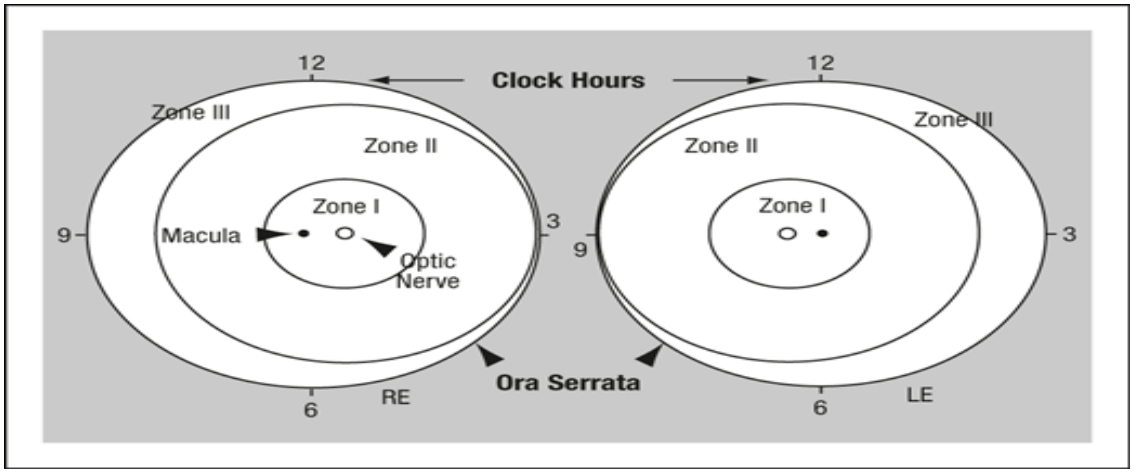
1.3.1. Локализация на процеса по зони в очното дъно

Основана на това, че физиологичната васкуларизация на ретината започва от ДЗН и напредва центрипетално (ексцентрично) към периферията.

Зона I (зона на задния полюс) – ретината, лежаща в мислената окръжност с център ДЗН и радиус, равен на удвоеното разстояние от центъра на ДЗН до фовеолата.

Зона II (екваториална) – обхваща ексцентричната на Зона I ретина, лежаща в мислената окръжност с радиус, равен на разстоянието от центъра на ДЗН до назалната ora serrata.

Зона III (темпорално полулуние, периферна темпорална зона) – обхваща останалата ретина, разположена периферно и темпорално от зона II **(фиг. 1.3.1.1).**



Фигура 1.3.1.1. Локализация на процеса по зони в очното дъно [155]

1.3.2. Разпространение на процеса по меридиани (часови пояси)

Площта на границата васкуларна/аваскуларна ретина, засегната на болестния процес. Очното дъно се разделя мислено на 12 часови пояса (меридиани) от по 30°.

1.3.3. Стадии на заболяването (Тежест на заболяването)

Определят се от вида на офталмоскопичната находка на границата васкуларна/аваскуларна ретина:

Стадий 1 – **демаркационна линия**, без обем. Хистологично е представена от предна зона (авангард), изградена от вретеновидни прекурсори на съдовия ендотел с изразена хиперплазия и задна зона от ендотелни клетки, оформящи примитивна капилярна мрежа (не е видима до напредването до стадий 2) [56].

Стадий 2 – **демаркационен вал** (с обем), който хистологично е представен от продължаваща пролиферация на предната зона (авангард) и по-изразена пролиферация на ендотелни клетки от задната зона. Цветът на вала може да бъде белезникав или розов (като последният е белег за активност на артерио-венозния шънт) [56]. Централно от вала може да се наблюдават „туфи“ („popcorns”), които са асоциирани с повишен брой микроглиални елементи и са белег за активност на процеса [133, 134, 136, 137]. Туфите са неосъдове, преодоляващи membrana limitans interna и насочващи се към стъкловидното тяло [157].

Стадий 3 – **вал с ретинална/екстраретинална фиброваскуларна пролиферация (ЕРФП)**. Представлява пролиферация на неосъдове от задния ръб на вала към кухината на стъкловидното тяло, което реагира с два вида промени – синхизис и кондензация [56].

Стадий 4А – частично субтотално отлепване, незасягащо макулата. Този стадий може да се подразделя на: **Стадий 4А – N** (назално) и **Стадий 4А – Т** (темпорално) – мислена граница – вертикалната линия, прекарана през ДЗН [158].

Стадий 4В - частично субтотално отлепване, засягащо макулата.

Стадий 5 – тотално отлепване на ретината (отворена и затворена фуния). Обусловен от контракцията на фиброваскуларната тъкан, започваща от задния ръб на вала, която тегли ретината напред и централно [56].

1.3.4. „Плюс“ болест

„Плюс“ болестта представлява абнормна дилатация на венозните съдове и тортуозитет (нагънатост) на артериалните съдове в задния очен полюс при недоносени деца. С въвеждането на Международна класификация на РН [155, 156] „плюс“ заболяването е налице, когато: „съдовите промени в задния полюс са толкова изразени, че венулите са дилатирани, а артелиолите – тортуозни“. Диагностицирането му не изисква наличието на дилатирани ирисови съдове, трудна

медикаментозна мидриаза (зенична ригидност), мътнини (кондензация) в стъкловидното тяло или ретинални хеморагии, въпреки че това са много чести съпътстващи находки [159]. Наличието на „плюс“ болест говори за активност и агресивност на заболяването. Предложена е стандартна снимка, която показва минималните промени за поставяне на диагнозата „плюс“ заболяване [160], като продължава дискусията за въвеждането на по-точни методи [161, 162, 163, 164, 165].

Наличието на „плюс“ болест е необходимо условие, за да се постави диагнозата „прагово“ заболяване, което е показание за незабавно лечение. Понятието **„Прагова“ РН** е въведено през 1984 г. и включва: РН Стадий 3 в Зони I или II с обхващане на поне 5 непрекъснати или 8 прекъснати часови пояси (меридиани), при наличие на „плюс“ заболяване. Според CRYO-ROP това е показание за незабавно лечение, иначе е налице 50% и повече риск от неблагоприятен анатомичен и функционален резултат [160].

Регресът на съдовия тортуозитет една седмица след лечение е показател за постигнат контрол над заболяването, а персистирането на „плюс“ болест 21 дни след лечение крие сериозен риск за отлепване на ретината [158].

1.3.5. Ревизия на Международната класификация на РН от 2005 г.

През 2005 г. е проведена ревизия на Международната класификация на РН [166] и са дефинирани термините „плюс“ и „преплюс“ заболяване; „агресивна задна форма на РН“ (AP-ROP); ревизирани са и критериите за лечение с въвеждането на понятието „предпрагова“ РН [167]. ETROP проучването разделя РН на предпрагова РН тип 1, която изисква активна намеса и предпрагова РН тип 2, подлежаща на наблюдение [167, 168] – **таблица 1.3.5.1**. Резултатите от проучването показват, че ако не се лекува тип 1 предпрагова РН дава 15% допълнителен риск от неблагоприятен изход (анатомичен и функционален).

Тип 1 предпрагова РН

- **РН всеки стадий в зона I при наличие на „плюс“ болест**
- **РН стадий 3 в зона I без наличие на „плюс“ болест (много рядко)**
- **РН стадий 2 или 3 в зона II при наличие на „плюс“ болест**

Показание за лечение от 2003 г. (ETROP), защото ако не се третира дава допълнително 15% риск за неблагоприятен изход.

Тип 2 предпрагова РН

- **РН стадий 1 или 2 в зона I без наличие на „плюс“ болест**
- **РН стадий 3 в зона II без наличие на „плюс“ болест**

Показание за активно наблюдение от 2003 г. (ETROP), т.к. дава по-малко от 15% допълнителен риск за неблагоприятен изход.

Таблица 1.3.5.1. Класификация на предпраговата РН [168].

Друг термин, въведен 2005 г. е **„преплюс“ заболяване** – съдови абнормности в задния полюс, които са недостатъчни за диагнозата „плюс“, но показват по-изразен артериален тортуозитет и венуларна дилатация от обикновено [166].

Агресивна задна форма на РН (AP-ROP, бивше Rush Disease) [166] - рядка, бързо прогресираща форма на РН, която се развива в Зона I на ретината, характеризира се с изразена плюс болест и за часове може да прогресира до стадий 5, без да премине през останалите стадии; като засяга по-често недоносени деца с екстремно ниско тегло.

1.3.6. Класификация на регресиралата РН (цикатриална РН)

По-голямата част от децата, развили РН, показват спонтанен регрес [169]. Регресиралата форма на РН включва голям брой ретинални и съдови промени в заден полюс и периферия [156] – **таблица 1.3.6.1.**

Инволутивни промени регресирала РН
Периферни промени
Съдови
• **Незавършен процес на васкуларизация на периферната ретина** • **Абнормно, недихотомно делене на ретиналните съдове** • **Съдови аркади с циркумферентни връзки** • **Телеангиектатични съдове**
Ретинални
• **Пигментни промени** • **Промени на границата между стъкловидното тяло и ретината** • **Изтъняване на ретина** • **Периферни ретинални гънки** • **Витреални мембрани с и без прикрепване към ретината** • **Латисовоподобни дегенеративни промени** • **Ретинални руптури** • **Тракционно/регматогенно отлепване на ретината**
Промени в задния полюс (централна ретина)
Съдови
• **Съдов туртоозитет** • **Изправяне на хода на съдовете в темпоралната аркада** • **Намаляване на ъгъла на захващане между големите темпорални аркади**
Ретинални
• **Пигментни промени** • **Извъртане (дисторзия) и ектопия на макулата** • **Разтягане и формиране на гънка в макуленатa област, с ход периферно** • **Промени на границата между стъкловидното тяло и ретината** • **Витреални мембрани** • **Придърпване (завличане) на ретината над ДЗН** • **Тракционно/регматогенно отлепване на ретината**

Таблица 1.3.6.1. Промени при регресирала РН.

Клинично по-удобна е следната класификация на регресиралата (цикатрициална) РН [170]:

- **Стадий 1** – наличие на периферно пигментно преразпределение, по-изразено в темпоралната част на ретината, с уплътнение в областта на базата на стъкловидното тяло.
- **Стадий 2** – ранен – манифестна витреоретинална фиброза, водеща до „изправяне“ на съдовите дъги (по-често темпоралните).
- **Стадий 2** – късен – по-изразена фиброза, водеща до „завличане“ на макулата и/или ДЗН. Това може да доведе до псевдоекзотропия (положителен ъгъл капа).
- **Стадий 3** – тежка периферна фиброза с контрактура и оформяне на фалциформена ретинална гънка.
- **Стадий 4** – оформяне на ретролентална фиброваскуларна тъкан с частично отлепена ретина.
- **Стадий 5** – тотално фуниевидно отлепена ретина с плътна фиброваскуларна тъкан на 360°, избутваща напред иридо-лещената диафрагма.

Ролята на стъкловидното тяло в развитието на тежка регресирала РН понякога е значима, особено след приложено лечение [158]. Реакцията на стъкловидното тяло е два типа [2]: *кондензация* (haze) над границата васкуларна/аваскуларна ретина и/или витреална *хеморагия*. Кондензацията на стъкловидното тяло се разделя на степени:

- Степен 0 – липса на офталмоскопски видима кондензация в зоната над вала
- Степен 1 - минимална до лека витреална кондензация
- Степен 2 – умерена до тежка витреална кондензация

Развитието на клинично значими кондензация и/или хеморагия на стъкловидното тяло след лечение, заедно с персистиране на стадий 3 и „плюс“ болест повече от 21 дни, се приемат като сигнификантни рискови фактори за непостигнат контрол над заболяването и прогресиране до отлепване на ретината [158].

1.4. СКРИНИНГ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ, РИСКОВИ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ

Ранното диагностициране на РН и навременното адекватно лечение може да се осъществи само с надеждна скринингова програма за изследване на очното дъно на рисковите групи недоносени деца в неонатологичните центрове. Критериите за включване на децата са различни за отделните страни и зависят от демографските и социални-икономически условия. Те основно са базирани на теглото при раждане (ТР) на детето и гестационната му възраст (ГВ). В развитите страни РН се наблюдава при екстремно незрели деца (ТР < 1000 гр.). Там скринингът се провежда при деца с ТР < 1500 гр. и ГВ < 32, < 31 или < 29 гс. В развиващите се и слабо развити страни, които са обхванати от „третата“ епидемия на РН, критериите за скрининг са значително разширени и се разчита повече на ТР (данните от ГВ са несигурни): ТР < 2000 гр. и ГВ < 34 гс и дори < 36 гс [18, 171, 172, 173, 174].

1.4.1. Показания за скрининг и лечение в Република България

Скринингът и лечението на РН в нашата страна се извършва съгласно приетата през 2009 г. Национална Стратегия за Скрининг и Лечение на РН в Република България, която е ревизирана през септември 2014 г. [24, 175].

КРИТЕРИИ ЗА СКРИНИНГ

- Всяко бебе с тегло при раждане ≤ 1501 гр. и/или гестационна възраст ≤ 32 седмици трябва да бъде скринирано за РН.
- Единични деца с тегло при раждане > 1501 гр. и/или гестационна възраст > 32 гс, които се определят от лекуващия неонатолог като високо рискови (наличие на един или повече допълнителни рискови фактори), трябва да бъде скринирано за РН:

- разгърнат некротизиращ ентероколит
- сигнификантна ацидоза,
- интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК) II или по-тежка степен
- мозъчен инсулт
- продължителен период на оксигенация чрез апаратна вентилация
- шок или хипотензия,
- период на тежка и продължителна анемия и кръвопреливания
- сигнификантни промени в хомеостазата в перинаталния период
- интраутеринна хипотрофия
- хирургична интервенция с обща анестезия в неонаталния период

СКРИНИНГ ПРОТОКОЛ

- Бебета, родени преди 28 гс (27 седмици и 6 дни), трябва да бъдат прегледани за първи път на 30 до 31 гс.
- Бебета, родени между 28 и 32 гс, трябва да бъдат прегледани за първи път на 32 до 34 гс (4 до 5 седмици след раждането).
- Бебета, родени над 32 гс, но с тегло под 1501 гр., трябва да бъдат прегледани за първи път на 32 до 34 гс (4 до 5 седмици след раждането).
- Всяко бебе с тегло под 1501 гр. и/или под 32 гс, както и всяко бебе, определено от лекуващия неонатолог като рисково, трябва да бъде прегледано за първи път преди изписването му от неонатологичното отделение.
- Последващи прегледи трябва да се осъществяват минимум веднъж седмично, когато:

- съдовете завършват в I зона или централната II зона; или
- налице е плюс или преплюс болест; или
- налице е каквато и да е РН във II зона;
- налице е стадий 3 независимо от зоната.

- Последващи прегледи на всеки две седмици във всички останали случаи, докато не се покрият критериите за преустановяване на прегледите.

ПРЕКРАТЯВАНЕ НА ПРЕГЛЕДИТЕ

- При бебетата без данни за РН, прегледите могат да бъдат преустановени, когато е налице пълна васкуларизация на периферната ретина (включително зона 3).
- При бебетата с данни за РН, прегледите могат да бъдат преустановени в случаите, когато са налице поне един от долните критерии за регрес на заболяването при поне 2 последователни прегледа:

- липса на увеличаване на тежестта на заболяването;
- частично обратно развитие, с тенденция към пълно развитие;
- промяна в цвета на вала от розов в бял;
- преминаване на съдовете през вала;
- заместване на лезиите на активна РН от цикатрициална тъкан.

- Изследването за последствия от РН, които могат да налагат лечение, трябва да продължи, независимо от прекратяването на скрининга за заплашващо зрението заболяване.

ЛЕЧЕНИЕ НА РН

- Лечение на РН трябва да бъде предприето, когато е налице едно от следните патологични изменения (покрива критериите на ETROP за лечение при предпрагова РН тип 1):
    - ✓ Зона I, всеки стадий РН с „плюс“ болест;
    - ✓ Зона I, стадий 3 с или без „плюс“ болест;
    - ✓ Зона II, стадий 3 с „плюс“ болест.
- При наличие на РН в Зона II, стадий 2 с „плюс“ болест, е необходимо внимателно проследяване на детето, с готовност за провеждане на лечение при първи признаци на прогресия на заболяването.
- При наличие на предпрагова РН лечението трябва да бъде проведено в първите 48 – 72 часа от диагностициране на заболяването.
- При наличие на агресивна задна РН (AP-ROP) лечението трябва да бъде проведено възможно най-бързо, до 48 час от диагностициране на заболяването.
- Транспупиларната диод лазерна терапия е първа линия на терапия.
- При наличие на технически или кадрови проблеми при извършването на лазертерапия, като втори избор на лечение се препоръчва криотерапията.
- Интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти се препоръчва само за единични случаи на РН – невъзможност за осигуряване на лазер- или криотерапия в първите 48-72 часа от диагностицирането на РН, изискваща лечение, наличие на мътнини в стъкловидното тяло, непозволяващо визуализация на очно дъно и в единични случаи на много агресивна задна РН (AP-ROP).

- В случаите на частично отлепване на ретината (стадий IVA и IVB) единствените лечебни възможности включват осъществяването на витреоретинална хирургия.

- В случаите на стадий V не се препоръчва осъществяването на витреоретинална хирургия, поради изключително лошите функционални резултати, дори при отличен анатомичен такъв.

ПОСТОПЕРАТИВНИ ГРИЖИ И НАБЛЮДЕНИЕ

- Постоперативното наблюдение на бебето трябва да продължи в съответното интензивно неонатологично отделение.

- Постоперативно в продължение на 5-7 дни се прилага фиксирана комбинация от антибиотик/стероид 2-3/дни в третираното око/очи.

- Първият преглед трябва да се осъществи 5-7 дни след лечението, като повторни прегледи трябва да се осъществяват поне веднъж седмично до установяването на признаци на регрес на заболяването.

- В случаите, когато не се наблюдава регрес на заболяването след проведено лечение, повторно лечение трябва да бъде предприето 10-14 дни след първоначалното лечение.

ДЪЛГОСРОЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ

- При всички недоносени деца, при които е наблюдавана степен 3 на РН, която е преминала в спонтанен регрес, както и при всички деца, лекувани за РН, е необходимо провеждането на по-чести профилактичен прегледи, от тези, заложени в националните скринингови програми. Точните срокове се определят от наблюдаващия неонатолог в зависимост от риска за късни ретинални и съдови промени.

- Всяко дете, родено недоносено, независимо от това дали е имало или нямало РН, трябва да бъде профилактично прегледано на 6 и 12 месечна възраст. Последващите профилактични прегледи се определят от наблюдаващия офталмолог в зависимост от клиничната находка на 6 и 12 месечна възраст.

1.4.2. Методи за изследване

БИНОКУЛАРНА ИНДИРЕКТНА ОФТАЛМОСКОПИЯ (БИО)

Този метод е считан за „златен стандарт“ в диагностиката и лечението на РН [176, 177, 178, 179, 180]. Той позволява получаването на стереоскопична картина от очното дъно след медикаментозна мидриаза. При методът се използва блефаростат и е необходимо накапването на локален анестетик (в България - 0,5% Proxymetacaine Hydrochloride - Alcaine 0,5%), а за оглед на крайна периферия чрез вгъване – склеропресор; бинокулярен индиректен офталмоскоп и различни по сила събирателни лещи – 20D, 28D, 30D [176, 177]. Като се използва „феноменът на куклената глава“ може да се огледа голяма част от периферията на ретината, но е по-добре да се приложи и склеропресия за оглед на крайна периферия. Предимството на метода е, че е безконтактен и дава стереоскопична картина. Основен недостатък е, че не позволява запис на картина на очното дъно, но по - нови модели позволяват свързване с дигитална камера [179, 181].

ДИРЕКТНА ОФТАЛМОСКОПИЯ

Не е препоръчителен метод за основен скрининг на РН, но е лесноизпълним. Има голямо увеличение (15 пъти), малко огледно поле (5°) [176, 177]. Картината не е стереоскопична и не може да се достигне до крайна периферия. Полезен е за оценка на ДЗН и кръвоносните съдове в заден полюс – липса или наличие на „плюс“/“преплюс“ болест. Методът може да играе ролята на груб скрининг, извършван дори от неофталмолози [182].

ФУНДУС КАМЕРИ

Заснемането на очното дъно е значителен напредък в диагностиката на ретинални заболявания, в това число и РН. Най-широко и най-дълго използваната фундус камера в клиничната практика е RetCam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA). Тя е широкоъгълна контактна система, като в зависимост от използваната леща на сондата може да се получи поле от 30°, 80°, 120°, 130° [183]. Моделът RetCam III има и модул за флуоресцеинова ангиография (ФА), а има и модел RetCam III Shuttle, който може да се използва и в неонатологичните звена, дори от обучен

немедицински персонал [183]. Недостатъци на метода са, че е контактен (използва се анестетик и гел), свързан е със стрес за детето и не дава стереоскопична картина [184]. Основните предимства са, че се получава качествен образ с висока резолюция, който след това може да бъде анализиран и преглеждан от различни специалисти. Поради това е натрупан богат клиничен опит с използването на RetCam в диагностиката и проследяването на деца с РН [185, 186].

Съществуват и безконтактни фундус камери, като някои модели на NIDEK Inc., Aichi, Japan. Те дават 30° огледно поле при висока резолюция, като камерата е приложима и при тясна зеница.

Основният недостатък на фундусовите камери е липсата на стереоскопично впечатление, което се придобива с БИО. Но има съществени преимущества: кратко време на извършване, образи с висока резолюция, по-малка травматичност (образът се анализира от много екзаминатори), възможност за телемедицина. Това определя и широкото приложение в клиничната практика [187, 188, 189, 190].

ОПТИЧНА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ (ОСТ)

ОСТ се използва в офталмологията от 1995 г. [191, 192]. Той е неинвазивен безконтактен метод за in-vivo изобразяване на ретината с висока разделителна способност, като все повече се събират данни за приложението му при деца [193, 194, 195], особено на ръчно-преносими устройства (основно SD-OCT). Методът се използва в диагностиката на AP-ROP, но ограничено [196]. Може да се прилага и при измерването на централна дебелина на ретината и оценяване на нейното състояние преди и след лечение [197, 198, 199, 200, 201, 202, 203]. Maldonado и кол. наблюдава кистоиден макулен оток, като изказва предположение, че това е показател за лазертерапия. Същият автор използва методът и за оценка на съдовите промени при РН [204, 205]. Той все още не се прилага рутинно, но в бъдеще това може да се промени.

ФЛУОРЕСЦЕИНОВА АНГИОГРАФИЯ (ФА)

Това е метод, който широко се използва при диагностиката на ретинална и хориоидална патология. Някои фундосови камери са снабдени с ФА модул (RetCam III), като този метод се използва за визуализиране на фовеята, както и за прецизиране

на диагностиката при неоваскуларните промени при РН [206, 207, 208, 209, 210, 211]. Все още методът не е навлязъл рутинно при изследването на РН.

ЕХОГРАФИЯ

Това е лесноприложим метод, който може да се използва и през клепачите. Информативната стойност е по-ниска от тази на БИО там, където последната може да се използва [212]. Изследването е много информативно при непрозрачни очни среди – диференциална диагноза на левкория и тракционно отлепена ретина [2, 212, 213, 214].

ЦВЕТНА ДОПЛЕР ЕХОГРАФИЯ

Логичен метод за изследване, при положение, че промените при РН засягат ретиналното съдово русло [159]. Проведените проучвания с цветна-доплер ехография дават противоречиви резултати при деца, развили и неразвили „плюс“ заболяване [2, 215, 216, 217, 218, 219].

1.4.3. Лечение на РН

Първите съобщения за успешно лечение на РН са в Япония през 1968 г. [220], където е приложена фотокоагулация с ксенонов лазер при две недоносени деца с привидно добър терапевтичен отговор, а малко по-късно и лазерна светлина [221]. Поради технически трудности и публикации за добри резултати с криотерапия [222], последната измества лазер-лечението по това време.

1.4.3.1. КРИОТЕРАПИЯ

Основава се на теорията за патогенезата на заболяването – обработка (аблация) на периферната исхемична ретина води до намалено освобождаване на вазоактивни субстанции, които са стимул за неоваскуларизация. Ben-Sira и кол. третират аваскуларната ретина периферно от вала при 18 очи и наблюдават регрес на РН при всички очи [222]. Други автори също съобщават за добри резултати от криотерапията [223, 224], като има и противоположни мнения [225, 226].

През 1986 г. стартира мултицентрово проучване с цел да се оцени безопасността и ефикасността на криотерапията при РН – CRYO-ROP, като основната цел е „да се прецени ползата от аблацията на периферната аваскуларна

ретина“ и втора цел – „да се сравнят дългосрочните резултати при очи с тежка РН с и без приложена криотерапия“ [160, 227].

Криотерапията се прилага трансконюнктивно или трансклерално под пряк визуален контрол под локална или обща анестезия. Обработва се цялата аваскуларна ретина периферно от вала, като се избягва да се коагулира върху него. Аваскуларните зони трябва да се обработят напълно, без застъпване на коагулатите. При положително повлияване „плюс“ заболяването регресира в първите 7-10 дни, екстраретиналната фиброваскуларна пролиферация – в първите 12-21 дни, а първият контролен преглед се извършва 7 дни след лечението, като се търсят нетретирани аваскуларни зони [160], и ако има такива, то те се обработват повторно.

При криотерапията могат да се наблюдават различни усложнения: системни – брадикардия, цианоза, потискане на дишането [228], локални – изразен оток на клепачите, хемоза и лацерация на конюнктивата; вътреочни – финни задни синехии, кистоиден оток на макулата, витреални и ретинални хеморагии [229, 230].

Основната цел на проучването (CRYO-ROP) е постигната при първите резултати, които показват категорично и статистически значимо понижение на неблагоприятния изход от заболяването с 49.3% при третираните, спрямо нетретираните очи [229]. Втората цел също е постигната – има категорични данни по отношение на запазването на зрителната острота, контрастната чувствителност и периферното зрение в лекуваните очи [124, 230, 231, 232, 233, 234, 235]. Децата, включени в проучването, са проследени на 3 месечна, 1, 3.5, 5.5, 10 и 15 - годишна възраст, като са сравнени ранните и най-вече късни структурни и функционални промени в групата на лекуваните и нелекуваните пациенти. Едновременно с това, е установена по-висока честота на високостепенна миопия при лекуваната група, в сравнение с нелекуваната на 10 годишна възраст. Активната РН в зона I остава водеща причина за лош функционален и анатомичен резултат – 75% от третираните очи със засягане на зона I имат неблагоприятен изход въпреки навременното лечение [236].

Първите резултати от криотерапия при РН в България изнася Филипов през 1989 г. [237]. Ефектът е незадоволителен, поради късното поставяне на диагнозата и достигане на стадий 4 при повечето деца. Само при 3 третирани очи със степен 3, РН не прогресира.

През 1997 г. Контрова и кол. съобщават за добър изход при провеждане на криотерапия при предпрагова РН [238].

2003 г. Чернодринска съобщава за положителни резултати при провеждане на криотерапия на 87 деца (148 очи) [36].

2013 г. Маринов в своя дисертационен труд също констатира благоприятен ефект от приложената криотерапия на 15 деца [2].

Усложненията след провеждане на криотерапията [228, 229, 230] и окончателните резултати от CRYO-ROP проучването доказват, че е необходимо въвеждането на нов по-ефикасен и щадящ метод – лазертерапия.

1.4.3.2. ЛАЗЕРТЕРАПИЯ

При този метод принципът на лечение е същият като при криотерапията – аблация на периферната аваскуларна ретина с цел преустановяване на отделянето на проангиогенни вещества, водещи до неоваскуларизация с последваща тракция и отлепване на ретината. Интересът към лазертерапията се възвръща след въвеждането в клиничната практика на лазерния индиректен офталмоскоп (ЛИО). Има много публикации за успешното, по-бързо и по-атравматично приложение на различни варианти на лазертерапия (предимно транспупиларно, но и трансклерално) при РН с не по-лош резултат от криотерапията [239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247]. Това води до постепенното изместване на криотерапията като предпочитан метод за лечение на РН от транспупиларната лазертерапия.

През 1994 г. Laser ROP Study Group осъществява анализ на информацията от четири самостоятелни проучвания, сравнявайки резултатите от лазер- (аргон и диод) и криотерапията при прагова РН**.** От анализа могат да се направят няколко заключения. Лазертерапията е не по-малко ефективна от криотерапията по отношение лечението на прагова РН. Ранните (на осмата седмица след лечението) добри структурни резултати са еднакви след крио- и лазертерапия. Системните усложнения при криотерапия са статистически-значимо по-високи от тези, наблюдавани при лазертерапия. Очите, третирани с лазертерапия, имат по-добра коригирана зрителна острота в сравнение с очите, третирани с криотерапия (на 10 годишна възраст), както и по-рядко се наблюдават изменения в задния полюс

(ектопия на макулата). По-рядко се срещат рефракционни аномалии при очите, третирани с лазертерапия, в сравнение с тези, лекувани с криотерапия.

За провеждане на лазертерапията е необходима седация на детето, неподвижна глава и добра мидриаза. Препоръчително е аваскуларната ретина да се обработи периферно от вала на отстояние ½ коагулат един от друг [242, 248].

Има публикации за метод на лазертерапия, при която се обработва първично или като последващо лечение зоната пред вала (постериорно на вала). 2013 г. Ells и кол. извършват на 18 очи първична обработка с лазертерапия постериорно на вала с добри ранни структурни резултати [249]. 2014 г. Arvas и кол. използват методиката като допълващо лечение на вече извършена обработка на аваскуларната ретина зад вала [250]. Те съобщават също за добри ранни резултати, като методът може да се използва при недобро повлияване след първичната обработка на аваскуларните зони на ретината.

При лазертерапията могат да се получат редица усложнения: преходно или постоянно потъмняване на роговицата или лещата; корнеален хидропс, улцеративен кератит, исхемия в преден очен сегмент, коагулиране на ириса, хифема, ретинални, преретинални и витреални хеморагии; централна венозна оклузия; транзиторно повишение на ВОН [248, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260].

Лазертерапията при РН е въведена в България през февруари 2002 г. от д-р Чернодринска и д-р Холевич в университетска очна клиника на „Александровска болница“, гр. София [36].

След CRYO-ROP проучването е проведено друго проучване за ползата от прилагане на допълнително количество кислород в точно определен момент в развитието на РН – STOP-ROP [67]. Нито това проучване, нито LIGHT-ROP проучването [261] (редукция на светлинното въздействие до постменструална възраст от 32 гс), е довело до успех в лечението на РН. Тези факти довеждат до стартирането на ETROP проучването, чиято основна цел е да сравни ранните и късни структурни и функционални резултати след лазертерапия при предпрагова РН и криотерапия при прагова РН [167]. В резултат са обособени тип 1 и тип 2 предпрагова РН (виж **табл. 1.3.5.1.**). Ранното лечение на тип 1 предпрагова РН (не и на тип 2), понижава с още 15% риска от неблагоприятен структурен и функционален изход. Показанията за скрининг и лечение на РН в Република България са

установените от ETROP проучването [24]. При използването на тези показания много автори по света съобщават за добри структурни и функционални резултати при използването на лазертерапията за лечение на РН [262, 263, 264, 265, 266].

1.4.3.3. ИНТРАВИТРЕАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА АНТИ-VEGF МЕДИКАМЕНТИ

Сериозно изпитание по отношение на лечението представляват тип 1 предпрагова РН и AP-ROP. Зоната е прекалено назад, за да се достигне с крионаконечник, а аблацията (крио- или лазераблация) може да доведе до трайна загуба на централните участъци на зрителното поле. След по-задълбочено изследване на патогенезата на РН се установява, че заболяването преминава през две фази: *първа*, хипероксична, обхващаща периода от около 22 до 30 седмица постменструална възраст и съпроводена с понижение на концентрациите на VEGF; и *втора*, хипоксична, обхващаща периода от 31 до 44 постменструална седмица и съпроводена с рязко покачване на VEGF. Тези факти са довели до началото на прилагане на анти-VEGF медикаменти [2], като се счита, че приложението не трябва да става по-рано от 31 седмица постменструална възраст, т.к. това би довело до неуспех от лечението.

Широко приложение намират следните препарати:

- Pegaptanib (Macugen) – блокира само някои форми на VEGF-A (селективен анти- VEGF блокер).
- Ranibizumab (Lucentis) – фрагмент от антитяло с добра тъканна пенетрация, блокиращ всички форми на VEGF-A (неселективен анти- VEGF блокер).
- Bevacizumab (Avastin) – цяло антитяло, по-слаба тъканна пенетрация, но по-дълъг полуживот, блокиращ всички форми на VEGF-A (неселективен анти-VEGF блокер) – използва се в офталмологията – извън показания (off label) [267, 268].
- Aflibercept (Eylea) – VEGF – trap - блокиращ форми на VEGF-A, VEGF-B, PGF.

Aflibercept (Eylea) е сравнително нов медикамент, който официално е одобрен от FDA (2014-2015 г.) за офталмологично приложение при влажна форма на макулна дегенерация, свързана с възрастта и диабетен макулен оток [269]. Все още има много

малко проучвания при лечение на РН. Salman и Said го използват при РН в доза 1 mg/0.025 ml интравитреално при 26 очи. Според тях монотерапията с този медикамент е лесен, безопасен, алтернативен метод за лечение на високорискова предпрагова РН тип 1 [270], но се налагат по-дългосрочни проучвания.

Bevacizumab (Avastin - 0,625mg/0,05ml) е одобрен от FDA през 2004 г. за лечение на метастатичен коло-ректален карцином; но се прилага извън показания за различни неоваскуларни и ексудативни очни заболявания от май 2005 г. [271], като се аплицира при РН както самостоятелно, така и в комбинация с лазертерапия с добри структурни и функционални резултати [271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283].

Ефикасността от интравитреалното приложение на bevacizumab се изследва от две проспективни проучвания:

BLOCK – ROP - проучване с основна цел да установи безопасността на еднократното интравитреално приложение на bevacizumab в стъкловидното тяло при недоносени с АР-ROP и втора цел – да установи неговата ефикастност в сравнение с конвенционалната лазертерапия [284]. Проучването е прекратено, поради твърде малкия брой пациенти и невъзможност да се отговори на поставените цели.

BEAT-ROP – рандомизирано проучване с основна цел да установи безопасността на интравитреално приложение на bevacizumab при РН стадий 3(+) в зона I и зона II и да го сравни с конвенционалната лазертерапия [285]. Изследвани са 150 деца (300 очи), като интравитреалното приложение на bevacizumab показва значително по-добър ефект в сравнение с лазертерапията при РН стадий 3 (+) в зона I, но не и в зона II.

Bevacizumab се прилага се в следните случаи [2, 275]:

- Наличие на тежка АР-ROP с нарушена видимост на ретината и невъзможност за лазер/криолечение.
- Резистентност на конвенционалната лазер/криотерапия, преди да се оформят фиброзни мембрани и тракции (т.к. медикаментът не може да потисне фибротичните процеси, а дори може да стимулира контракцията на вече развили се фиброзни мембрани и да индуцира тракционно отлепване на ретината [286, 287]).

- За потискане на неоваскуларизацията при напреднали стадии на РН (4А) с цел улеснение на последваща витректомия.
- За блокиране на VEGF в стъкловидното тяло и предотвратяване на прогресията на стадий 4А.
- За потискане на ирисовата неоваскуларизация, която не може да се обработи с лазер.

Наскоро започва да нараства броят на съобщенията за късни рецидиви на заболяването след приложение на bevacizumab, с формиране на нова демаркация периферно от предходната, при това значително по-късно отколкото при обостряне след конвенционална крио- или лазертерапия [277, 288, 289, 290]. Това означава, че децата, лекувани с анти-VEGF медикаменти трябва да се проследяват по-продължително време в сравнение с третираните с конвенционална терапия. Необходими са и допълнителни изследвания за уточняване на дозата на медикамента (в момента се прилага половината от дозата за възрастни).

Натрупват се данни и за системни усложнения след приложението на bevacizumab [267, 291, 292, 293, 294]. Той е цяло антитяло, което предполага задържането му в стъкловидното тяло, но и по-дългия полуживот [267]. Системните ефекти могат да се дължат на незрялост на кръвно-ретинната бариера или на нейното нарушение при лазертерапията (при комбинирано лечение) [294].

За друг анти-VEGF медикамент - Ranibizumab (Lucentis) са натрупани по-малко клинични данни, но повечето автори съобщават за добри ранни структурни и функционални резултати от лечението на РН [295, 296, 297, 298].

За Pegaptanib (Macugen) има значително малко проучвания, но с благоприятни ранни структурни и функционални резултати от лечението на РН, комбинирано с лазертерапия [299].

Интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти в България се препоръчва само за единични случаи на РН – невъзможност за осигуряване на лазер- или криотерапия в първите 48-72 часа от диагностицирането на РН, изискваща лечение; наличие на мътнини в стъкловидното тяло, непозволяващо визуализация на очно дъно и в единични случаи на AP-ROP [24].

1.4.3.4. ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Въпреки напредъкът в диагностиката и лечението на РН, 31.1% от лекуваните очи достигат до отлепване на ретината [236]. Прилагат се различни оперативни интервенции, но функционалните резултати са негативни, особено в стадии IVB и V.

От оперативните техники се прилагат еписклерални серклажни ленти, които да отбременят тракциите в стъкловидното тяло над мястото на вала, с първоначално добри резултати [300, 301, 302]. Основното предимство пред витректомията е запазването на собствената вътреочна леща на детето. Еписклералните серклажи имат много недостатъци: трябва да се отстранят след няколко месеца, за да не пречат на нарастването на окото; не могат напълно да неутрализират витреоретиналните тракции; индуцират тежка миопия, а монокуларно – амблиопия [175].

Витрео-ретиналната хирургия премахва адекватно наличните тракции и е по-логичен метод за лечение на вече настъпило отлепване на ретината, макар и с противоречиви функционални резултати. Прилагат се техниките – closed и open sky-витректомия. Предпочита се „затворената“ витректомия, като днес се използват и 23G, 25G, 27G техники. Анатомичният резултат при стадии IVB и V може и да е добър, но функционалния най-често е негативен [303, 304, 305, 306, 307, 308, 309].

Основните усилия трябва да се насочат към превенция на РН, ранна и адекватна диагностика и лечение, преди да се стигне до отлепване на ретината. Оперативното лечение на РН е „хирургия на спасението“, т.к. при стадий V на РН не може да се възстанови зрителната функция [175, 303].

1.4.3.5. ПРОПРАНОЛОЛ

Събират се данни за ефекта от приложението на перорален пропранолол, съчетано с локално накапване на пропранолон, което според някои автори води до намаляване на случаите на прогресия на вече развита РН стадий 2 и стадий 3 до по тежки степени на заболяването [310, 311, 312]. Трябва да се проведат по – големи проучвания, за да се оцени клинично съотношението полза / риск от пероралното приложение на пропранолол.

1.4.4. Телемедицина

Напредъкът в технологията води до възможност за получаване на дигитални образи от очното дъно с висока резолюция и разработването на телемедицински програми за диагностика, скрининг и междуклинични консултации с водещи специалисти в областта на РН [2, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320]. Заболяването позволява това, поради няколко причини: има световно приети стандарти за скрининг, класификация, диагноза и лечение [155, 156, 166]; при навременно диагностициране и адекватно лечение има добър функционален резултат [160, 167]; РН е сред водещите причини за предотвратима детска слепота в развитите и развиващи се страни [12, 14]; намаляващ брой специалисти, които да извършват скрининг и лечение на РН [321, 322]; трудна и рискова транспортабилност на недоносените деца.

РН е заболяване, което изисква мултидисциплинарен подход – колаборация на неонатолози, офталмолози, педиатри и общопрактикуващи лекари. Телемедицинската връзка между тези специалисти в България може да доведе до навременни и адекватни грижи за недоносените деца [2, 323, 324]. В България големите Университетски болници разполагат с апаратура, позволяваща запис на дигитални образи и възможността тези апарати да се свържат в единна мрежа, което е напълно реално. Това ще позволи създаването на база данни, статистически значима информация за заболеваемостта от РН в страната и ще е основа за създаване на Национален регистър на РН [2, 48].

1.4.5. Рискови и прогностични фактори за възникване и прогресия на РН

Изследвани са множество пре- и постнатални рискови фактори за възникване и прогресия на РН, както от страна на майката, така и от страна на детето [2, 41, 43, 89, 90, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338]. С повишена честота на РН се свързват общата морфологична незрялост, ТР, ГВ, кислородна зависимост.

От страна на майката се предполагат допълнителни рискови фактори [2]: прилагане на различни видове асистирани репродуктивни техники (ART), предшестващи преждевременни раждания, предшестващи аборти, патологично протекла бременност, употреба на медикаменти.

Роля за преждевременните раждания играят различните техники за асистирана репродукция (ART), в частност – ин витро фертилизацията (IVF), които водят до многоплодни бременности и преждевременно раждане, оттам и повишаване на честотата на РН [339, 340, 341, 342, 343, 344, 345].

Chan и кол. изследват 399 недоносени деца и намират статистически значима асоциация на ART с РН, налагаща лечение [340]. Watts и Adams изследват 179 преждевременно родени деца и намират статистически значимо повишение на стадий 3 на РН сред деца, родени след IVF [345]. Има и противоположни данни, които сочат, че няма статистически значима връзка между честотата на РН и ART [342, 343]. ART водят до многоплодни бременности и преждевременно раждане.

Разнообразни са данните и за влиянието на многоплодните бременности (естествени или след ART) върху възникването и прогресията на РН [341, 344, 346, 347, 348]. Dos Santos и кол. [341] изследват 159 недоносени деца и установяват повишена честота на РН сред децата, родени от многоплодна бременност. Riazi-Esfahani и кол. [347] не намират статистически значима разлика в честотата и тежестта на РН при деца от едноплодни и многоплодни бременности.

Qui и кол. [346] изследват 3242 деца с ГВ < 32 гс и откриват тенденция за по-малка честота на РН при деца, родени от многоплодни бременности. Те обясняват тези резултати с различните причини за преждевременно раждане при едноплодни и многоплодни бременности. Shinwell и кол. [344] намират понижена честота на РН при недоносени деца, родени от многоплодни бременности.

През 2000 г. Чернодринска и кол. изследват недоносени близначни двойки, но не установяват различия в клиничната находка при близнаци и деца, родени от едноплодни бременности. Те отдават резултата на малката група [148].

От страна на плода допълнителни рискови фактори са [2, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338]: ТР, ГВ, кислородна зависимост; интрапартална асфиксия (ИПА), тегловен прираст; IGF1, VEGF, чести апнеи, продължителна апаратна вентилация, флуктуации в кислорода, респираторен-дистрес синдром (РДС), анемия, хемотрансфузии, сепсис, интравентрикуларни хеморагии (ИВК), хипоксемия, хипокарбия, хиперкарбия, лечение на персистиращ артериален канал (ПАК), дефицит на Vit. E, сърфактант, хипергликемия.

Кислородотерапията (инвазивна и неинвазивна апаратна вентилация) се прилага за спасяване на живота на недоносените деца. Въпреки многобройните проучвания няма ясно установени „безопасни“ стойности на PO_2 и Sat O_2 [41, 43, 69, 349, 350, 351]. Състоянието на детето се проследява с пулс оксиметрия и максимална редукция на подавания кислород [43, 351]. Преди 32 гс ранните ниски кислородни концентрации и високите по-късни такива, са свързани с понижен риск от развитие на РН [349].

Hellström и кол. изследват ежеседмично серумните нива на IGF-I при 84 недоносени деца и установяват, че задържащите се ниски стойности се асоциират с повишен риск от развитие на РН и са поне толкова прогностични, колкото ТР и ГВ [329].

През 2006 г. Löfqvist и кол. съобщават, че изследването на тегловния прираст, ежеседмичните нива на IGF-I и IGF-binding protein 3 (IGFBP3) в серума на недоносени деца е ранен и сигурен прогностичен белег за развитие на РН [90], а през 2009 г. валидизират метода, който става известен под името WINROP алгоритъм за установяване на рисковите недоносени деца [91]. Предложеният WINROP алгоритъм за скрининг е с много висока специфичност по отношение на установяване на високорискови за развитие на РН недоносени деца, което е доказано в много проучвания [352, 353, 354, 355, 356, 357, 358].

Това е довело до стартирането на проучването PREVENT-ROP, чиято цел е да установи безопасността на използването на рекомбинантен човешки IGF-1 (rhIGF-1) за лечение на РН, базирайки се на патогенезата на заболяването и ниските стойности на IGF-1 при развиваща се РН [359].

Друг рисков фактор за развитие на РН анемията на недоносеността и нейното лечение [96, 360, 361], макар че има и противоположни мнения [362, 363, 364].

Доказаната с хемокултура бактериемия (сепсис) е друг самостоятелен рисков фактор за развитие на предпрагова РН [365, 366].

В нашата страна са провеждани няколко изследвания върху рискови фактори, свързани с възникване и развитие на РН [2, 41, 43, 367]. Според авторите основните рискови фактори са ниско и екстремно ниско ТР, ниска ГВ, тежък РДС, продължителна апаратна вентилация и кислородотерапията. Докато неонаталния сепсис, големия брой хемотрансфузии през първия месец от живота, развитието на

хронична белодробна болест (ХББ), тежки ИВК и перивентрикуларна левкомалация (ПВЛМ) се явяват усложнения, срещани по-често при деца с РН [43].

Маринов [2, 368] за периода 09.2009-02.2012 г. проследява 132 недоносени деца в Пловдив и региона и изследва 15 рискови фактори от страна на майката (поредност на бременността, желана/нежелана бременност; предходни преждевременни раждания; предходни аборти; начин на зачеване; наличие на майчини инфекции; наличие на кървене по време на бременността; намеси върху маточната шийка; лекарствен прием; наличие на пре/еклампсия; състояние на плацента, пъпна връв, околоплоден мехур и води; начин на раждане) и 23 от страна на плода – ТР, ГВ, пол, степен на недоносеност, едноплодна/многоплодна бременност; APGAR score на 1 и 5 мин.; APGAR score на 1 и 5 мин. </=6; тегловен прираст на 6 седмица от живота; продължителност на апаратна вентилация; кислородотерапия; сърфактант; РДС, сепсис, хемо- и плазмотрансфузии; ИВК; хидроцефалия; ПВЛМ; хипербилирубинемия.

Той установява като сигнификантни и независими рискови за възникването на РН – „абсолютен и относителен тегловен прираст на 6-та седмица от раждането“; „едноплодна/многоплодна бременност“; „общ брой дни кислородна суплементация“; „тегло при раждане“. Докато показателят „APGAR score на 5-тата минута </=6“ е независим и сигнификантен рисков фактор за прогресия на вече възникнала РН до стадии, налагащи лечение [2].

Съществуват много рискови фактори (действащи самостоятелно или комплексно), които водят до развитие на РН и прогресиране до по-тежки стадии, налагащи лечение. Все още може да се използва формулата на Avery и Glass (1988 г.) за развитието на заболяването [369]:

НЕЗРЯЛОСТ (винаги) + КИСЛОРОД (често) + ДРУГИ ФАКТОРИ (в някой случаи) = **<u>РЕТИНОПАТИЯ НА НЕДОНОСЕНИТЕ (РН)</u>**

1.4.6. Превенция на РН

Първичната профилактика на РН е свеждане до минимум честотата на преждевременните раждания. Профилактиката в неонатологичните отделения се свежда до контрол на прилагането на кислород, сърфактант, обменни

кръвопреливания и лекарствената терапия. При вече възникнало заболяване спонтанен регрес се наблюдава при РН стадии 1 и 2, като в 90% от случаите периферната ретина се васкуларизира напълно без остатъчни структурни и функционални промени и без нужда от специфично лечение. След това е необходимо активно наблюдение през първите години с цел предотвратяване на амблиопия, корекция на рефракционни аномалии и страбизъм, които са по-често срещани при недоносени деца [39, 169, 370, 371, 372].

При вече достигнало заболяване до прагова РН или тип 1 предпрагова РН е необходима намесата на офталмолога и нуждата от провеждане на лечение. Иначе е установено, че е налице риск от неблагоприятен структурен и функционален изход при повече от 50% от пациентите с прагова РН и при още 15% от тези с тип 1 предпрагова РН [372, 373, 374]. При адекватно и навреме лекувани деца прогнозите са много добри, като в 70 до 80% от случаите се предотвратява загуба на зрение [373].

1.5. Изводи от литературния обзор:

1. РН е мултидисциплинарен проблем, не само офталмологичен.
2. РН е сред водещите причини за предотвратима, но необратима детска слепота и произтичащите от нея социални и икономически последици.
3. Патогенезата е комплексна, мултифакторна, все още неизяснена напълно.
4. Съществува общоприета класификация на заболяването и дефинирани критерии за скрининг и лечение (приети и в България).
5. Съществуват много рискови фактори (действащи самостоятелно или комплексно), които водят до развитие на РН и прогресиране до по-тежки стадии, налагащи лечение.
6. Усилията трябва да са насочени към скрининг на рисковите недоносени деца и ранно адекватно лечение, което да не позволи прогресия до стадий 4 и 5, като така ще се запази зрителна функция и ще се предотврати тежка инвалидизация на децата.

2. ГЛАВА ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е:

Да се установи честотата на РН сред недоносените деца, преминали скрининг през Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“, гр. София; да се установят рискови и прогностични фактори за проявата и прогресирането на заболяването; и да се проследи ранния посттерапевтичен ефект от лечението на РН.

За да се постигне поставената цел, възникнаха следните основни задачи:

1. Да се изследват недоносените деца, преминали скрининг за РН през Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ за периода от юни 2010 г. до декември 2015 г. и да се установи честотата и характеристиката на РН.

2. Да се изследват потенциалните рискови фактори от страна на детето както за развитие на признаци на РН, така и за прогресия на заболяването до тип 1 предпрагова РН, налагаща лечение.

3. Да се изследват потенциалните рискови фактори от страна на майката както за развитие на признаци на РН, така и за прогресия на заболяването до тип 1 предпрагова РН, налагаща лечение.

4. Да се установи надежността на инсулино-подобния растежен фактор 1 (IGF1) като прогностичен фактор за възникването и прогресията на РН.

5. Да се установи ранния посттерапевтичен ефект при различните методи на лечение – криотерапия, лазертерапия и интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти.

3. ГЛАВА МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Клиничен материал

3.1.1. Брой и разпределение на пациентите по групи

Клиничният материал за осъществяването на настоящия дисертационен труд включва недоносените деца, преминали скрининг за РН през Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ за периода от юни 2010 г. до декември 2015 г. – общо 1490 деца, като:

- от юни 2010 г. до февруари 2012 г. – пациентите са изследвани ретроспективно – **374 деца (25 %)**

- от март 2012 г. до декември 2015 г. – пациентите са изследвани проспективно – **1116 деца (75 %)**

Прегледите са извършвани на територията на:

- Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, гр. София

- Клиника по неонатология на СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София

- Клиника по неонатология на СБАЛДБ „проф. Иван Митев“, гр. София

- Клиника по неонатология на Първа МБАЛ; гр. София

При необходимост от лечение, то се осъществяваше в операционната зала на Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, гр. София и само в единични случаи на тежки нетранспортабилни деца – на място в клиниките по неонатология.

За посочения период бяха прегледани 1490 недоносени деца (780 момчета и 710 момичета), които покриват критериите за скрининг на преждевременно родени деца в Република България. За целта на проучването пациентите бяха разделени в следните групи:

- **Група I** – пациенти, които не са развили РН (N = 1151)
- **Група II** - пациенти, които са развили РН (N = 339)

- **Група IIA** - пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия (нелекувани) – (N = 229)
- **Група IIB** – пациенти с прогресираща РН, наложила лечение (N = 110).

3.1.2. Включващи и изключващи критерии, органи на наблюдението

Всички пациенти имат история на заболяването в архивите на Детско очно отделение (ДОО), УМБАЛ „Александровска“ - гр. София**. Критерии за включване** в проучването:

1. Недоносените деца, родени под 1500 гр. и/или 32 г.с. (навършена)

2. Всички недоносени деца с тегло при раждането под 2500 гр. при:

- Апаратна вентилация (инвазивна, неинвазивна)

- Тежка интрапартална асфиксия

- Вътречерепни кръвоизливи (ИВК)

- Хемотрансфузии

- Майчино-фетални и интраамниотични инфекции

Изключващи критерии: Всички недоносени деца, попадащи извън горепосочените групи.

Органи на наблюдението:

- Дисертантът

- Научните ръководители

- Детски офталмолози с дългогодишен опит в скрининга на недоносените деца

3.2. Методи на изследване

3.2.1. Диагностични методи

- Идентифициране на недоносените деца, подлежащи на скрининг.
- Запознаване с медицинската документация, пре-, пери- и постнаталните рискови фактори от страна на децата и майката (анамнеза по медицинска документация).
- Осигуряване на максимална медикаментозна мидриаза.
- Поставяне на локална капкова анестезия и блефаростат.
- Осъществяване на бинокуларна индиректна офталмоскопия (БИО) в неонатологичните отделения или заснемане на очното дъно с RETCAM III в ДОО на УМБАЛ „Александровска“, гр. София.
- Документиране на офталмолоскопичната находка и вземане на решение за контролен преглед или лечение (при необходимост)

Идентифициране на недоносените деца, подлежащи на скрининг и осигуряване на максимална медикаментозна мидриаза

Децата, отговарящи на включващите критерии на проучването, се идентифицираха от персонала в неонатологичните отделения. В деня на изследването максималната медикаментозна мидриаза се постигаше с трикратно накапване през 15 минути в конюнктивалния сак на Phenylephrine 2,5% Cyclopentolate 0,5%; осъществено от неонатологична сестра. Комбинацията от медикаменти бе напълно достатъчна за постигане на медикаментозна мидриаза и оглед на заден полюс, средна и крайна периферия с БИО и RetCam III. От множеството описани в литературата усложнения [376, 377, 378] при приложението на мидриатичен „коктейл“ досега не сме наблюдавали никое, което се потвърждава и от други автори при подобни проучвания [379]. От друга страна непостигането на добра медикаментозна мидриаза се счита за лош прогностичен белег.

Запознаване с медицинската документация

Изследващите офталмолози се запознаваха подробно с медицинската документация преди прегледа:

- Настояща история на заболяването (ИЗ) на детето, при извършване на скрининг в неонатологичните клиники.

- Епикризи от предходни пролежавания на детето в други болници и отделения.
- При извършване на прегледа в ДОО на УМБАЛ „Александровска“, гр. София – всички епикризи от раждането и от неонатологичните отделения, в които е лекувано детето.

Предполагаемите рискови фактори от страна на майката и детето се отбелязваха на авторска анкетна карта (**приложение 2**), а клиничната находка на РН – на вече утвърдена в практиката бланка за скрининг (**приложение 1**).

Поставяне на локална капкова анестезия и блефаростат

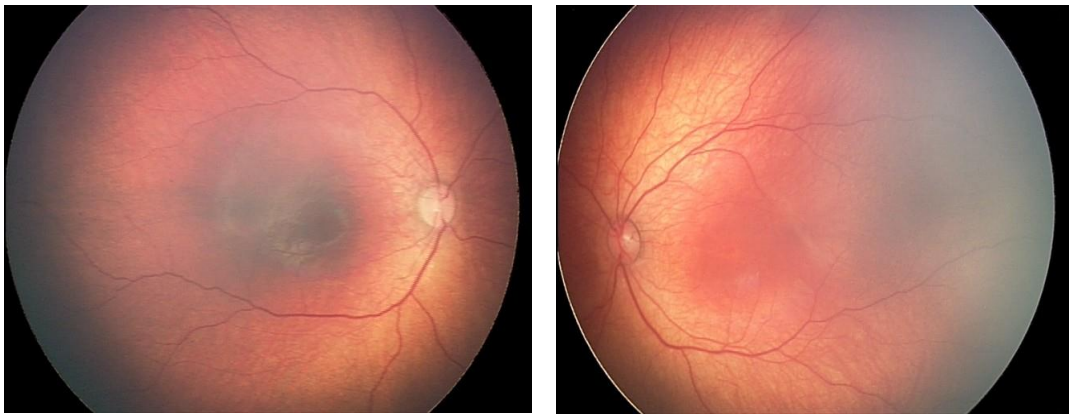
Всички скринингови прегледи на недоносени деца са извършвани под локална капкова анестезия, осъществена посредством еднократно накапване на Proxymetacaine Hydrochloride (Alcaine 0,5%), като се поставяха 1 или 2 капки в очите 30-60 секунди преди поставянето на детския блефаростат и началото на прегледа.

Клиничен преглед

В неонатологичните отделения прегледът бе извършван чрез БИО, т.к. тя все още е „златен стандарт“ в диагностиката и лечението на РН и други ретинални заболявания. Използван беше „феноменът на куклената глава“, детски блефаростат и 20D или 28D леща (лупа). Скринингът започваше не по-рано от четири седмици след раждането на детето, а контролните прегледи се извършваха през една или две седмици в зависимост от офталмоскопската находка и продължаваха до пълната васкуларизация на периферната ретина или регрес в промените в два последователни прегледа [24]. Изследването се осъществяваше в присъствието на неонатологична сестра и неонатолог, следящи общото състояние на детето.

При извършване на прегледа в ДОО на УМБАЛ „Александровска“, гр. София се използваше апаратът RetCam III (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA) – **фигура 3.2.1.2**. Той е широкоъгълна фундусова контактна система, получаваща изображение на очното дъно с висока резолюция и качество. Прегледът се извършваше отново след постигане на максимална медикаментозна мидриаза (по вече описания способ), локална анестезия, контактен гел (изкуствена сълза) и поставяне на детски блефаростат. За да се намали травматизма за детето прегледът се извършваше чрез заснемане на кратък видеоклип, започващ с фокус върху заден полюс и ДЗН, след което камерата се насочваше към темпорална, назална, горна и

долна ретинена периферия. От целия видеоклип се запазват само няколко изображения с висока резолюция на задния полюс и цялата ретинална периферия (**фигура 3.2.1.1.**). Предимството на метода е, че изображенията могат да се оценяват от много изследователи; да се проследява състоянието преди и след лечение, като може да се извършва и телемедицинска консултация.



Фигура 3.2.1.1. Нормален заден полюс на недоносено дете (RetCam III). Дясно и ляво око.

Фигура 3.2.1.2. Изследване с RetCam III – широкоъгълна фундосова камера за заснемане на викокачествени изображения. Снабден с леща за 130° огледно поле на очното дъно на недоносите деца. Има и модул за флуоресцеинова ангиография (ФА).

Документиране на офталмоскопичната находка

Офталмоскопичната находка се отбелязваше в ИЗ на пациентите ДОО на УМБАЛ „Александровска“, гр. София или в специална вече утвърдена бланка в неонатологичните звена (**приложение 1**), както и в декурзуса на неонатологичната ИЗ. Използваше се схемата и стандарта, приети на Националната Работна Среща за скрининг и лечение на РН в България с международно участие през 2009 г. (ревизирана 2014 г.) [24]. Съобразно находката се определяше следващият контролен преглед (след една или две седмици) или се вземаше решение за лечение.

Изследване на IGF-1

Изследвахме 51 недоносени деца с тегло при раждане (ТР) ≤ 1500 гр. и ГВ ≤ 32 гс; лекувани в Клиника по неонатология на СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София. На всяко дете са взети по две проби венозна кръв за изследване на IGF-1 – първа проба: при раждането и втора проба – две седмици след това. Използвахме радиоимунологичен метод за установяване на серумните нива на IGF-1, който беше осъществен в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ гр. София – Радиоимунологична лаборатория. Финансово проектът е осъществен по план-сметка на докторанта (Медицински факултет, Медицински университет, гр. София).

Скрининговите прегледи за РН се осъществяваха в клиниката по неонатология СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София чрез БИО по гореописаната стандартна методика.

Моделът на изследването е съобразен с патогенезата на РН и понижението на IGF-1 при развитието на РН в определена фаза [83, 86, 87, 88, 89] и използването му за прогностичен фактор за появата на РН [83, 85, 90, 91].

3.2.2. Методи на лечение

Осъществяването на лечение ставаше отново съобразно приетата Национална стратегия за скрининг и лечение на РН в България (2009 г. и септември 2014 г.) чрез – лазертерапия, криотерапия, интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти [24]. Показанията за лечение в Република България са:

- Лечение на РН трябва да бъде предприето, когато е налице едно от следните патологични изменения (покрива критериите на ETROP за лечение при предпрагова РН тип 1):

- ✓ Зона I, всеки стадий РН с „плюс“ болест;
- ✓ Зона I, стадий 3 с или без „плюс“ болест;
- ✓ Зона II, стадий 3 с „плюс“ болест.

- При наличие на РН в Зона II, стадий 2 с „плюс“ болест, е необходимо внимателно проследяване на детето, с готовност за провеждане на лечение при първи признаци на прогресия на заболяването.
- При наличие на предпрагова РН лечението трябва да бъде проведено в първите 48 – 72 часа от диагностициране на заболяването.
- При наличие на агресивна задна РН (AP-ROP) лечението трябва да бъде проведено възможно най-бързо, до 48 часа от диагностициране на заболяването.

Преди оперативната намеса двамата родители на всяко лекувано дете подписваха информирано съгласие след разговор с лекаря, който извършва манипулацията.

Техника на лазертерапията

След максимална медикаментозна мидриаза децата се сединраха при стриктно следене от анестезиолог на основните жизнени показатели – дишане, сърдечна дейност, кислородна сатурация; и се поставяше топикална анестезия. Използвахме транспупиларно диоден лазер - 810 nm (**фигура 3.2.2.1.**) с индиректен офталмоскоп (ЛИО). Коагулатите се поставяха в аваскуларната периферна ретина в зависимост от засегнатостта от процеса – циркулярно или само темпорално. След процедурата се назначаваха антибиотични капки локално.

Всички третирани деца бяха прегледани една седмица след лечението, а активното проследяване продължи в зависимост от повлияването на заболяването.

Фигура 3.2.2.1. Диоден лазер (810 nm.)

Техника на криотерапията

След въвеждане под обща анестезия при стриктно следене от анестезиолог на основните жизнени показатели се извършваше щателно почистване на оперативното поле. Под пряк визуален контрол се осъществяваше трансконюнктивално криокоагулация с обработка на цялата аваскуларна ретина, без да се криоапликира върху вала. До първия контролен преглед се назначаваха антибиотични и кортикостероидни капки за локално приложение.

Както при лазертерапията всички третирани деца бяха прегледани една седмица след лечението, а активното проследяване продължи в зависимост от повлияването на заболяването.

Техника на интравитреалното прилагане на анти-VEGF медикаменти

След въвеждане в обща анестезия и при строго спазване на асептиката и антисептиката в операционната зала, апликацията на анти-VEGF медикаменти се осъществяваше на 1-1,5 мм. от лимба. Иглата следва ход, успореден на зрителната ос, а не към ДЗН, за да не се засегне лещата, която в детското око е с по-голям предно-заден размер.

Контролът отново се провеждаше след една седмица.

3.2.3. Статистически методи

За обработката на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS версия 13.0, а за графичен анализ и онагледяване - програмата Microsoft Excel (MS Office 2010).

3.2.3.1. Дескриптивна статистика

С дескриптивните изследвания (описателни и аналитични) се изучават статиката и динамиката на явленията.

Честотен анализ (номинални и рангови променливи) - *абсолютни честоти* (броят на единиците в отделно взета група); *относителни честоти* (броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността).

Графични изображения – линейни, стълбовидни и секторни диаграми.

3.2.3.2. Методи за проверка на хипотези

Хипотезите са научнообосновани предположения, касаещи различни аспекти на явленията, процесите, обектите, за потвърждаването или отхвърлянето на които се търсят теоретични, експериментални и статистически аргументи.

Приложени са статистически хипотези с точно изчисляване на p-value. За приемане на нулевата хипотеза (H0) е използван критерият p-value > 0,05 (вероятността да се допусне грешка от първи род е над 5 %), а за приемане на алтернативната хипотеза (H1) е приложен критерият p-value < 0,05 (вероятността за правилно взето решение е над 95 %). Използваното критично ниво на значимост е α = 0,05. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α.

3.2.3.2.1. Параметрични методи

Регресионен анализ - чрез него се създава уравнение, което най-достоверно описва връзката и зависимостта между две променливи, за които предварително е установена достоверна корелационна зависимост. Основната задача на регресионния анализ е създаването на линейни и експоненциални модели за описване на вида на изследваните връзки. Бинарната логистична регресия (Binary logistic regression) се използва за количествена оценка на изследваните фактори.

3.2.3.2.2. Непараметрични методи

Знаково-рангов тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) - сравняване на две зависими групи (повторни измервания). Използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher’s exact test) - търсене на връзка между две качествени променливи (за изследване на зависимости между описателни данни).

4. ГЛАВА РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1. ЗАДАЧА 1

Задача 1 анализира честотата и характеристиката на РН за София и региона. За съответния период (юни 2010 г. – декември 2015 г.) бяха прегледани 1490 недоносени деца, отговарящи на критериите за скрининг в България [24]. Признаци на РН наблюдавахме при 339 деца (22.8%). При 110 деца заболяването прогресира до тип 1 предпрагова РН, налагаща лечение (7.4% от цялата скринирана група). Останалите 229 деца (15.4% от цялата група) показаха признаци на спонтанна регресия (тип 2 предпрагова РН).

По отношение на тежестта на РН от всички 339 деца, развили заболяването 135 деца (39.8% от децата, развили РН) бяха с РН стадий I; 86 деца (25.4% от децата, развили РН) – стадий II; 103 деца (30.4% от децата, развили РН) – стадий III; 4 деца (1.1% от децата, развили РН) - стадий IVA и 11 деца (3.2% от децата, развили РН) – стадий V.

Получените резултати за честотата на РН в София и региона (22.8%) са съпоставими с други автори в развити и развиващи се страни със сходни демографски характеристики с нашата страна – 25.5% [23], 38.3% – 41.4% [20], 34 % [15], 30.3% [2]. В България се наблюдава една тенденция за нарастване на честотата на РН – съобщаваните данни са от 5.4% [48], през 11.2% [43], 18.5% [41], 25.7% [44] до 30.3% [2]. Основната причина за това е напредъкът както в акушерството и гинекологията; така и в неонатологичните грижи, спомагащи за оцеляването на все по-незрели деца. Това води до увеличаване не само на честотата на РН, но и на тежката агресивна задна форма на заболяването – AP-ROP [2, 45].

В изследваната от нас група недоносени деца установихме при първи преглед 11 случая с РН стадий V, които до момента не са били скринирани за РН. За да не се случва това трябва стриктно да се спазва в цялата страна Националната стратегия за скрининг на недоносени деца в България [24].

В групата на децата, при които се е наложило лечение (група IIB) установихме „плюс“ болест при 49 случая (44.6%). РН в зона I имаше при 22 деца (20.0%), а в зона II – при 88 деца (80.0%). Процесът беше циркулярен в 88 случая (80.0%), а обхващащ само темпоралната част на ретина – при 22 случая (20.0%).

Главната ни цел в това проучване бе да установим пре-, пери- и постнатални рискови фактори от страна на детето и от страна на майката, които да помогнат за ранно откриване на деца с повишен риск да развият РН, както и на деца, при които клинично проявеното заболяване ще прогресира до стадии, налагащи лечение (тип 1 предпрагова РН).

При предполагаемите рискови фактори се извърши подбор на статистически значимите от тях за развитие на РН, и за регрес или прогресиране на вече развито заболяване – съпоставка между група I и група II; и съответно между група IIA и група IIB. При следващата стъпка се извърши множествен логистичен регресионен анализ на значимите рискови фактори (отново сравнение между група I и група II; и между група IIA и група IIB), за да се установи дали съществуват независими сигнификантни рискови фактори както за развитие/неразвитие на РН, така и за регрес/прогрес на вече възникнало заболяване.

4.2. ЗАДАЧА 2

Основната цел на Задача 2 е да се изследват потенциалните рискови фактори от страна на детето както за развитие/неразвитие на признаци на РН (съпоставка между група I и група II), така и за спонтанен регрес/прогресия на заболяването до тип 1 предпрагова РН, налагаща лечение (съпоставка между група IIA и група IIB).

Изследвани са 23 (двадесет и три) потенциални рискови фактора от страна на детето по отношение на лечение в неонатологично звено и развити заболявания в пре-; пери- и неонаталния период: тегло при раждане (ТР) и степен на недоносеност, гестационна възраст (ГВ), пол, едноплодни/многоплодни бременности, инвазивна апаратна вентилация (Инв. АВ), неинвазивна апаратна вентилация (Неинв. АВ), кислородотерапия, екзогенен сърфактант, фототерапия, брой хемотрансфузии (ХТ), респираторен дистрес синдром (РДС), интрапартална асфиксия (ИПА), хипербилирубинемия (ХБ), бронхо-пулмонална дисплазия (БПД), хронична белодробна болест (ХББ), персистиращ артериален канал (ПАК), интраутеринна хипотрофия (ИУХ), анемия на недоносеността, некротизиращ ентероколит (НЕК), неонатална пневмония, интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК) – по степени, субепендимен кръвоизлив (СЕК), постхеморагична хидроцефалия.

ТЕГЛО ПРИ РАЖДАНЕТО (ТР) И СТЕПЕН НА НЕДОНОСЕНОСТ

ТР е основен жизнен показател, отбелязван веднага след раждането (в първия час от живота), представено и закръглено до най-близкия грам [1]. Ниското тегло при раждане е установен рисков фактор за развитие на РН [41, 43, 326, 328, 331, 380, 381, 382, 383, 384, 285, 386] и основен критерий за проследяване на недоносените деца в различните скринингови програми. Такава функционира и в България, където се скринират недоносени деца с ТР < 1500 гр. [24]

Изследваният от нас контингент разпределихме според ТР в следните степени на недоносеност [387]:

- I степен – 2000 до 2499 гр.;
- II степен – 1500 до 1999 гр.;
- III степен – 1000 до 1499 гр.;
- IV степен - < 999 гр.

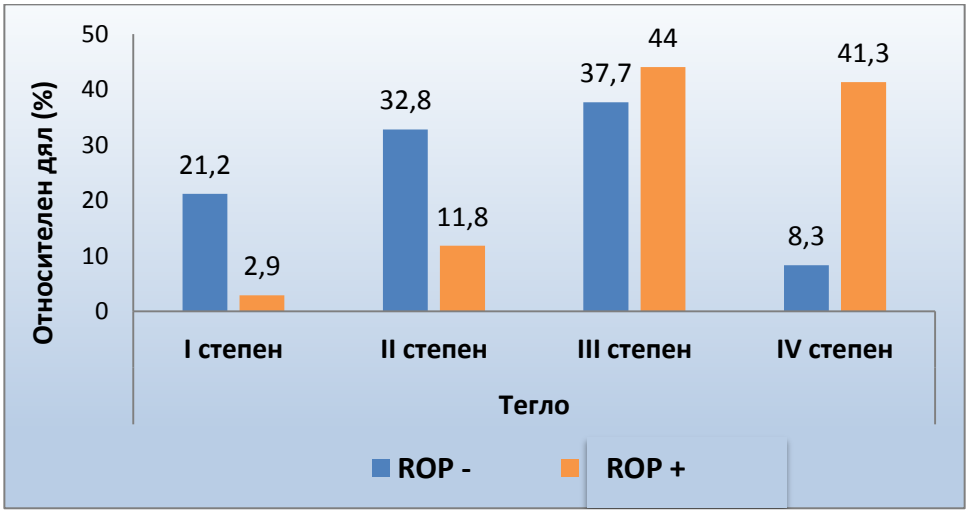
Разпределението на скринираните от нас 1490 недоносени деца на теглото и степента на недоносеност е следното: I степен – 254 деца (17.0%); II степен – 417 деца (28.0%), III степен – 583 деца (39.1%) и IV степен – 236 деца (15.8%) – представено на **фигура 4.2.1.**

Фигура 4.2.1. Разпределение на скринираните деца по степен на недоносеност.

От резултатите в видно, че около 70% от цялата група скринирани деца са II степен и III степен на недоносеност (съответно 28.0% и 39.1%), а значително по – малко са тези с IV степен – силно незрели (15.8%). Честотата на РН е следната в

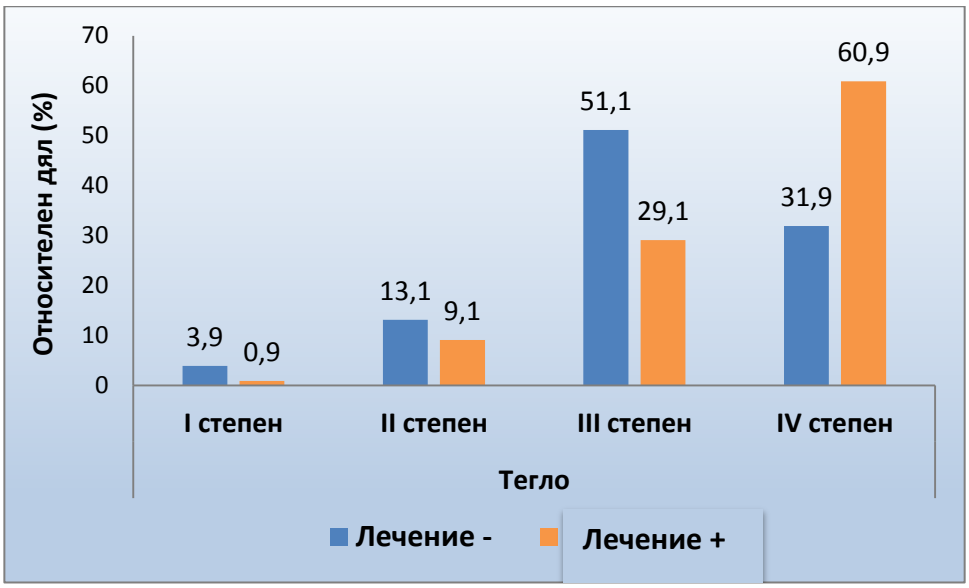
различните групи - I степен – 10 деца, развили признаци на РН (2.9%); II степен – 40 деца (11.8%), III степен – 149 деца (44.0%) и IV степен – 140 деца (41.3%). Прави впечатление, че честотата на РН значително нараства с понижаване на ТР и увеличаване на незрелостта на децата (III степен и IV степен на недоносеност).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) при всички степени на недоносеност (**p < 0.001**) – **фигура 4.2.2.**



Фигура 4.2.2. Съпоставка по ТР/степен на недоносеност между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).

При съпоставяне на спонтанно регресиралите и лекуваните деца по ТР/ степен на недоносеност (група IIA и група IIB) се установи статистически значима разлика при III степен и IV степен на недоносеност (**p < 0.001**) – **фигура 4.2.3.**



Фигура 4.2.3. Съпоставка по ТР/степен на недоносеност между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

Получените данни се подложиха на множествена логистична регресия, при която се установиха като независими и сигнификантни рискови фактори за развитие на РН - **III степен (p = 0.022; OR = 2,339) и IV степен на недоносеност (p = 0.003; OR = 3,650).** Независими и сигнификантни рискови фактори за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение, се потвърдиха: **IV степен на недоносеност (p = 0.048; OR = 8,260).**

Тези данни се потвърждават и от други български колективи, които са изследвали различни рискови фактори за развитие на РН [2, 41, 43]. При проучване на 361 недоносени деца Цветкова и кол. [41] намират „сходна честота на РН при деца с много ниско и екстремно ниско тегло, като обаче в групата с ТР под 1000 гр. е по-висока честотата на тежките степени на РН – градус IV – V“.

Слънчева и кол. [43] изследват 188 недоносени деца, като ги разделят на неразвили и развили РН (сходно на нашето разпределение между група I и група II). Те откриват аналогично на нашите резултати, че децата показали признаци на заболяването, са със статистически по-ниско ТР. Колективът не прави сравнение между спонтанно регресирали и лекувани деца.

Маринов [2, 368] проучва 132 недоносени деца и също ги разделя на неразвили и развили РН (идентично на нашето разпределение между група I и група II). Той

установява, че ТР е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение. Авторът за първи път в България при изследването на рискови фактори от страна на детето и майката, прави съпоставка между недоносени деца с РН, показали спонтанен регрес, и прогресирали до стадии, налагащи лечение (сравнение между група IIA и IIB). В неговата група не се установява, че степента на недоносеност е рисков фактор за развитие и прогрес на РН до по-тежки стадии.

В чуждестранната литература ниското ТР и високите степени на недоносеност (III степен и IV степен на недоносеност) са доказани рискови фактори за развитие на РН [326, 328, 331, 380, 382, 384, 385, 386] и за прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение [326, 381, 383, 389].

Akkiyun и кол. [326] откриват, че ниското ТР е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН и независим рисков фактор за прогресия на заболяването до стадий 3.

Yang и кол. [383] изследват влиянието на расата, пола и CRIB score (Clinical Risk Index for Babies) като предиктивни фактори за развитие на тежка РН, налагаща лечение. CRIB score включва клинични и лабораторни показатели, изследвани в първите 12 часа на живота: ТР, ГВ, вродени малформации, максимален base excess, минимален и максимален FiO_2 в първите 12 часа от живота. Авторите установяват, че CRIB score е силно прогностичен за развитието на РН, налагаща лечение.

Liu и кол. [384] изследват 1614 недоносени деца в Китай, като установяват сигнификантни и независими рискови фактори за развитие на РН: ниското ТР, ниската ГВ и дните на кислородна суплементация. Тези данни отговарят и на нашите резултати.

Goncalves и кол. [385] откриват като сигнификантен рисков фактор за развитие на РН – ТР < 1000 гр. (аналогично на изследваната от нас IV степен на недоносеност) и ГВ.

Теглото при раждане (ТР) е основен показател, отсяващ рисковите недоносени деца, подлежащи на скрининг, както по света, така и в България [24].

ГЕСТАЦИОННА ВЪЗРАСТ (ГВ)

Това е важен показател, определян от неонатолог и отразяващ морфологичната зрялост на плода. Установяването става по няколко на начина: анамнезтично – според първия ден на последния нормален менструален период [1]; ехографски – от проследяващия бременността акушер-гинеколог [387]; или по обективна преценка на неонатолог, присъстващ на раждането, според утвърдени скали за морфологична зрялост на плода. В нашето проучване ГВ е определяна от неонатолог и е отбелязана като абсолютна стойност, а данните са събрани от медицинска документация (основно епикризи от неонатологичните отделения, където са лекувани децата).

Разпределението на изследваната група по ГВ е представено на **таблица 4.2.1.**

ГВ	N	%
23	1	0,1
24	15	1,0
25	26	1,7
26	51	3,4
27	76	5,1
28	119	8,0
29	120	8,1
30	144	9,7
31	161	10,8
32	239	16,0
33	163	10,9
34	157	10,5
35	116	7,8
36	102	6,8
Общо	1490	100,0

Таблица 4.2.1. Разпределението на скринираните деца по ГВ (в гс).

Средната ГВ на децата, които не са развили РН е 32.1 гс, а на тези , които са проявили признаци на РН – 28.7 гс. Най-ниската ГВ в изследвана група е 23 гс, а най-високата – 36 гс. Имаме деца с по-висока ГВ, т.к. са били включени от наблюдаващия неонатолог, според критериите за скрининг в България [24], които задължават при определени обстоятелства да се скринират и по-зрели деца.

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на ГВ (**p < 0.001**) – **таблица 4.2.2.** При съпоставка по ГВ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е

показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) отново се установи статистически значима разлика (**p < 0.001**) - **таблица 4.2.3.**

РН	**N**	**ГВ**					**p**
		Mean	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**	
Не	**1151**	**32,1**	**32,0**	**2,5**	**24,0**	**37,0**	**<0,001**
Да	**339**	**28,7**	**28,0**	**2,7**	**23,0**	**36,0**	

Таблица 4.2.2. Съпоставка по ГВ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).

Лечение	**N**	**ГВ**					**p**
		Mean	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**	
Не	**229**	**29,3**	**29,0**	**2,6**	**24,0**	**36,0**	**<0,001**
Да	**110**	**27,5**	**27,0**	**2,5**	**23,0**	**36,0**	

Таблица 4.2.3. Съпоставка по ГВ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на логистичен регресионен анализ се установи, че **ниската ГВ** е независим и сигнификантен рисков фактор както за развитие на РН, така и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (**p < 0.001**)., т.е. колкото по-ниска е ГВ, толкова по-вероятно е детето да развие РН. Също колкото по-незряло морфологично е едно дете (колкото по-ниска е ГВ), толкова по-вероятно е да развие РН, налагаща лечение, а не да се стигне до спонтанен регрес.

При другото българско проучване, което използва модел като нашия, Маринов [2, 368] не открива статистически значима разлика по отношение на ГВ между

децата, развили/неразвили РН (група I и група II), но открива такава при спонтанно регресирали и лекувани деца (група IIA и група IIB).

В двете цитирани от нас проучвания върху рискови фактори за развитието на РН в българската офталмологична литература се установява, че ГВ е статистически значим рисков фактор за появата на заболяването [41, 43], но не се изследва неговото влияние върху прогресията на РН до стадии, налагащи лечение.

В достъпната специализирана офталмологична литература ГВ е общоприет сигнификантен рисков фактор за развитие на РН [384, 385, 386] и за достигане на заболяването до степени, при които е нужно лечение [326, 381, 383, 384, 388].

Точното определяне на ГВ е основен показател за морфологичната зрялост на плода и заедно с ТР – основен показател в програмите за скрининг на недоносени деца.

ПОЛ

Половото разпределение на изследваната група е равномерно с лек превес на мъжкия пол – от изследваните 1490 недоносени деца: 780 са от мъжки пол, а 710 от женски пол. Това разпределение е показано на **фигура 4.2.4.**

Фигура 4.2.4. Разпределение на скринираните деца по пол.

При мъжкия пол 598 деца не са развили РН, а 182 са проявили признаци на заболяването. Докато при женския пол – РН се е проявила при 157 деца, докато другите 553 са здрави.

По отношение на поставената цел на проучването да се установи съществуваща връзка между пола и развитие на РН, както и между пол и регрес/прогрес на вече проявена РН, наличните данни се подложиха на статистическа обработка. При нея не се установи статистически значима разлика нито между деца, непроявили РН и деца, проявили РН (група I и група II) (p = 0,575); нито между спонтанно регресирали и лекувани деца (група IIA и група IIB) (p = 0.632).

Тези данни се потвърждават и от друг български автор (Маринов), изследвал 132 недоносени деца в Пловдивски регион [2, 368].

В достъпната литература се откриха множество публикации, потвърждаващи установените от нас данни [43, 328, 365, 366, 380, 388]. Половото разпределение в тези проучвания беше равномерно.

Съществуват и противоположни мнения. Yang и кол. [383] при изследване на 299 недоносени деца установява, че мъжкия пол е сигнификантен прогностичен фактор за развитие на РН, налагаща лечение. Weintraub и кол. [338] също потвърждават, че мъжкия пол е сигнификантен рисков фактор за възникване на РН. Възможно обяснение според авторите е по-голямата податливост на момчетата към заболявания в неонаталния период [344, 389].

ЕДНОПЛОДНА/МНОГОПЛОДНА БРЕМЕННОСТ

Съществува становище, че многоплодните бременности по-често завършват с преждевременно раждане, което ни накара да изследваме този потенциален рисков фактор за възникване на РН и за прогресия до тежки стадии, налагащи лечение. От изследвана група от 1490 недоносени деца - 875 (58.8%) са родени от едноплодна бременност, а останалите 615 деца (41.2%) от многоплодни бременности. От всички многоплодни бременности 15 са били триплодни. Моно/дизиготността на децата от многоплодни бременности не се изследва при това проучване.

Статистическа обработка не се установи статистически значима разлика нито между деца, непроявили РН и деца, проявили РН (група I и група II) (p = 0,763); нито между спонтанно регресирали и лекувани деца (група IIA и група IIB) по отношение на едноплодната/многоплодна бременност (p > 0.05).

Темата е широко обсъждана в литературата [148, 331, 341, 344, 346, 347, 380, 382, 383]. През 2000 г. Чернодринска и кол. изследват недоносени близначни двойки, но не установяват различия в клиничната находка при близнаци и деца, родени от едноплодни бременности. Те отдават резултата на малката група [148].

Маринов [2] установява, че децата от многоплодни бременности показват значително по-висок риск да развият РН, спрямо тези, родени от едноплодни бременности. При изследването се потвърждава, че наличието на едноплодната/многоплодна бременност е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН.

В чуждестранната литература има публикации, които съобщават че многоплодните бременности са рисков фактор за развитието на РН [341, 380, 383]. Има и обратните становища [331, 344, 347, 382, 388].

Недоносените деца, родени от многоплодни бременности се нуждаят от повишено внимание и активно проследяване за поява на РН.

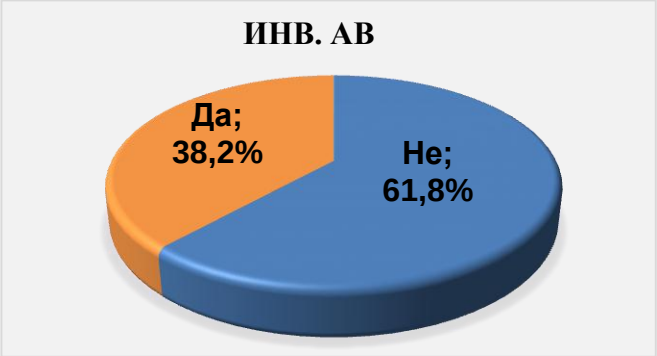
ИНВАЗИВНА, НЕИНВАЗИВНА АПАРАТНА ВЕНТИЛАЦИЯ И КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ

Кислородотерапията е средство за спасяване на живота на много недоносени деца. Продължителността на кислородотерапията и различните методи за нейното прилагане – инвазивна (Инв. АВ) и неинвазивна апаратна вентилация (Неинв. АВ); и последваща кислородотерапия (палатка, кислороден душ); се определят от общото състояние на детето (основно от неговата белодробна зрялост). Въпреки дългогодишните предположения за връзка между прилагания кислород и и развитието на РН, няма категорични данни за ясно установени „безопасни“ кислородни концентрации [2, 41, 43, 69, 326, 327, 331, 349, 350, 381, 382, 388, 390, 392, 393, 394, 395].

Неинв. АВ се дефинира като форма на вентилаторна поддръжка без употребата на ендотрахеална тръба, но с възможност за прилагане на положително налягане в дихателните пътища (CPAP - Continuous positive airway pressure) с или без поддържащо налягане; пропорционално-асистирана вентилация (PAV) [391]. Докато при Инв. АВ се използва интубация и ендотрахеална тръба; като основния режим е:

IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation) – АВ с позитивно интермитиращо налягане на кислорода.

Тъй като основно събирахме данните за тези показатели от епикризи от неонатологични отделения, където не винаги бяха отбелязвани продължителността в дни на кислородната суплементация и точния режим на Неинв. АВ и Инв. АВ, показателите са представени като бинарни величини (налична/неналична = да/не). При 569 деца (от цялата група) е приложена Инв. АВ – **фигура 4.2.5.**, а при 940 деца (от цялата група) - Неинв. АВ – **фигура 4.2.6.**

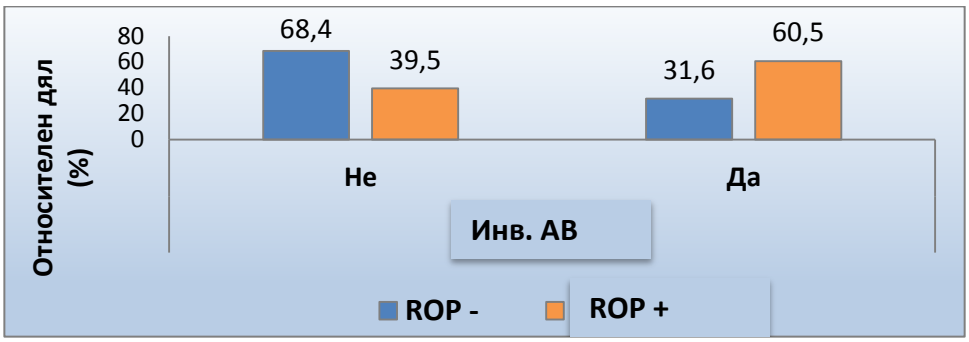


Фигура 4.2.5. Разпределение на скринираните деца според приложението на Инв. АВ.

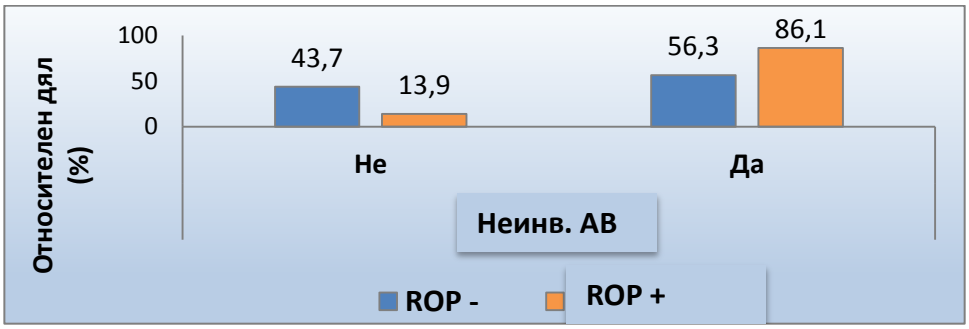
Фигура 4.2.6. Разпределение на скринираните деца според приложението на Неинв. АВ.

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на Инв. АВ и Неинв. АВ (**p < 0.001**) – **фигура 4.2.7. и фигура 4.2.8**. При съпоставка между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика (Инв. АВ: p = 0.909; Неинв. АВ: p = 0.154) - **фигура 4.2.9. и фигура**

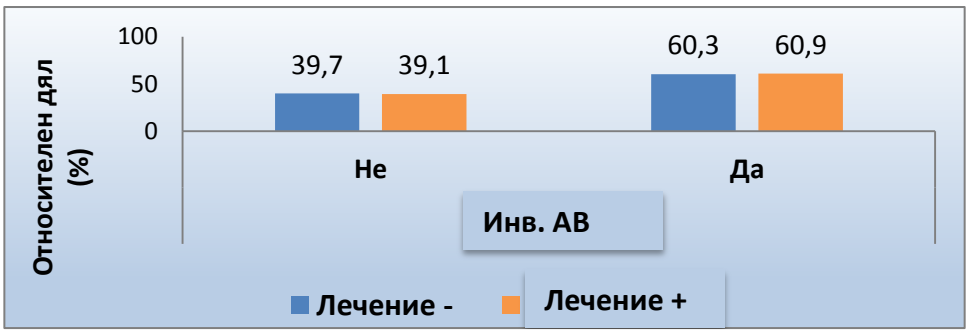
4.2.10. Тъй като само при едно дете не беше употребявана кислородотерапия (палатка, кислороден душ), този показател отпадна от статистическа обработка.



Фигура 4.2.7. Съпоставка по отношение на развитието на Инв. АВ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.8. Съпоставка по отношение на развитието на Неинв. АВ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.9. Съпоставка по отношение на развитието на Инв. АВ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

Фигура 4.2.10. Съпоставка по отношение на развитието на Неинв. АВ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че **показателите Инв. АВ и Неинв. АВ** са независими и сигнификантни рискови фактори за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (Инв. АВ: $p = 0.022$; OR = 1.515; Неинв. АВ: $p < 0.001$; OR = 2,853), но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

Маринов [2] установява за независим рисков фактор за развитие на РН показателят „обща продължителност на кислородната суплементация (АВ + O_2), но също като нас не открива че води до прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение.

Останалите две български проучвания върху рискови фактори за развитие на РН намират връзка между продължителността на кислородотерапията и развитието на заболяване [41, 43]. Слънчева и кол. [43] разделят изследваните от тях деца на две групи: деца, неразвили РН и деца, проявили признаци на заболяването (идентично на нашите група I и група II) и установяват сигнификантно по-продължителна АВ и кислородотерапия при групата с РН.

В значителен брой публикации авторите установяват, че продължителната АВ се свързва с повишен риск от развитие на РН [326, 331, 382, 392, 393, 394, 395].

Shin и кол. [392] установяват, че АВ за 30 и повече дни е сигнификантен рисков фактор за развитие на тип 1 предпрагова РН.

При изследването на 1380 недоносени деца с ТР < 1500 гр. и ГВ < 32 гс. в Холандия; van Sorge и кол. [393] намират, че АВ > 7 дни е рисков фактор за развитие на РН.

Wani и кол. [394] изследват 207 недоносени деца и установяват, че продължителността на АВ е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН.

Van der Merwe и кол. [395] изследват 356 недоносени деца, лекувани с Неинв. АВ и стигат до установеното от нас - Неинв. АВ е независим и сигнификантен рисков фактор за развитие на РН.

Ке и кол. [381] също като нас не намират сигнификантна разлика по отношение на Инв. АВ и Неинв. АВ при спонтанно регресирали и лекувани деца. Karna и сътр. [396] установяват, че АВ и кислородотерапията не са сигнификантни за възникването на РН и прогресията на вече проявена РН до стадии, налагащи лечение.

Chen и кол. [349] в метаанализ на 10 проучвания за влиянието на кислородната сатурация върху РН стигат до извода, че при недоносени деца с ГВ < 32 гс поддържането на ранни ниски и късни високи сатурации на кислорода се асоциират с понижен риск от развитието на тежка РН.

От 2009 г. в България е прието недоносените деца в неонатологичните клиники да са под ежедневен контрол на приети таргетни нива на кръвно-газовите показатели (PO_2 и PCO_2) и постоянна пулсоксиметрия с параметри на алармите между 85% и 93% [24, 46], което се подкрепя от редица чуждестранни автори, наблюдаващи понижение на честотата на РН при тези условия на водене на апаратната вентилация [75, 76].

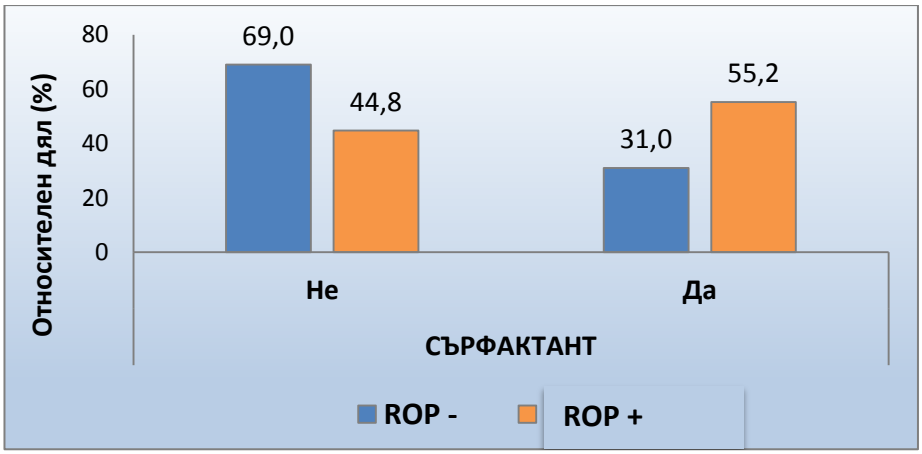
ЕКЗОГЕНЕН СЪРФАКТАНТ

Приложението на екзогенен сърфактант е въведено в клиничната практика с цел да се превентира развитието на респираторен дистрес синдром (РДС), в частност хиалинно-мембранна болест (ХМБ). Необходимостта от приложение на сърфактант и броят апликации се определят от неонатолог, в съответствие с клиничните и параклинични показатели за белодробна зрялост на недоносеното дете. Този показател при нас е представен като бинарна величина (наличен/неналичен = да/не), тъй като в наличната медицинска документация не всеки път беше отбелязван броя апликации.

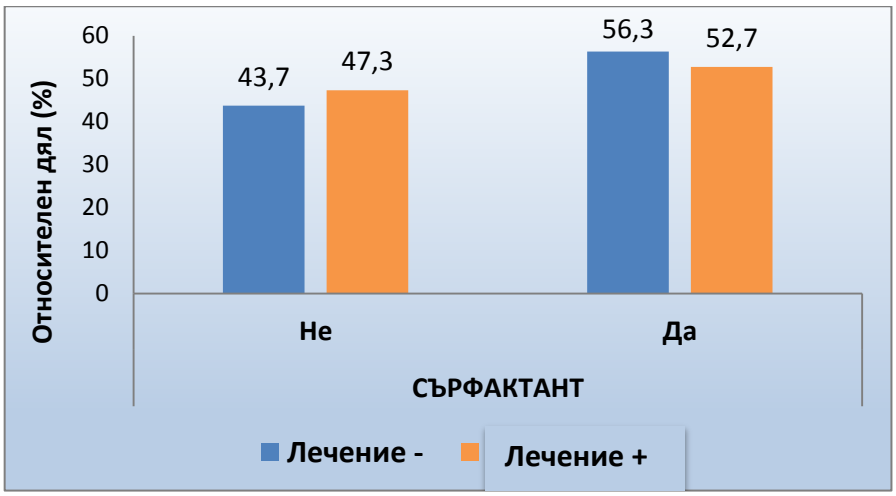
При 544 деца (от цялата изследвана група) е приложен екзогенен сърфактант – **фигура 4.2.11.**

Фигура 4.2.11. Разпределение на скринираните деца според приложението на екзогенен сърфактант.

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на приложението на екзогенен сърфактант (**p < 0.001**) – **фигура 4.2.12.** При съпоставка между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика (p = 0,532) – **фигура 4.2.13.** Повишеното приложение на екзогенен сърфактант увеличава риска за развитие на РН.



Фигура 4.2.12. Съпоставка по отношение на приложението на екзогенен сърфактант между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.13. Съпоставка по отношение на приложението на екзогенен сърфактант между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че приложението на екзогенен сърфактант не е независим сигнификантен рисков фактор както за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (p = 0,291), така и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

По-честото приложение на екзогенен сърфактант при недоносените деца не може да се разглежда изолирано, т.к. е пряко свързано с белодробната незрялост и необходимостта от АВ.

Маринов [2] установява също, че приложението на екзогенен сърфактант е рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение.

Получените от нас резултати се потвърждават и от Слънчева и кол. [43], които установяват значително повече апликации на екзогенен сърфактант при недоносени деца с признаци на РН, но и те са на мнение, че това не трябва да се разглежда изолирано от белодробната незрялост на детето.

В чуждестранната литература имаше различни данни. Според някои автори [331, 338, 382, 390] (съответно на нашите резултати) се наблюдава, че приложението на екзогенен сърфактант увеличава риска за развитие на РН. Никой от колективите не изследва влиянието на сърфактанта върху спонтанния регрес или

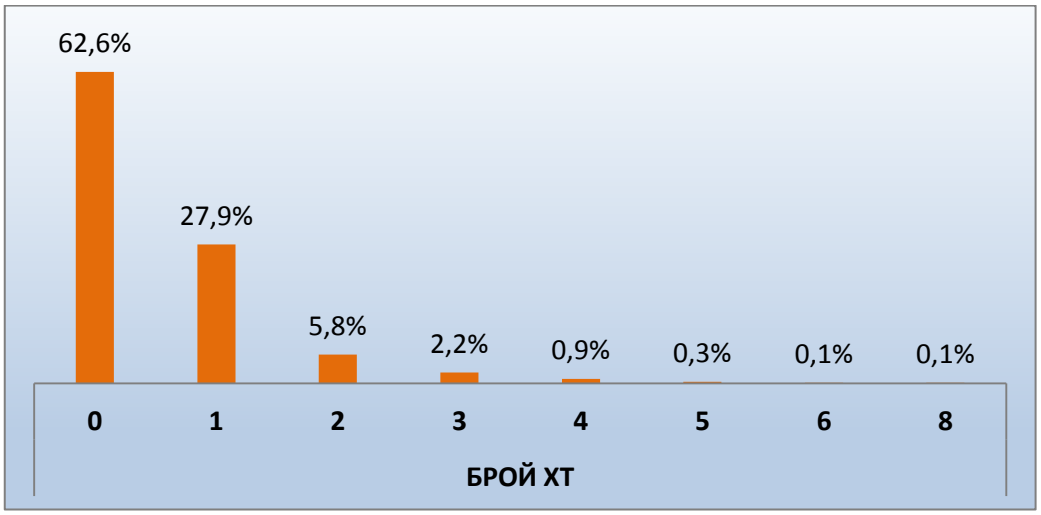
прогрес на заболяването. Fortes Filho и кол. [328] пък не намират статистически значима разлика по отношение на приложението на сърфактант и развитието на РН.

Проучването на Ке и кол. [381] върху влиянието на различни рискови фактори за развитие и прогрес на РН съпоставя спонтанно регресирали деца и деца, прогресирали до стадии, налагащи лечение (идентично на нашата съпоставка между група IIA и група IIB). Те установяват същите като нашите резултати, че няма статистически значима разлика по отношение на прилагането на сърфактант при лекувани и нелекувани деца.

БРОЙ ХЕМОТРАНСФУЗИИ

Основната цел на кръвопреливането (хемотрансфузия) е корекция на анемията, с което да се подобри кардиореспираторното състояние на пациента [364]. Показанията и обемът на прелятата кръв се определят от неонатолог.

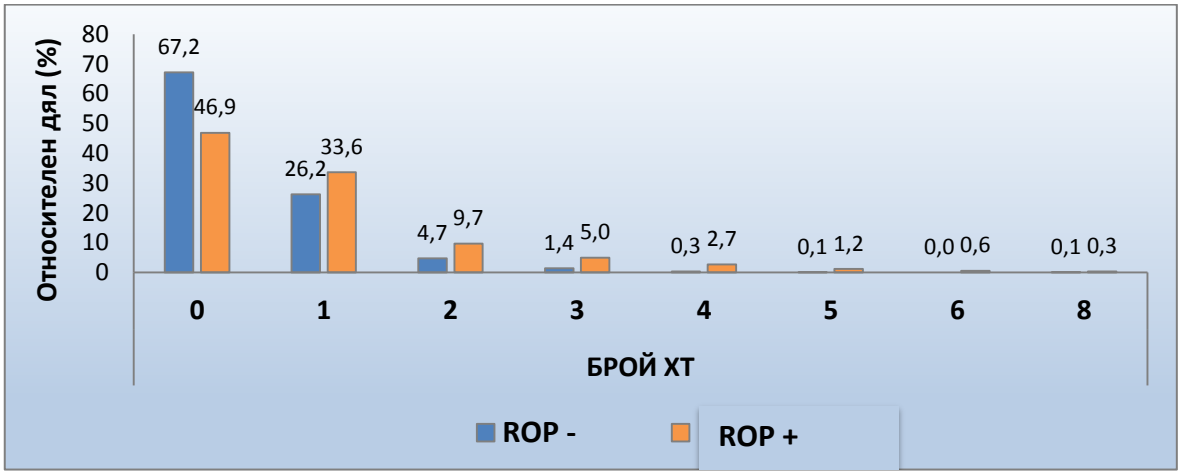
Разпределението на цялата изследвана група деца е представено на **фигура 4.2.14.**



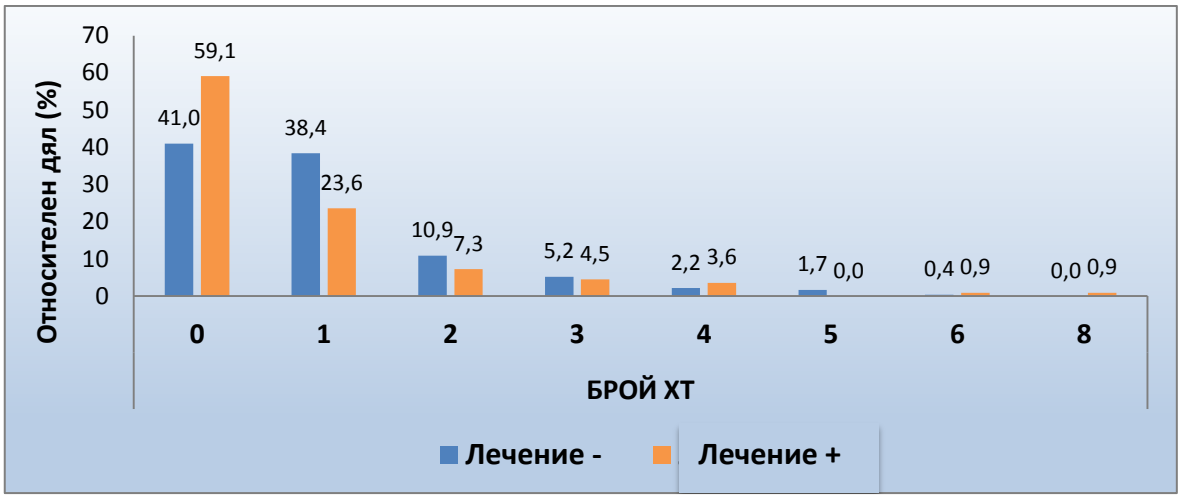
Фигура 4.2.14. Разпределение на скринираните деца, според броя на хемотрансфузии.

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на броя хемотрансфузии – **фигура 4.2.15.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е

показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика - **фигура 4.2.16.**



Фигура 4.2.15. Съпоставка по отношение на броя хемотрансфузии между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.16. Съпоставка по отношение на броя хемотрансфузии между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

Маринов [2] за разлика от нас установява статистически значима разлика между деца, непроявили и деца, проявили признаци на заболяването. Но такава разлика не намира между група IIA и група IIB (спонтанно регресирали и лекувани деца). При провеждане на логистичен анализ обаче броя на хемотрансфузии не се оказва независим и сигнификантен рискова фактор за развитие на РН. Той обаче

счита, че броят на хемотрансфузиите трябва да се отчита от скриниращите офталмолози, защото след манипулацията се променя транспортния капацитет на кръвта по отношение на газовете и най-вече на кислорода [2, 43]. Има и данни за повишен риск от развитие на бронхо-пулмонална дисплазия (БПД) и некротизиращ ентероколит (НЕК) при повишен брой хемотрансфузии [364].

Резултатите на горепосочения автор се потвърждават и от Слънчева и кол. [43]. Според тези автори повишеният брой хемотрансфузии при деца с признаци на РН се дължи на „изразената незрялост и по-голямата честота на усложнения в перинаталния период“ при тях.

Много чуждестранни автори [328, 331, 344, 335, 337, 338, 366] потвърждават, че по-голям брой хемотрансфузии води до повишаване на риска от развитие на РН. Други изказват противоположно мнение, което съвпада с установените резултати от нас [332, 333].

Ke и кол. [381] са едни от малкото автори, които сравняват спонтанно регресирали деца и прогресирали до стадии, налагащи лечение. Те установяват, че броят хемотрансфузии е сигнификантен, но не и независим рисков фактор за развитие на РН, налагаща лечение.

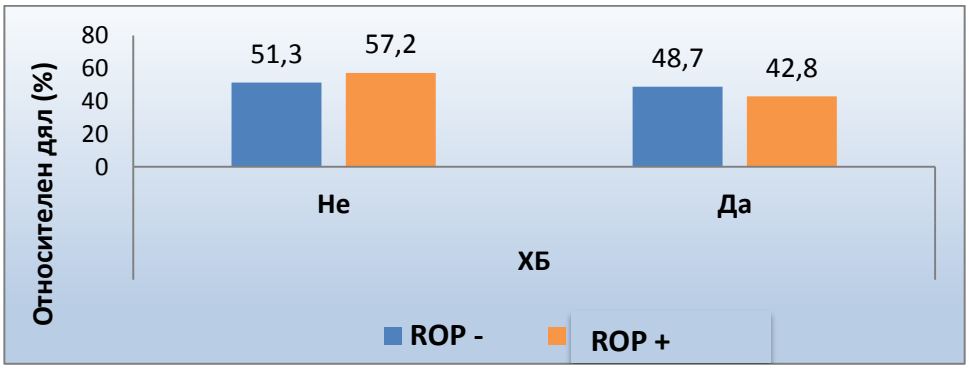
За да се намали броя на хемотрансфузии за лечение на анемия при недоносените деца е предложено приложението на човешки рекомбинантен еритропоетин (ЕПО), който стимулира образуването на еритроцити в костния мозък в отговор на хипоксия [361]. В България този препарат започва да навлиза в рутинната клинична практика на неонатологичните отделения. В литературата обаче се натрупват данни, че употребата на ЕПО също се свързва с повишен риск от развитие на РН [96], и този факт се дължи на неговите проангиогенни ефекти и влияние върху ендотелните клетки [85, 93].

НЕОНАТАЛНА ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ И ФОТОТЕРАПИЯ

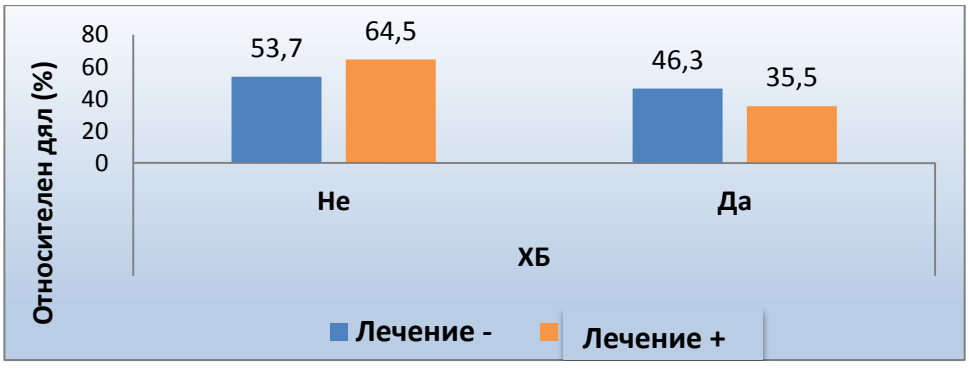
Най-честото лечение на неонаталната хипербилирубинемия (ХБ) е фототерапията. Двата предполагаеми рискови фактора са изследвани от нас като бинарни величини (наличен/неналичен = да/не).

ХБ са развили 705 деца (47,3% от цялата група), а при 594 от тях (39,9 от цялата група) се е наложило провеждането на фототерапия.

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на ХБ (p = 0,057) – **фигура 4.2.17.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика (p = 0,059) - **фигура 4.2.18.**

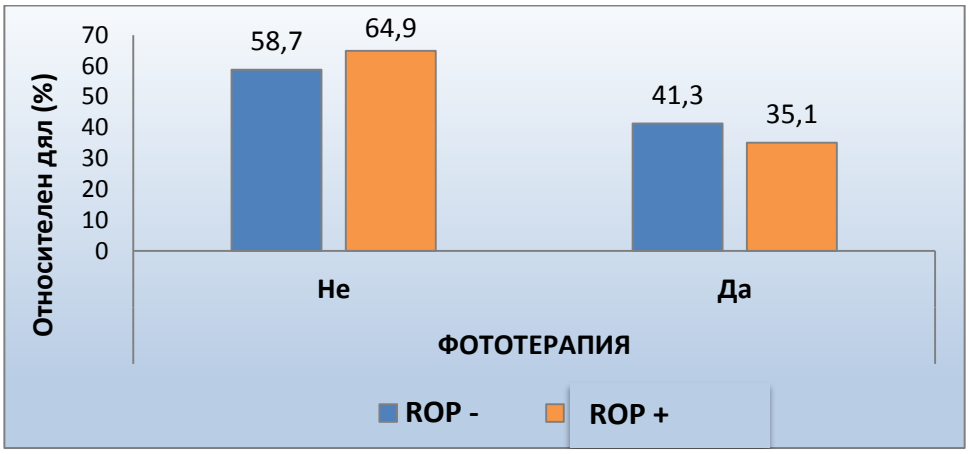


Фигура 4.2.17. Съпоставка по отношение на развитието на ХБ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).

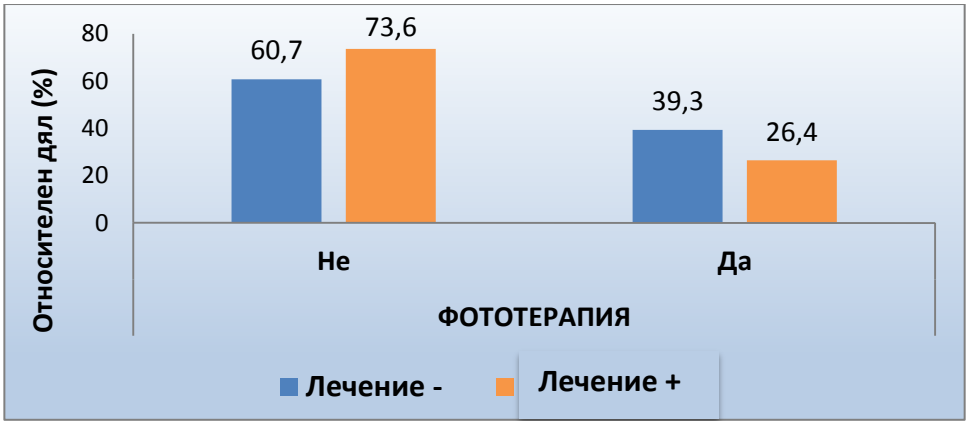


Фигура 4.2.18. Съпоставка по отношение на развитието на ХБ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

При статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на прилагането на фототерапия (**p = 0,042**) – **фигура 4.2.19.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също се установи статистически значима разлика (**p = 0,019**) - **фигура 4.2.20.**



Фигура 4.2.19. Съпоставка по отношение на прилагането на фототерапия между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.20. Съпоставка по отношение на прилагането на фототерапия между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

Получените от нас резултати са в съответствие с тези на други български автори [2, 43], както и на чуждестранни такива [381, 388], които не намират хипербилирубинемията (ХБ) за рисков фактор за развитие и прогресия на РН.

По отношение на получените данни за прилагането на фототерапия; след провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че приложението на фототерапия е протективен сигнификантен фактор по отношение на развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p < 0,001**; **OR = 0.601**), но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB) (p = 0,075; OR = 0,625).

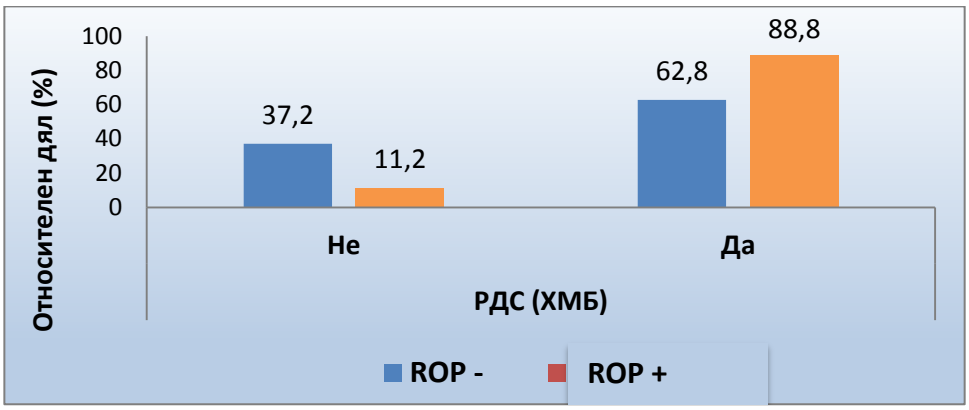
Считаме, че фототерапията действа като сигнификантен протективен фактор по отношение на развитието на РН, когато е приложена адекватно и навременно, за да няма усложнения от развитата клинично ХБ, която може да доведе до нужда от обменно кръвопреливане, което според някои автори е рисков фактор за развитие на РН [328, 331, 344, 335, 337, 338, 366]. Липсата на статистически значима разлика по отношение на ХБ като рисков фактор за развитие и прогрес на РН може да се търси в добрите грижи за децата в ранния неонатален период (адекватна рехидратация, своевременна корекция на анемията, хипопротеинемията, електролитния дисбаланс и КАС), което води до по-малка нужда от фототерапия и обменно кръвопреливане.

РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ

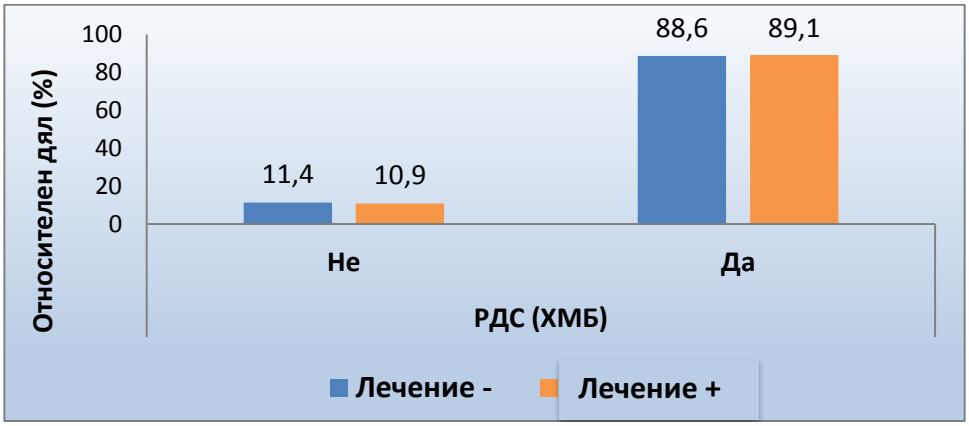
В значителен брой публикации авторите приемат РДС за рисков фактор за развитие на РН [41, 43, 326, 382]. При скрининараната от нас група недоносени деца, данните за РДС са взети от медицинската документация в неонатологичните звена и са представени като бинарна величина (наличен/неналичен = да/не). От изследваните 1490 деца заболяването се е установило при 1024 (68,7% от цялата група).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на РДС (**p < 0,001**) – **фигура 4.2.21.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика

(**p = 0,903**) - **фигура 4.2.22.** РДС увеличава риска за развитие на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи лечение.



Фигура 4.2.21. Съпоставка по отношение на наличието на РДС между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.22. Съпоставка по отношение на наличието на РДС между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че развитието на РДС е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p < 0.001**; **OR = 2,813**), но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

От българските авторски колективи Слънчева и кол. [43] намират висока честота на РДС при изследваните от тях 188 деца, и също като нас статистически значима разлика между развили и неразвили РН деца.

Цветкова и кол. [41] установяват, че 70.14% (в нашето проучване този процент е 88,8%) от децата с РН в тяхното проучване показват наличие на РДС. Те приемат, че това е потенциален рисков фактор за развитие на РН, който не трябва да се интерпретира самостоятелно.

Маринов [2] при изследването на 132 недоносени деца не установява статистически значима разлика по отношение на наличието на РДС нито между децата, които са развили и които не са развили РН; нито между спонтанно регресиралите и лекувани деца.

В достъпната литература има много данни, които потвърждават, установените от нас резултати. Akkiyun и кол. [326] намират наличието на РДС за независим и сигнификантен рисков фактор за развитие на РН стадии 1 и 2; но не и за прогресия до стадий 3. Yang и кол. [382] установяват, че наличието на този рисков фактор е свързано със сигнификантно по-висока честота на РН, неналагаща и РН, налагаща лечение. Има и противоположни становища [381, 396].

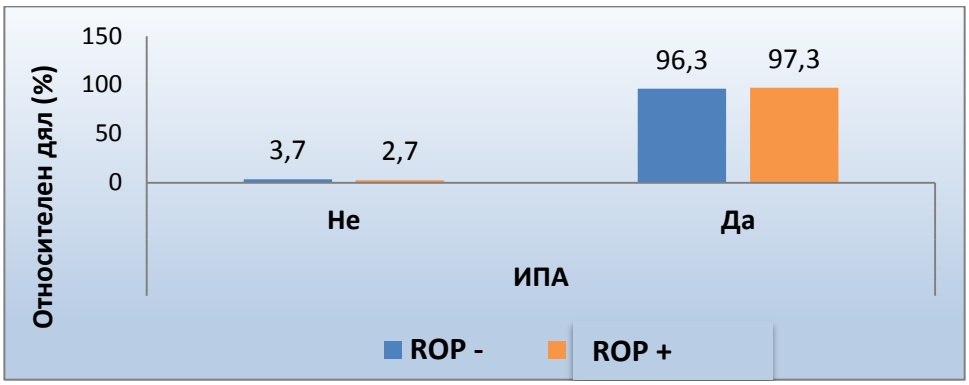
Развитието на РДС е сериозно състояние при недоносените деца, което е свързано с белодробната им незрялост. Безспорния напредък в неонатологията ще води до оцеляването на все по-незрели деца, затова РДС трябва да се взима под внимание от скриниращите офталмолози.

ИНТРАПАРТАЛНА АСФИКСИЯ

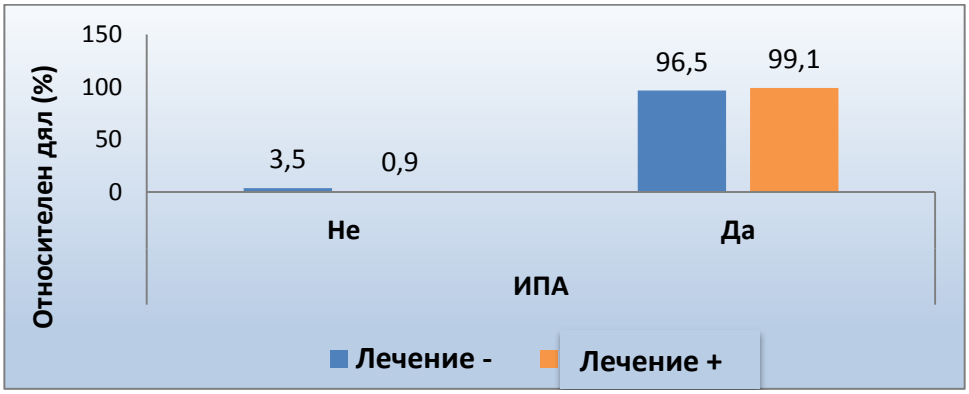
Интрапарталната асфиксия (ИПА) по дефиниция е метаболитна ацидемия, измерена при раждането (pH < 7; основен дефицит >=12 mmol/l). Неонаталните усложнения при ИПА са мултиорганно засягане и неонатална хипоксично-исхемична енцефалопатия [397]. Наличието на този показател се определя от неонатолог. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на ИПА (p = 0,340) – **фигура 4.2.23.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с

прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика (p = 0.281) - **фигура 4.2.24.**



Фигура 4.2.23. Съпоставка по отношение на наличието на ИПА между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.24. Съпоставка по отношение на наличието на ИПА между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В литературата други авторски колективи също като нас не намират статистически значима връзка между ИПА и развитието и прогресията на РН [335].

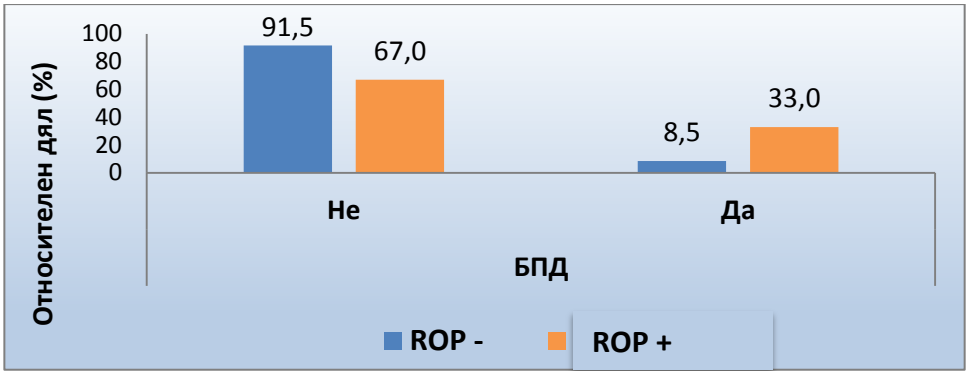
Съществуват и и противоположни данни [337, 398, 399]. Niwald [398] изследва 1117 недоносени деца и установява, че ИПА е сигнификантен рисков фактор за развитието на РН стадий 3.

Развитието на ИПА е сериозно състояние при недоносените деца, като получените от нас данни трябва да се интерпретират внимателно и в никакъв случай изолирано.

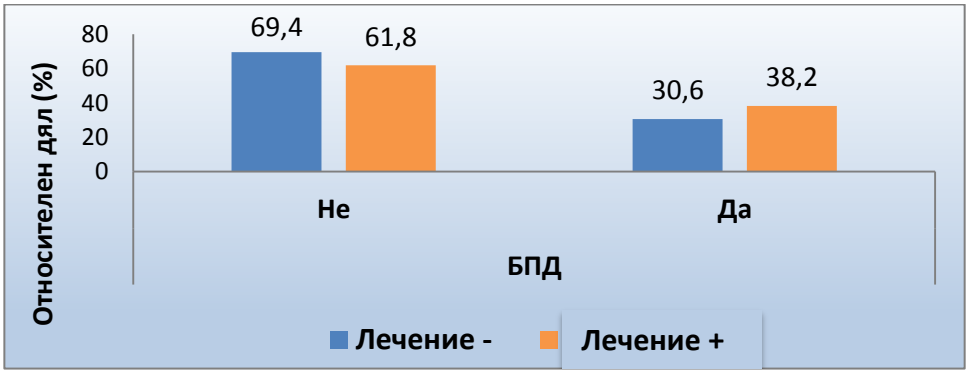
БРОНХО-ПУЛМОНАЛНА ДИСПЛАЗИЯ

Бронхо-пулмоналната дисплазия (БПД) е хронично белодробно заболяване при недоносени деца и се развива при продължителна апаратна вентилация за лечение основно на РДС [104, 105]. Наличието на този показател се определя от неонатолог. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на БПД **(p < 0,001)** – **фигура 4.2.25.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика (p = 0,169) - **фигура 4.2.26.** БПД увеличава риска за развитие на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи лечение.



Фигура 4.2.25. Съпоставка по отношение на наличието на БПД между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.26. Съпоставка по отношение на наличието на БПД между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че развитието на БПД е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p < 0.001**; **OR = 2,755**), но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB) (p = 0,169).

В достъпната ни литература намерихме значителен брой публикации, потвърждаващи нашите данни [332, 338, 400, 401]. Weintraub и кол. [338] установяват статистически значима връзка между наличието на БПД и възникването на РН.

Tsui и сътр. [400] изследват 497 недоносени деца и установяват, че БПД е независим сигнификантен рисков фактор за развитието на РН с „плюс“ болест (аналогично на нашето сравнение между на група I и група II), както и за прогресирането на вече развито заболяване до РН стадий 3 (аналогично на нашето сравнение между група IIA и група IIB), което не се потвърди в нашето проучване.

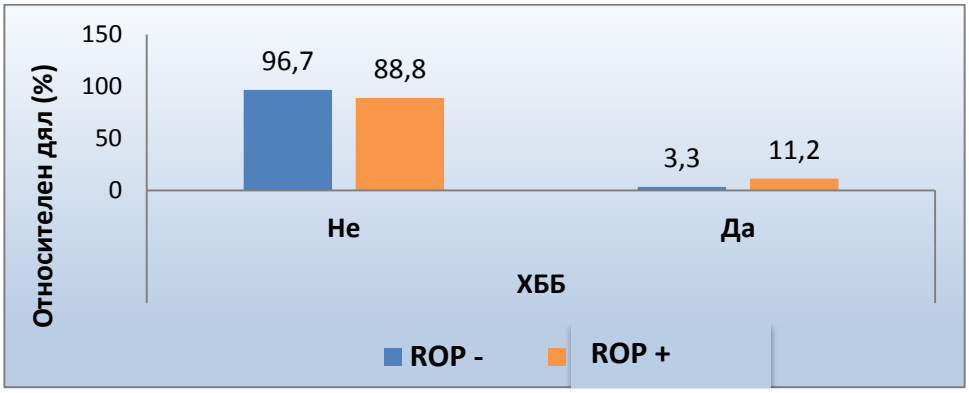
Brown и кол. [401] намират връзка между проявена БПД и интравентрикуларни кръвоизливи (ИВК) и появата на РН при изследваните от тях 326 недоносени деца.

Има и обратни становища. Yau и кол. [333] при изследването на 157 деца, родени от многоплодни бременности, не намира БПД за сигнификантен рисков фактор за появата на тип 1 предпрагова РН.

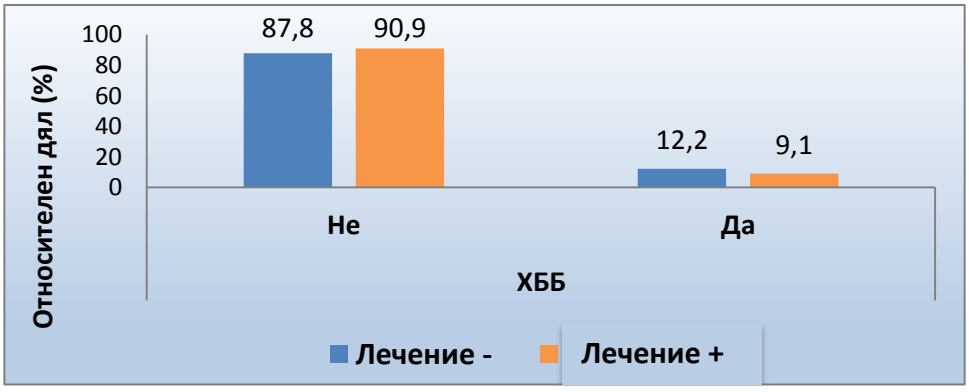
ХРОНИЧНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ

Хроничната белодробна болест (ХББ) се развива основно при екстремно недоносени деца, които са получили продължителна апаратна вентилация при лечение на РДС и БПД (не се припокрива напълно с този термин) в неонаталния и перинаталния период. Дължи се на незрелостта на белодробната тъкан (алвеолите), баротравма, волутравма, недостатъчност на сърфактант, белодробен оток и възпаление. От патофизиологична гледна точка ХББ се представя от ателектази и емфизем, хиперплазия на белодробен епител и интерстициален едем, впоследствие водещ до интерстициална фиброза и пулмонална хипертензия [402]. Наличието на този показател се определя от неонатолог. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на ХББ **(p < 0,001**) – **фигура 4.2.27.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика (p = 0,391) - **фигура 4.2.28.** ХББ увеличава риска за развитие на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи лечение.



Фигура 4.2.27. Съпоставка по отношение на наличието на ХББ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.28. Съпоставка по отношение на наличието на ХББ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че развитието на ХББ не е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (p = 0,146), както и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

Някои автори потвърждават намерените от нас резултати [333], че ХББ не е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН, както и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение.

Други установяват, че ХББ е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН [332, 338, 400, 401, 403], както и за прогресия до стадии, налагащи лечение [400]. Giapros и кол. [403] изследват 189 недоносени деца и установяват, че ХББ е независим рисков фактор за появата на РН, но не сравняват спонтанно регресирали и деца, развили РН в стадии, налагащи лечение.

Tsui и кол. [400] изследват 497 недоносени деца и установяват, че ХББ и БПД са независими сигнификантни рискови фактори за развитието на РН с „плюс“ болест (аналогично на нашето сравнение между на група I и група II), както и за прогресирането на вече развито заболяване до РН стадий 3.

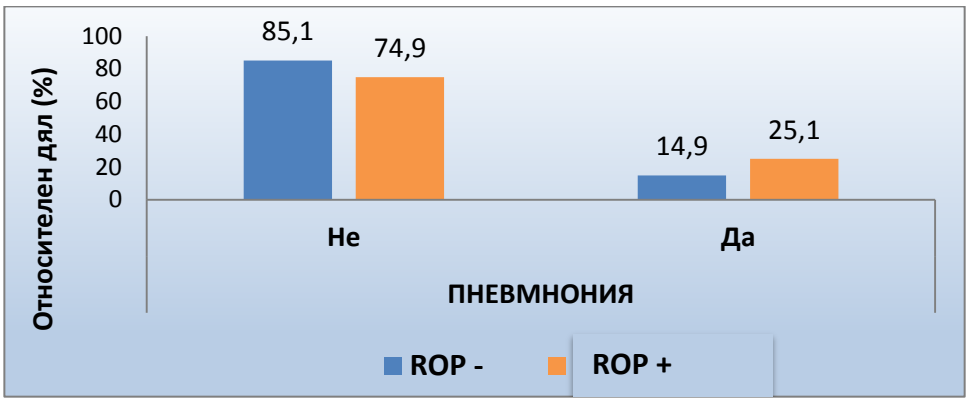
Наличието на ХББ е сериозно състояние при недоносените деца, което е пряко свързано с белодробната им незрялост. Считаме, че този фактор не действа независимо, а се влияе от развитието на РДС и БПД; приложението на екзогенен сърфактант, както и от гестационната възраст на плода. Все пак ХББ трябва да се взима под внимание от скриниращите офталмолози.

НЕОНАТАЛНА ПНЕВМОНИЯ

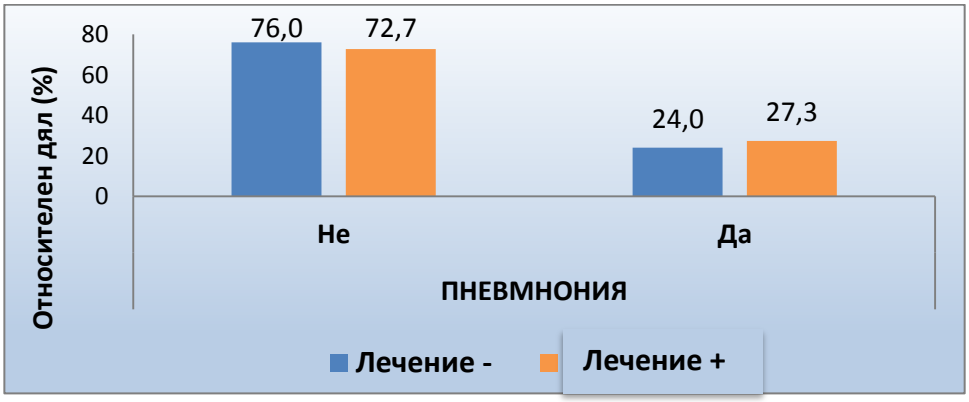
Пневмонията при недоносените деца е възпалително заболяване на белодробната тъкан (алвеоли и/или интерстициум). Тя може да има инфекциозна и неинфекциозна етиология. В нашето проучване не сме разделяли пневмонията на различните типове. Наличието на този показател се определяше от неонатолог. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на пневмония **($p < 0,001$)** – **фигура 4.2.29.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика

(p = 0,517) - **фигура 4.2.30.** Развитието на пневмония увеличава риска за появата на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи лечение.



Фигура 4.2.29. Съпоставка по отношение на наличието на пневмония между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.30. Съпоставка по отношение на наличието на пневмония между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че развитието на пневмония не е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (p = 0,051), както и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

В достъпната литература имаше противоположни мнения. Abrishami и кол. [404] също като нас установяват, че пневмонията не е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН, при изследването на 122 недоносени деца. Това се потвърждава и от други автори – Zhu и кол. [337] изследват 752 недоносени деца и намират асоциация на неонаталната пневмония с РН (както и при нашите данни), но

след логистична регресия не се доказва, че пневмонията е сигнификантен рисков фактор за развитието на РН.

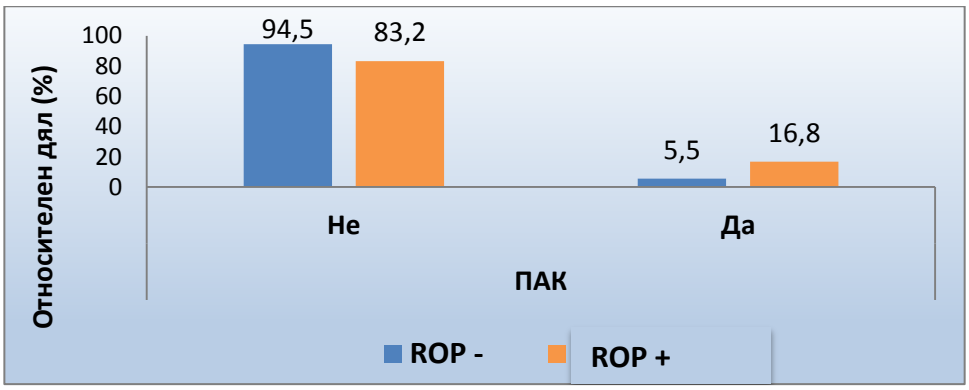
Обратно, Giannantonio и кол. [405] при изследването на 93 екстремно недоносени деца, развили стадий 3 и повече на РН, намират че пневмония от Candida spp. и продължителната апаратна вентилация са сигнификантни независими рискови фактори за развитие на РН до стадии, налагащи лечение, което не се потвърди в нашата кохорта по отношение на развитието на неонатална пневмония.

Развитието на неонатална пневмония не трябва да се разглежда самостоятелно, без да се вземат под внимание останалите белодробни заболявания – РДС, ХББ, БПД; както и продължителната инвазивна и неинвазивна вентилация, прилагана за тяхното лечение.

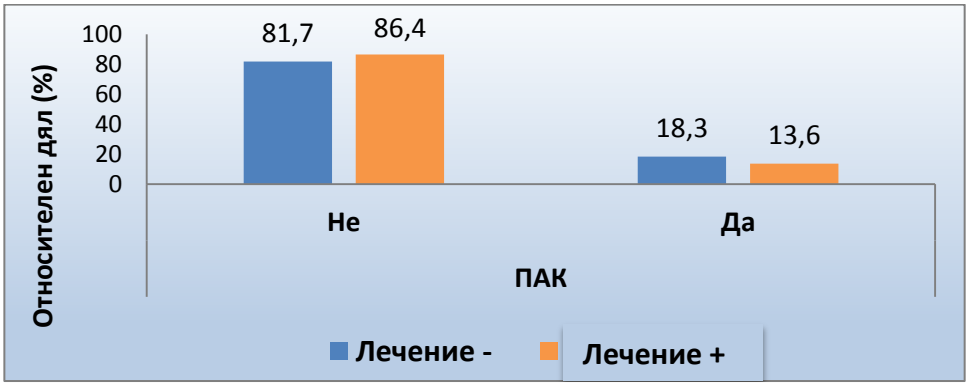
ПЕРСИСТИРАЩ АРТЕРИАЛЕН КАНАЛ

Персистиращият артериален канал (ПАК) е конгенитален дефект на големите кръвоносни съдове на сърцето – аортата и пулмонарната артерия, като те са свързани по време на ембрионалното развитие на плода с т. нар. ductus arteriosus (артериален канал) – важна част от феталното кръвообръщение. Няколко минути или дни след раждането той се затваря. Ако каналът остане отворен (персистиращ) тогава богата на кислород кръв от аортата се смесва с тази от белодробната артерия (бедна на кислород), като се повишава и артериалното налягане в белодробните вени. Наличието на този показател се определяше от неонатолог след провеждане и на ехокардиография. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на ПАК **(p < 0,001**) – **фигура 4.2.31.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика (p = 0,278) - **фигура 4.2.32.** Наличието на ПАК увеличава риска за появата на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи лечение.



Фигура 4.2.31. Съпоставка по отношение на наличието на ПАК между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.32. Съпоставка по отношение на наличието на ПАК между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че развитието на ПАК е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p = 0,025**; **OR = 1,628**), но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

В достъпната литература намерихме публикации на други автори, които потвърждават нашите данни [406, 407]. Sarikabadayi и кол. [406] при скриниране на 700 недоносени деца установяват, че ПАК е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН, но не изследват дали влияе на прогресията на вече проявено заболяване до стадии, налагащи лечение. Kumar и кол. [407] изследват 704 преждевременно родени деца с ТР < 1500 гр. и ГВ < 32 гс. (съвпадащи с критериите за скрининг на недоносени деца в Р. България [24]) и откриват, че ПАК (особено случаите, налагащи медикаментозно или хирургично лечение) е сигнификантен

рисков фактор за развитието на РН. Те отново не изследват дали факторът влияе на прогресията на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение

Съществуват и противоположни становища [332, 335, 404]. Abrishami и кол. [404] установяват, че няма сигнификантна асоциация между наличието на ПАК и развитието на РН, при изследването на 122 недоносени деца. Hakeem и кол. [335] също като гореспоменатите автори не откриват сигнификантна връзка между наличието на ПАК и развитието на РН, при изследването на 172 преждевременно родени деца. Yau и кол. [332] скринират 131 недоносени деца и установяват, че конгениталните сърдечни малформации (в частност ПАК) дори имат протективен ефект по отношение на развитието на РН.

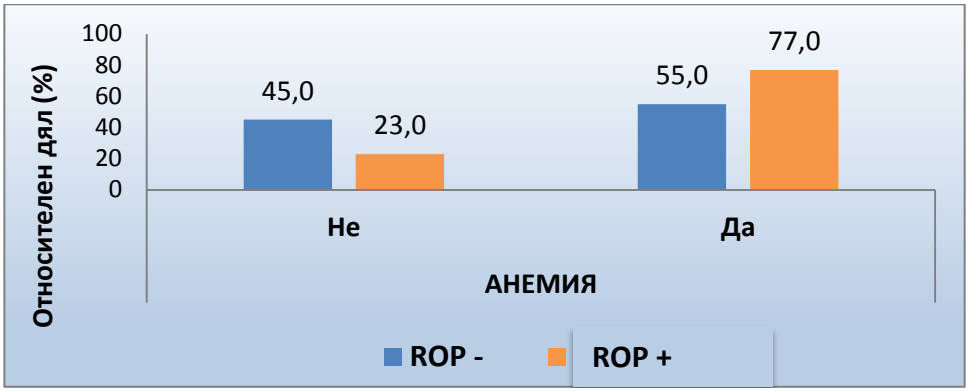
При установените от нас резултати считаме, че наличието на ПАК трябва да се взема под внимание от скриниращия офталмолог.

АНЕМИЯ НА НЕДОНОСЕНОСТТА

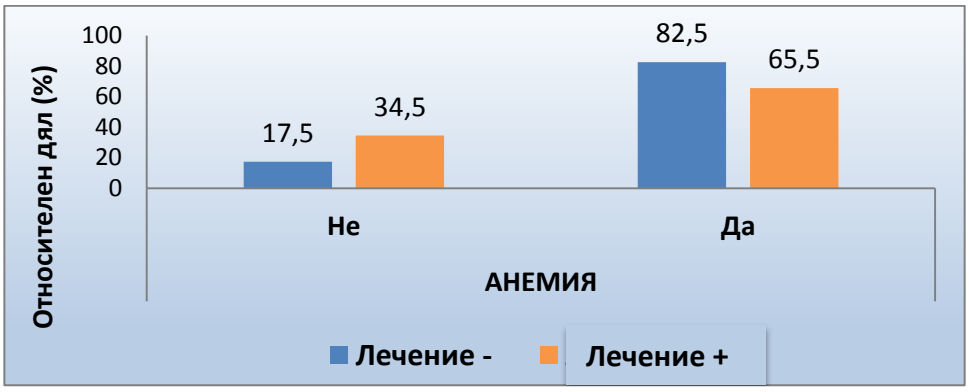
Анемията на недоносеността (неонатална анемия) се дефинира по отношение на хематокрита и концентрацията на хемоглобин >2 SD под нормата за възрастта [408]. Тя се дължи на три основни причини: загуба на кръв, повишено разрушаване на еритроцити или понижена продукция на еритроцити. Основните причини за загуба на кръв са: гинекологични (отлепване на плацентата, плацента превия; травма на плацентата или разкъсване на абнормни плацентарни съдове по време на раждане); фетално-майчина трансфузия, фето-плацентарна трансфузия; фето-фетална трансфузия (при близнаци); вътрешни кръвоизливи (ИВК). Повишеното разрушаване на еритроцити се дължи на различни хередитарни заболявания (ензимни дефицити); имунна хемолиза (Rh несъвместимост), придобита хемолиза (инфекция, витамин Е недостатъчност; медикаменти). Понижената продукция на еритроцити се причинява от дефицит на еритропоетин (ЕПО), железен дефицит, костно-мозъчна супресия от различни инфекции. Различните видове неонатална анемия не са тема на нашето проучване. Наличието на този показател се определяше от неонатолог след провеждане на клинико-лабораторно изследване. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца,

показали признаци на РН) по отношение на развитието на неонатална анемия **(p < 0,001**) – **фигура 4.2.33.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също се установи статистически значима разлика (**p < 0,001**) - **фигура 4.2.34.** Наличието на анемия на недоносеността увеличава риска за появата на РН, както и за прогресия до стадии, налагащи лечение.



Фигура 4.2.33. Съпоставка по отношение на развитието на неонатална анемия между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.34. Съпоставка по отношение на развитието на неонатална анемия между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че развитието на неонатална анемия е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p = 0,003**; **OR = 1,601**), както и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

Грозева [48] при проследяването на 569 недоносени деца установява, че има анемия само при 5 деца (0.9%).

В достъпната ни чуждестранна литература открихме публикации, които потвърждават нашите резултати [333, 337]. Zhu и кол. [337] изследват 752 недоносени деца и намират, че неонаталната анемия е рисков фактор за развитието на РН, но не изследват ефекта върху прогресията до стадии, налагащи лечение. Yau и кол. [333] установяват, че анемията на недоносеността е сигнификантен рисков фактор за развитието на тип 1 предпрагова РН, при скринирането на 153 преждевременно родени деца. Те също не изследват ефекта върху прогресията на РН до стадии, налагащи лечение.

Има и противоположни становища. Englert и кол. [409] скринират 292 деца и установяват, че анемията на недоносеността не е сигнификантен рисков фактор за развитието на РН.

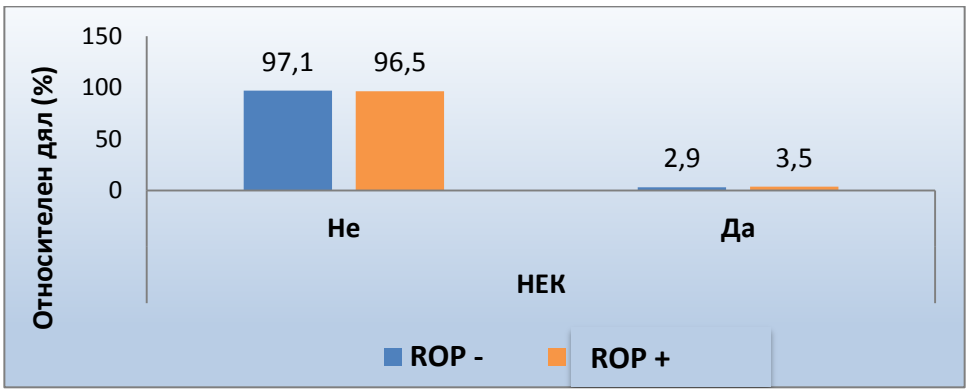
Считаме, че наличието на неонатална анемия трябва да се взима под сериозно внимание от скриниращия офталмолог, т.к. е рисков фактор освен за развитие на РН и за прогресия до тежки стадии, налагащи лечение.

НЕКРОТИЗИРАЩ ЕНТЕРОКОЛИТ

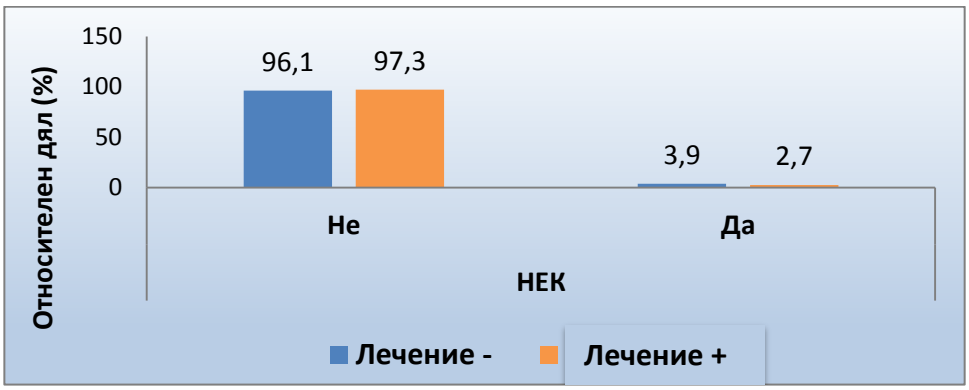
Некротизиращият ентероколит (НЕК) се характеризира с различно по степен увреждане на чревния тракт – от засягане само на лигавицата до некроза на цялата дебелина на чревната стена с последваща перфорация и произтичащите от това усложнения [410]. Засяга до 10% от недоносените деца с ТР < 1500 гр., а морталитета може да достигне до 50% в зависимост от тежестта. Симптоматично се представя с повръщане, диария, забавена перисталтика, илеус, хематемеза. Наличието на този показател се определяше от неонатолог. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на НЕК (p = 0,525) – **фигура 4.2.35.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с

прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика (p = 0,758) - **фигура 4.2.36.**



Фигура 4.2.35. Съпоставка по отношение на развитието на НЕК между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.36. Съпоставка по отношение на развитието на НЕК между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В достъпната литература открихме публикации, които потвърждават нашите резултати [404]. Abrishami и кол. [404] установяват, че няма сигнификантна асоциация между наличието на НЕК и развитието на РН, при изследването на 122 недоносени деца.

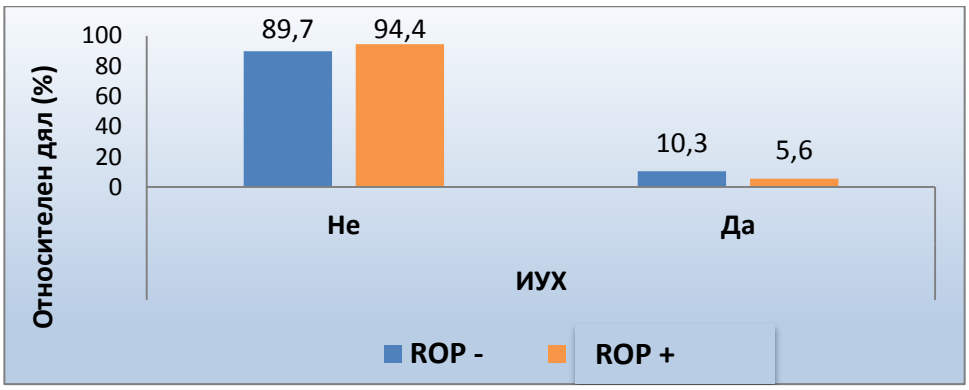
Има и противоположни мнения [329, 411, 412]. Hellström и кол. [329] при скринирането на 84 недоносени деца установяват, че наличието на НЕК е асоциирано с повишен риск от развитие на РН. Port и кол. [411] изследват 1354 недоносени деца и намират, че развитието на НЕК е самостоятелен сигнификантен рисков фактор за развитието на РН в стадии, налагащи лечение. Lin и кол. [412] скринират 458 преждевременно родени деца с ТР < 1251 гр. и установяват, че

наличието на НЕК е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН. При горепосочените проучвания се скринират деца със значително по-ниско ТР отколкото в нашата кохорта, което може да обясни несъответствието с нашите резултати. Въпреки това считаме, че наличието на НЕК трябва да се взема под внимание от скриниращия офталмолог, особено при недоносени деца, родени с много ниско ТР.

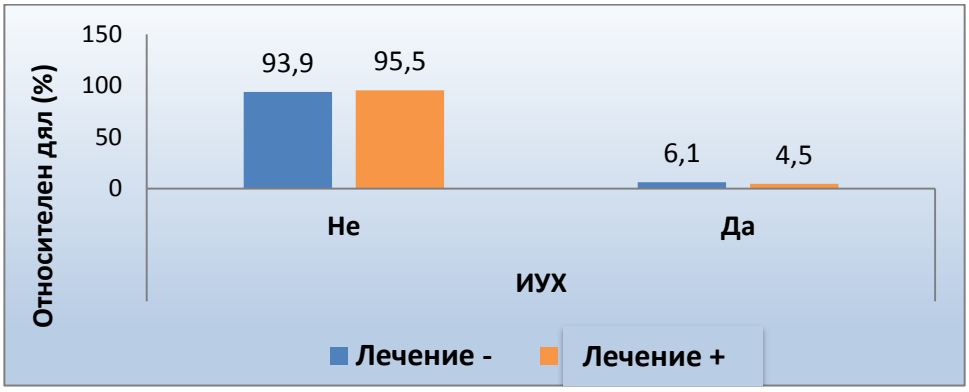
ИНТРАУТЕРИННА ХИПОТРОФИЯ

Интраутеринната хипотрофия (ИУХ) се отнася за намалено тегло и размери на плода по отношение на определена гестационна възраст (small size for gestational age - SGA) [413]. Причинява се от разнообразни фактори, водещи до фетално страдание. От страна на майката това могат да бъдат: недохранване, анемия, алкохолна или медикаментозна злоупотреба, пушене, гестационен диабет; белодробни, кардиоваскуларни, бъбречни заболявания, артериална хипертония; утероплацентарни фактори: прееклампсия, многоплодна бременност, плацентарна инсуфициенция. Фактори от страна на плода, водещи до ИУХ, са: хромозомни болести и вертикално пренесени инфекции (цитомегаловирус, рубеола, токсоплазма). Наличието на този показател се определяше от неонатолог. Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на ИУХ (**p = 0,008**) – **фигура 4.2.37.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) не се установи статистически значима разлика (p = 0,557) - **фигура 4.2.38.**



Фигура 4.2.37. Съпоставка по отношение на ИУХ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.38. Съпоставка по отношение на ИУХ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че ИУХ е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p = 0,036**; **OR = 1,567**), но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

Грозева [48] при проследяването на 569 недоносени деца установява, че има ИУХ при 52 деца (9.1 %).

В достъпната ни чуждестранна литература намерихме публикации, които потвърждават нашите резултати [414, 415, 416, 417]. Lee и кол. [417], използвайки ELGAN проучването, установяват че ИУХ е рисков фактор за развитието на тип 1 предпрагова РН.

Има и противоположни становища [412, 418]. Lin и кол. [412] скринират 458 преждевременно родени деца с ТР < 1251 гр. и установяват, че ИУХ не е

сигнификантен рисков фактор за развитие на РН. Nong и кол. [418] изследват 373 недоносени деца и установяват, че няма статистически значима разлика в наличието на ИУХ при деца, които нямат РН и тези, които показват признаци на РН.

Считаме, че този рисков фактор трябва внимателно да се оценява, а значението му за развитието на РН трябва да се подкрепи с по-мащабни допълнителни проучвания.

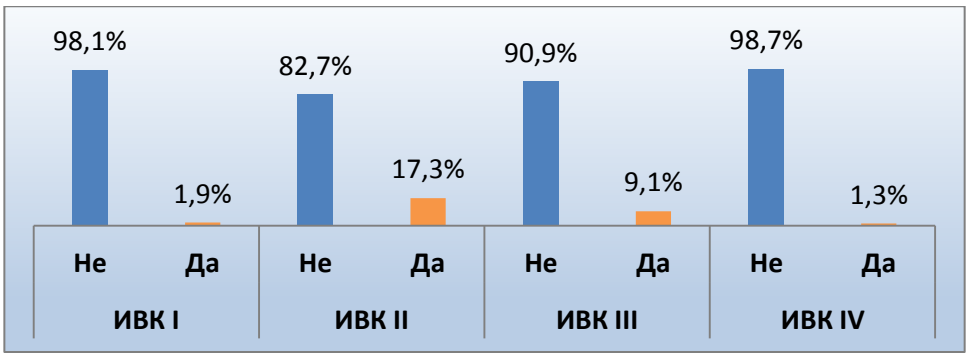
ИНТРАВЕНТРИКУЛАРЕН КРЪВОИЗЛИВ

Наличието на интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК) и неговата степен бе определяно от неонатолог, посредством трансфонтанелна ехография (ТФЕ). Данните за всяка една степен сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не). Стадирането на ИВК беше по общоприетите критерии, както следва [419]:

- ИВК I-ва степен: изолиран кръвоизлив в герминативния матрикс без излив на кръв във вентрикуларните кухини.
- ИВК II-ра степен: кръвоизлив в герминативния матрикс с наличие на свободна кръв във вентрикуларните кухини без белези на дилатация на вентрикуларната система.
- ИВК III-та степен: интравентрикуларен кръвоизлив с признаци на дилатация на вентрикуларната система.
- ИВК IV-та степен: наличие и на паренхимен мозъчен кръвоизлив.

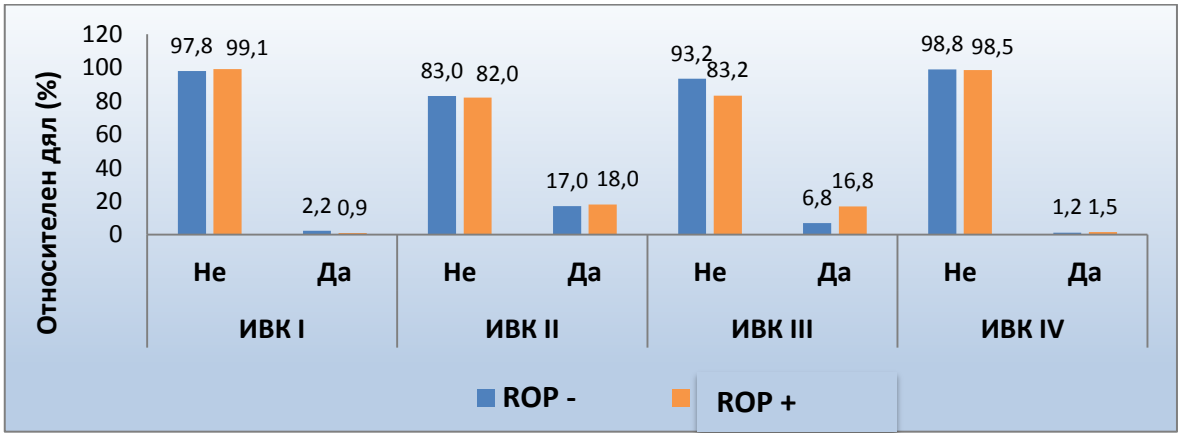
Степени I и II се означават още и като малък ИВК и се резорбират без остатъчни клинични и ехографски последици, докато степени III и IV се означават като голям ИВК и могат да доведат до постхеморагична хидроцефалия с остатъчна неврологична симптоматика.

При изследваните от нас 1490 недоносени деца, разпределението по степени на ИВК е представено на **фигура 4.2.39.**

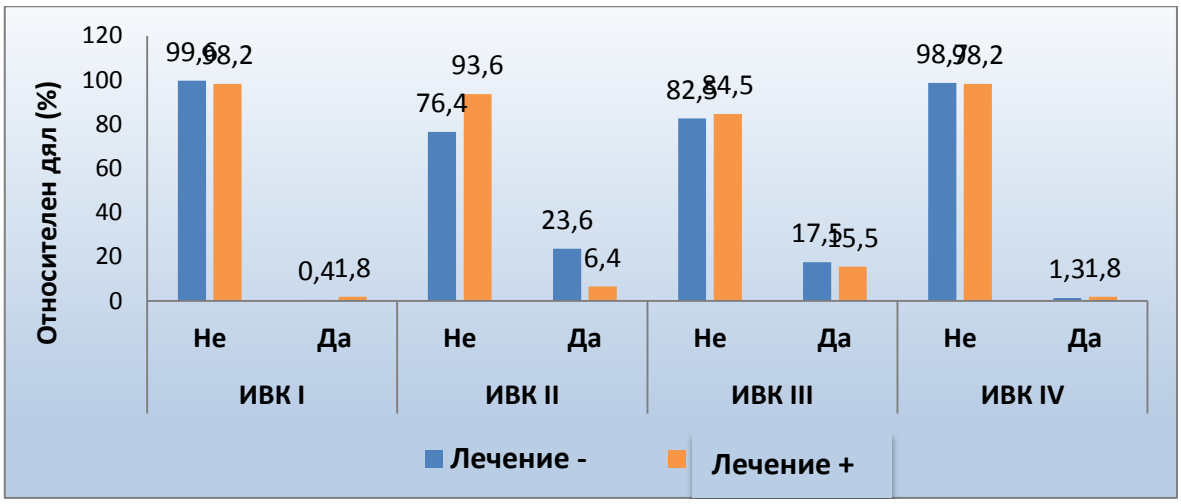


Фигура 4.2.39. Разпределение по степени на ИВК.

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на ИВК III ст. (**p < 0,001**) – **фигура 4.2.40.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) се установи статистически значима разлика при ИВК II ст. (**p < 0,001**) - **фигура 4.2.41.**



Фигура 4.2.40. Съпоставка по отношение на ИВК между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.41. Съпоставка по отношение на ИВК между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че ИВК III ст. е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p < 0,001**; **OR = 2,263**), докато ИВК II ст. е независим сигнификантен рисков фактор за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB) (**p = 0,001**; **OR = 1,246**).

В достъпната ни българска литература Маринов [2] не установява сигнификантна разлика по отношение на ИВК, както между група I (пациенти, които не са развили РН) и група II (пациенти, които са развили РН); така и между група IIA и група IIB (спонтанно регресирали и лекувани деца). Авторът не разпределя факторът ИВК по степени, поради малкият брой изследвани пациенти.

В своето проучване Слънчева и кол. [43] намират, че децата с развита РН показват значително по-голяма честота на ИВК III и IV ст. и усложнени ИВК (постхеморагична хидроцефалия, перивентрикуларни кисти), но интерпретират резултатите не толкова като рисков фактор, колкото като съпътстваща находка, която е резултат от преждевременното раждане.

Грозева [48] при проследяването на 569 недоносени деца установява, че има ИВК при 31 деца (5.4 %).

В достъпната чуждестранна литература открихме данни, които потвърждават нашите резултати [96, 328, 333, 382, 390, 420, 421]. Yang и кол. [382] намират

наличието на ИВК за сигнификантен, но не и за независим рисков фактор за появата на РН и за прогресията до стадии, налагащи лечение. Brown и кол. [390], Suk и кол. [96], Fortes Filho и кол. [328] намират наличието на ИВК за сигнификантен, но не и за независим рисков фактор за появата на РН (аналогично на нашата съпоставка между група I и група II).

Rao и кол. [420] изследват 282 недоносени деца с ТР < 1500 гр. и ГВ < 32 гс (съвпадащи и с нашите критерии за скрининг [24]) и установяват, че ИВК е сигнификантен независим рисков фактор за развитие на тежка РН.

Mutlu и кол. [421] също установяват, че ИВК е сигнификантен независим рисков фактор за развитие на РН.

Има и противоположни становища в достъпната литература [335, 338, 412, 422]. Hakeem и кол. [335], Weintraub и кол. [338], Higgins и кол. [422] изследват различни рискови фактори за развитие на РН (аналогично на нашата съпоставка между група I и група II), но не установяват сигнификантна разлика по отношение на наличието на ИВК. Lin и кол. [412] също не установяват сигнификантна разлика по отношение на ИВК III и IV ст.

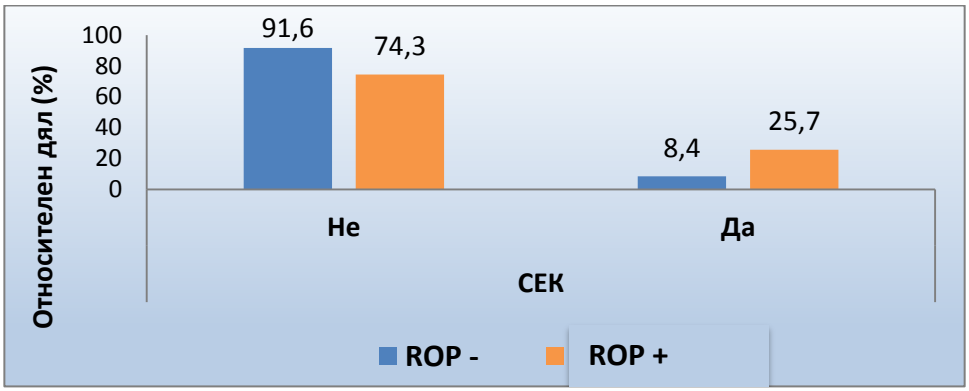
Hagadorn и кол. [388] изследват различни рискови фактори за прогресия на РН до стадии, налагащи лечение (аналогично на съпоставката при нас на група IIA и група IIB), но за разлика от нашето проучване не откриват статистически значима разлика между двете групи по отношение на ИВК – независимо от степента му.

Наличието на ИВК III ст. трябва да се отчита от скриниращия офталмолог, защото е сигнификантен и независим рисков фактор за развитие на РН, докато ИВК II ст. е сигнификантен и независим рисков фактор за прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение.

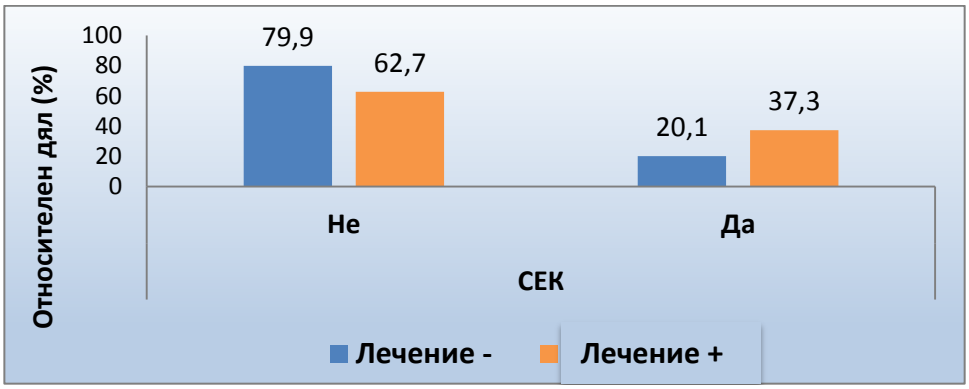
СУБЕПЕНДИМЕН КРЪВОИЗЛИВ

Субепендимните кръвоизливи (СЕК) са вид перивентрикуларни кръвоизливи в герминативния матрикс. Наличието му и неговата степен бе определяно от неонатолог, посредством трансфонтанелна ехография (ТФЕ). Данните за СЕК сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на СЕК (**p < 0,001**) – **фигура 4.2.42.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също се установи статистически значима разлика (**p = 0,001**) - **фигура 4.2.43.**



Фигура 4.2.42. Съпоставка по отношение на СЕК между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.43. Съпоставка по отношение на СЕК между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че СЕК е независим сигнификантен рисков фактор както за развитие на РН (при сравнение на група I и група II) (**p < 0,001**; **OR = 2,769**), така и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB) (**p = 0,007**; **OR = 2,051**).

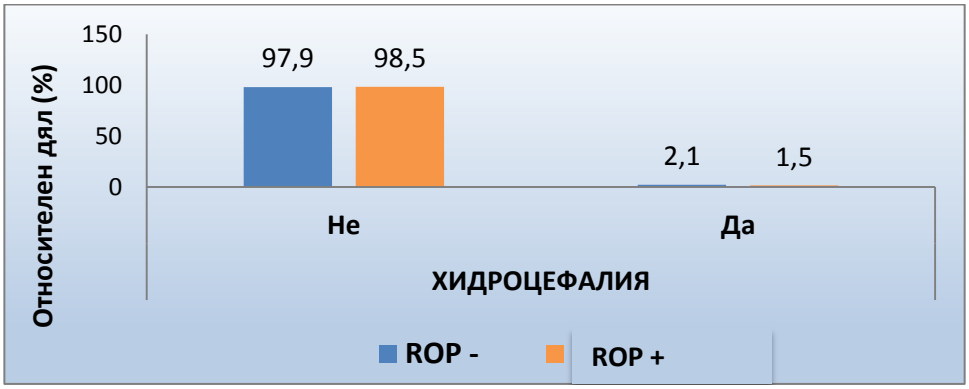
В достъпната ни литература открихме, че и други автори потвърждават нашите резултати. Watts и кол. [423] установяват, че СЕК е рисков фактор за развитието на РН и за прогресията до тежки стадии, налагащи лечение.

Считаме, че наличието на СЕК, заедно с ИВК трябва да се отразява от скриниращия офталмолог.

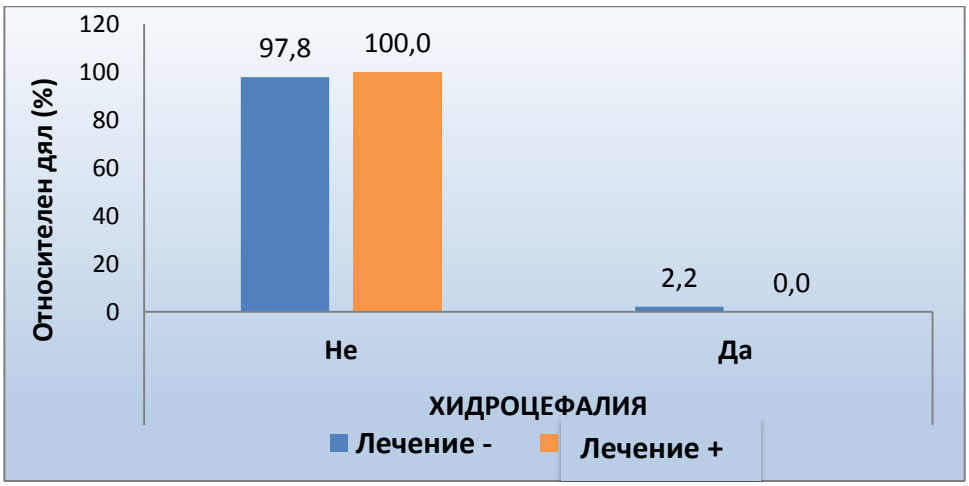
ПОСТХЕМОРАГИЧНА ХИДРОЦЕФАЛИЯ

Постхеморагичната хидроцефалия е „развитие на вентрикуломегалия след ехографски доказан ИВК при преждевременно родено дете, без други анатомични отклонения във вентрикулната му система“ [419]. Наличието на този показател се определяше от неонатолог, посредством трансфонтанелна ехография (ТФЕ). Данните за него сме представили в бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на постхеморагична хидроцефалия (p = 0,475) – **фигура 4.2.44.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика (p = 0,179) - **фигура 4.2.45.**



Фигура 4.2.44. Съпоставка по отношение на наличието на постхеморагична хидроцефалия между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.2.45. Съпоставка по отношение на наличието на постхеморагична хидроцефалия между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В достъпната литература Грозева [48] при проследяването на 569 недоносени деца установява, че има хидроцефалия при 15 деца (2.6%).

Слънчева и кол. [43] намират по-висока честота на „усложнен ИВК“ (с перивентрикуларни кисти и хидроцефалия) при деца с признаци на РН, в сравнение с тези, които не са развили заболяването. Авторите считат това за усложнение на преждевременното раждане, което се открива по-често съпътстващо РН, а не за рисков фактор за развитие на заболяването. Нашето мнение се припокрива с това на тези автори.

Обобщените резултати от изследването на потенциалните рискови фактори за развитие и прогресия на РН от страна на плода са представени на **таблица 4.2.4.**

Независимите сигнификантни рискови фактори от страна на плода за проява на РН са представени на **таблица 4.2.5.**

Независимите сигнификантни рискови фактори от страна на плода за прогресия на вече развита РН до стадии, налагащи лечение, са представени на **таблица 4.2.6.**

Групи / Фактори	Група I vs група II	Група IIA vs група IIB
I степен на недоносеност	p < 0.001	p > 0.05
II степен на недоносеност	p < 0.001	p > 0.05
III степен на недоносеност	p < 0.001	p < 0.001
IV степен на недоносеност	p < 0.001	p < 0.001
Гестационна възраст	p < 0.001	p < 0.001
Пол	p = 0.575	p = 0.632
Едноплодна/многоплодна бременност	p = 0.763	p > 0.05
Инв. АВ	p < 0.001	p = 0.909
Неинв. АВ	p < 0.001	p = 0.154
Екзогенен сърфактант	p < 0.001	p = 0.532
Брой хемотрансфузии	p > 0.05	p > 0.05
Фототерапия	p = 0.042	p = 0.019
Н. хипербилирубинемия	p = 0.057	p = 0.059
РДС	p < 0.001	p = 0.903
ИПА	p = 0.340	p = 0.281
БПД	p < 0.001	p = 0.169
ХББ	p < 0.001	p = 0.391
Неонат. пневмония	p < 0.001	p = 0.517
ПАК	p < 0.001	p = 0.278
Анемия	p < 0.001	p < 0.001
НЕК	p = 0.525	p = 0.758
ИУХ	p = 0.008	p = 0.557
ИВК I степен	p = 0.125	p = 0.247
ИВК II степен	p = 0.684	p < 0.001
ИВК III степен	p < 0.001	p = 0.643
ИВК IV степен	p = 0.783	p = 0.661
СЕК	p < 0.001	p = 0.001
Хидроцефалия	p = 0.475	p = 0.179

Таблица 4.2.4. Статистическа значимост на изследваните рискови фактори от страна на плода за развитие на РН (съпоставка между група I и група II) и за прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение (съпоставка между група IIA и група IIB).

Таблица 4.2.5. Независимите сигнификантни рискови фактори от страна на плода за проява на РН след приложена логистична регресия (сравнение между група I и група II).

Фактор	**OR**	**95% CI**		**p**
Недоносеност III степен	**2,339**	**1,131**	**4,838**	**0,022**
Недоносеност IV степен	**3,650**	**1,570**	**8,487**	**0,003**
Г.В.	**-0,693**	**0,639**	**0,752**	**<0,001**
Инв. АВ	**1,515**	**1,063**	**2,159**	**0,022**
Неинв. АВ	**2,853**	**1,914**	**4,253**	**<0,001**
РДС (ХМБ)	**2,813**	**1,915**	**4,131**	**<0,001**
БПД	**2,755**	**1,953**	**3,885**	**<0,001**
ПАК	**1,628**	**1,064**	**2,490**	**0,025**
ИУХ	**1,567**	**0,333**	**0,964**	**0,036**
АНЕМИЯ	**1,601**	**1,168**	**2,195**	**0,003**
ИВК III	**2,263**	**1,530**	**3,349**	**<0,001**
СЕК	**2,769**	**1,973**	**3,887**	**<0,001**

OR – Odds Ratio; CL – Confidence Interval

Таблица 4.2.6. Независимите сигнификантни рискови фактори от страна на плода за прогресия на вече развита РН до стадии, налагащи лечение (сравнение между група IIA и група IIB)

Фактор	**OR**	**95% CI**		**p**
АНЕМИЯ	**1,601**	**1,168**	**2,195**	**0,003**
ИВК II	**1,246**	**0,107**	**0,567**	**0,001**
СЕК	**2,051**	**1,220**	**3,448**	**0,007**
Недоносеност IV степен	**8,260**	**1,019**	**66,946**	**0,048**
Г.В.	**-0,752**	**0,680**	**0,832**	**<0,001**

OR – Odds Ratio; CL – Confidence Interval

4.3. ЗАДАЧА 3

Основната цел на Задача 3 е да се изследват потенциалните рискови фактори от страна на майката както за развитие/неразвитие на признаци на РН (съпоставка между група I и група II), така и за спонтанен регрес/прогресия на заболяването до тип 1 предпрагова РН, налагаща лечение (съпоставка между група IIA и група IIB).

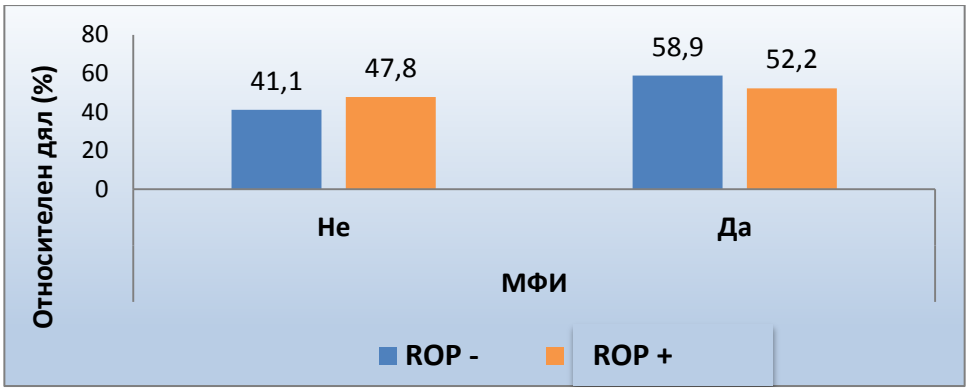
Изследвани са 10 (десет) потенциални рискови фактора от страна на майката: майчино-фетални инфекции (МФИ) и интраамниотични инфекции (ИАИ); начин на зачеване; начин на раждане; състояние на околоплодния мехур (СПОМ); наличие на прееклампсия; отлепване на плацентата; намеси върху маточната шийка (серклаж); гестационен диабет и тиреоидит на Хашимото.

МАЙЧИНО-ФЕТАЛНИ ИНФЕКЦИИ И ИНТРААМНИОТИЧНИ ИНФЕКЦИИ

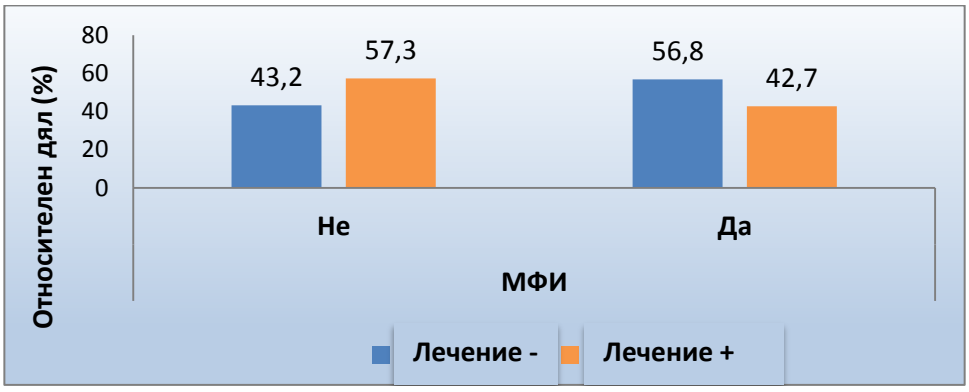
Инфекциите при майката (както системни, така и локални) по време на бременността могат да окажат съществено влияние върху плода. Справянето с проблема е в ръцете на проследяващия бременността акушер-гинеколог. В изследваната от нас група сме събрали данни (по неонатологични епикризи и ИЗ) за

всички майчино-фетални инфекции (МФИ) – системни и локални; и отделно за интраамниотични инфекции (ИАИ) (в частност хориоамниотит), при които се е наложило противоинфекциозно лечение. Показатели са представени като бинарни величини (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на МФИ (**p = 0,029**) – **фигура 4.3.1.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също се установи статистически значима разлика (**p = 0,020**) - **фигура 4.3.2.** МФИ се наблюдава по-често при деца, развили прояви на РН и при прогресия на вече развито заболяване до форми, налагащи лечение.

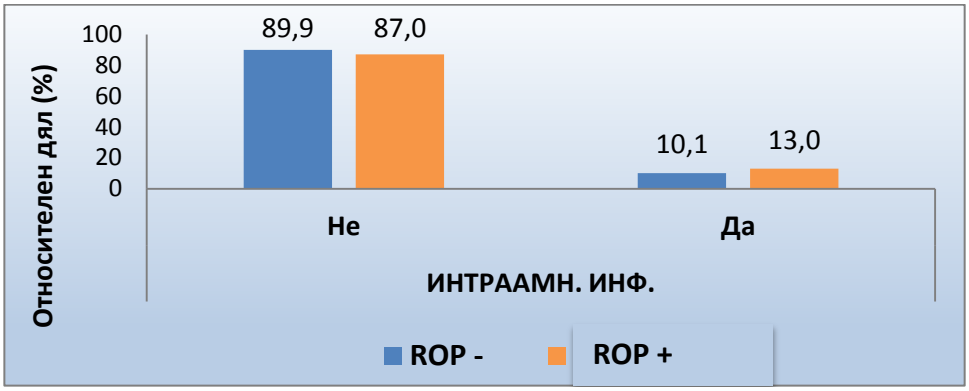


Фигура 4.3.1. Съпоставка по отношение на наличието на МФИ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).

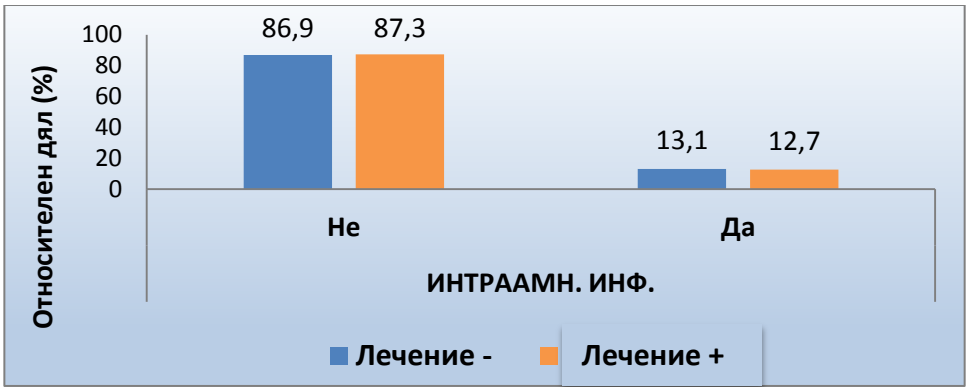


Фигура 4.3.2. Съпоставка по отношение на наличието на МФИ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След статистическа обработка установихме, че няма статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на ИАИ (p = 0,129) – **фигура 4.3.3.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика (p = 0,924) - **фигура 4.3.4.**



Фигура 4.3.3. Съпоставка по отношение на наличието на ИАИ между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.4. Съпоставка по отношение на наличието на ИАИ между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че МФИ не е независим сигнификантен рисков фактор както за развитие на РН (при сравнение на група I и група II), така и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

В достъпната ни литература Маринов [2] не открива достоверна разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН (група I и група II), както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група IIA и група IIB) по отношение на наличието на майчини инфекции.

Dammann и кол. [424] изследват 73 недоносени деца, родени преди 32 гс и стигат до заключението, че както пренаталното, така и неонаталното излагане на плода на възпалителен процес води до повишен риск от развитие на РН. Те приемат наличието на антенатална инфекция „при положение, че е налице преждевременно декларирана родова дейност, или е налице отворен околоплоден мехур > 12 часа преди раждането, или е поставена диагнозата хориоамниотит от акушер-гинеколог“.

Mitra и кол. [425] провеждат метаанализ при 10 590 недоносени деца за ролята на хориоамниотита като рисков фактор за развитие на РН и установяват, че той е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (всички стадии), както и за тежки стадии РН (> 3), налагащи лечение.

Sunil и Mathew [426] изследват преждевременно родени деца с ТР < 1500 гр. и ГВ < 32 гс (приетите критерии за скрининг в Р. България [24]) и установяват статистически значима разлика между деца без РН и тези, развили признаци на РН (идентично с нашето сравнение на група I и група II) по отношение на наличие на хориоамниотит, но след логистичен анализ, той не се оказва независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН (както и при нашите резултати).

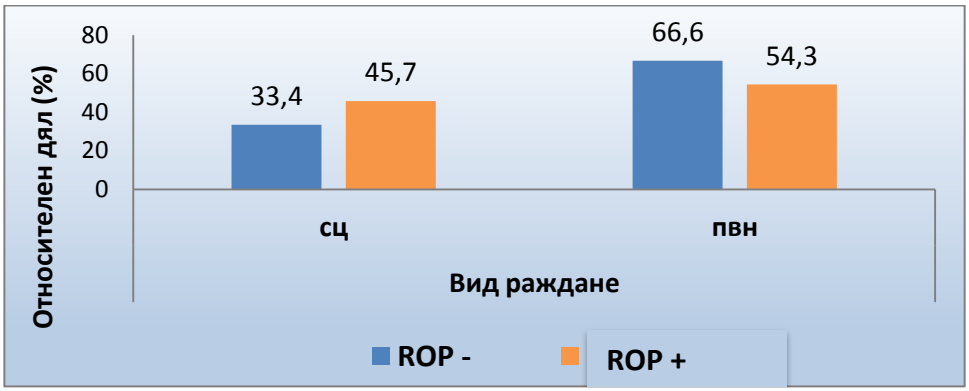
Въпреки установените от нас резултати, считаме че наличието на майчини инфекции е важен рисков фактор за преждевременно раждане и последващо развитие на РН, който трябва да се разглежда с повишено внимание от скриниращите офталмолози.

НАЧИН НА РАЖДАНЕ

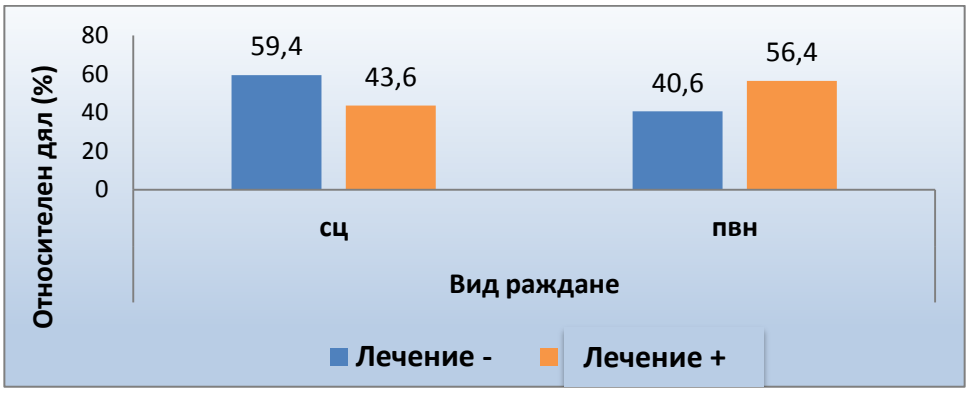
В изследваната от нас група недоносени деца повечето деца бяха родени по нормален механизъм – пер виас натуралис (ПВН) (а не по оперативен – секцио цезарея - СЦ) – и тези без РН и тези, развили признаци на РН.

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца,

показали признаци на РН) по отношение на начина на раждане (**p < 0,001**) – **фигура 4.3.5.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също се установи статистически значима разлика (**p = 0,006**) - **фигура 4.3.6.** Нормалният механизъм на раждане се наблюдава по-често при деца, развили прояви на РН и при прогресия на вече развито заболяване до форми, налагащи лечение.



Фигура 4.3.5. Съпоставка по отношение на начина на раждане между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.6. Съпоставка по отношение на начина на раждане между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи, че начинът на раждане не е независим сигнификантен рисков фактор както за развитие на РН (при сравнение на група I и група II), така и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение (при сравняване на група IIA и група IIB).

В достъпната българска литература Маринов [2] не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН (група I и група II), както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група IIA и група IIB) по отношение на вида на раждане. При изследваните 132 недоносени деца повечето са родени по оперативен механизъм, като авторът счита, че това се дължи на факта, че повечето деца са родени от усложнени бременности, които изискват спешно оперативно родоразрешение в интерес както на майката, така и на детето.

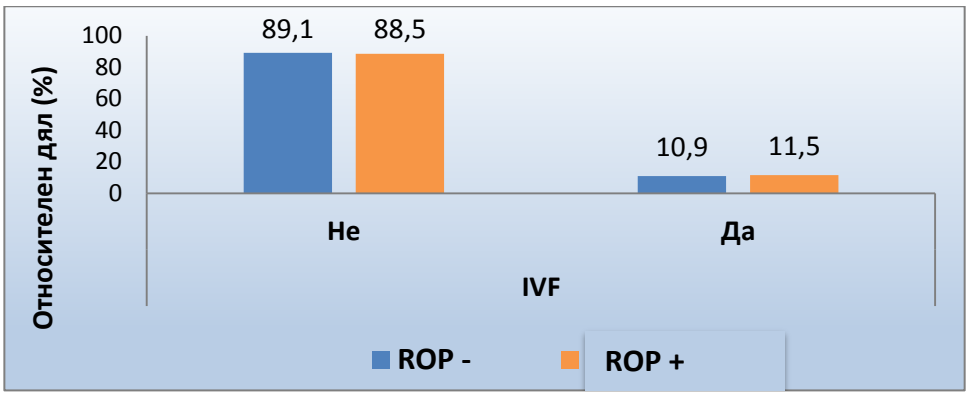
В чуждестранната литература има различни мнения. Yang и кол. [382] намират, че статистически значимо по-малко деца, които развиват РН, са родени по нормален механизъм (ПВН). Според авторите това се дължи на по-рисковия перинатален статус и по-голямата незрялост на децата, при които се налага спешно оперативно родоразрешение.

Има и обратни становища. Abrishami и кол. [404] не открива статистически значима асоциация между вида на раждане и развитието на РН. Liu и кол. [427] изследват 96 недоносени деца с ТР < 1500 гр. и също не установяват статистически значима разлика по отношение на вида на раждане.

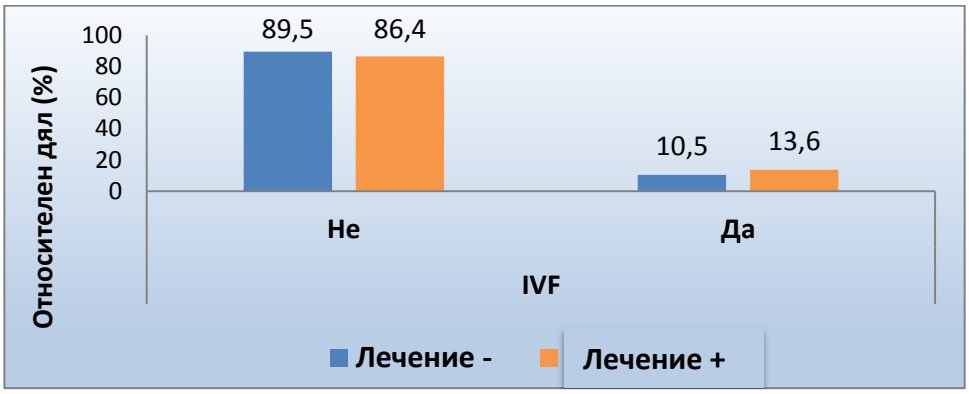
НАЧИН НА ЗАЧЕВАНЕ

В България се наблюдава тревожно повишаване на честотата на безплодие в семейството – 10 - 14%, което на свой ред води до прилагането на различни техники на асистирана репродукция (ART). В изследваната група недоносени деца сме определили при кои от тях е прилагана определен вид ART – IVF – ин витро фертилизация (оплождане). От цялата група от 1490 деца – 164 (11%) са заченати след IVF, а останалите 1326 (89%) – след естествено настъпила бременност. Признаци на РН наблюдавахме при 39 от 164 деца, заченати след IVF.

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на начина на зачеване (p = 0,739) – **фигура 4.3.7.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика (p = 0,394) - **фигура 4.3.8.**



Фигура 4.3.7. Съпоставка по отношение на начина на зачеване между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.8. Съпоставка по отношение на начина на зачеване между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В достъпната българска литература Маринов [2] също като нас не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН (група I и група II), както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група IIA и група IIB) по отношение на начина на зачеване. В неговата група от 132 скринирани недоносени деца 27 (20.5%) са родени след различни техники за ART.

Получените от нас резултати се потвърждават и от други автори. McKibbin и Dabbs [343] изследват 267 недоносени деца, и не откриват статистически значима разлика в честотата на проява на РН. Според тях различните техники на ART водят до повишен брой многоплодни бременности, които се последват от преждевременно раждане. Няколко години по-късно Funnel и Dabbs [342] потвърждават, че повишената честота на РН сред деца, родени след ART, се дължи основно на многоплодните бременности.

Съществуват и противоположни становища. Chan и кол. [340] изследват ретроспективно 399 недоносени деца и откриват статистически значима асоциация между приложение на ART и РН, като установяват „петкратно увеличен риск от развитие на РН, налагаща лечение, при деца, родени след прилагане на различни техники на ART". Watts и Adams [345] намират статистически значимо повишение на развитие на РН стадий 3 при деца, родени след IVF.

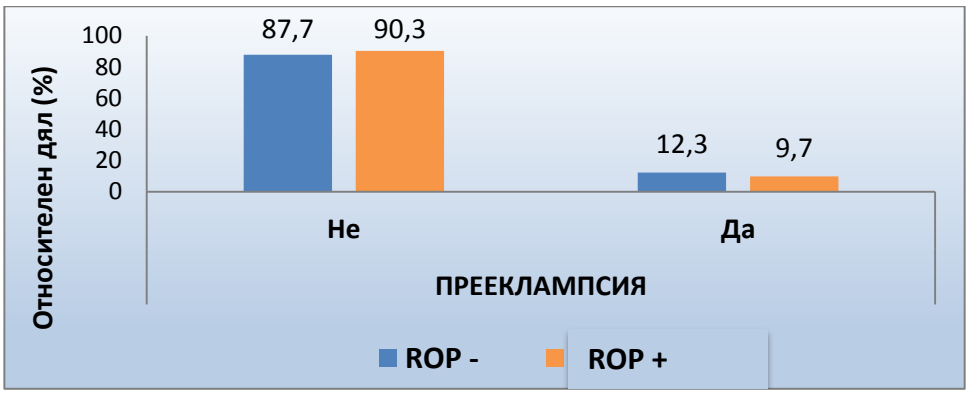
Честотата на деца, родени след ART (в частност на IVF) нараства и това изисква повишено внимание и бъдещи по-мащабни изследвания относно влиянието на този фактор върху появата на преждевременно родени деца и съпътстващата ги патология.

ПРЕЕКЛАМПСИЯ

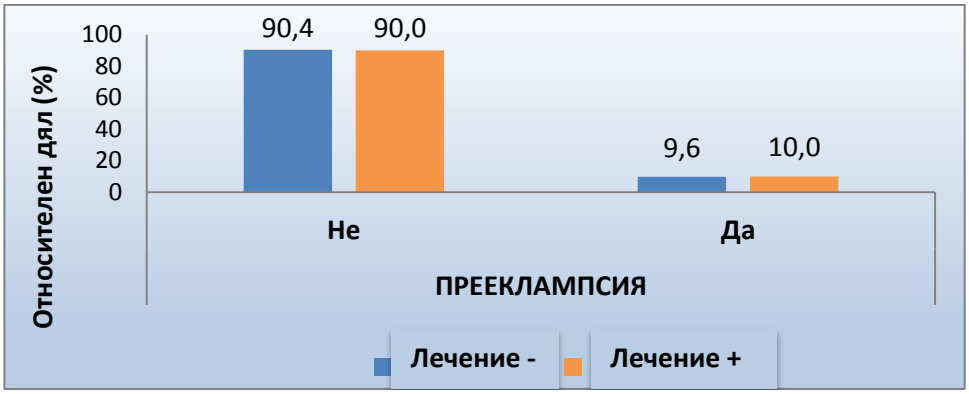
Прееклампсията и еклампсията са сериозни проблеми, които могат да застрашат живота не само на плода, но и на бременната жена [428]. Състоянията се отнасят към хипертоничните усложнения на бременността с недобре изяснена етиология. Прееклампсията има негативно влияние върху плода, т.к. намалява значително кръвотокът и скоростта му към плацентата. Това от своя страна води до състояние на хронична хипоксия и интраутеринна хипотрофия (ИУХ) на плода. Тежките форми на прееклампсия и еклампсия са акушеро-гинекологично показание за спешно родоразрешение в полза на майката, докато по-леките се лекуват консервативно.

Прееклампсията е представена в нашето проучване като бинарна величина (налична/неналична = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на развитието на прееклампсия ($p = 0,205$) – **фигура 4.3.9.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика ($p = 0,909$) - **фигура 4.3.10.**



Фигура 4.3.9. Съпоставка по отношение на развитието на преeклампсия между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.10. Съпоставка по отношение на развитието на преeклампсия между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В достъпната ни българска литература Маринов [2] не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН (група I и група II), както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група IIA и група IIB) по отношение на развитието на преeклампсия и еклампсия.

В чуждестранната литература Higgins и кол. [422] също като нас не откриват статистически значима асоциация между наличието на преeклампсия и развитието на РН. В тяхната група се скринират деца с ТР < 1250 гр.

Huang и кол. [429] изследват 5718 недоносени деца, от които 844 са с преeклампсия, като при последвалата статистическа обработка те откриват, че

преeклампсия не е свързана с развитие на РН (всички стадии). Има дори публикации, че тя е протективен фактор по отношение на развитие на РН [332].

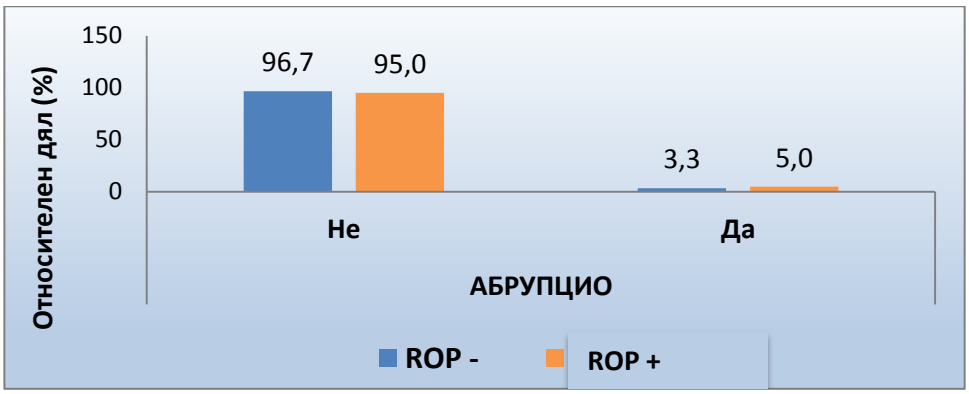
Съществуват и обратни становища. Yang и кол. [382] скринират 252 преждевременно родени деца с ТР < 1500 гр. и установяват, че наличието на преeклампсия по време на бременността е самостоятелен и независим рисков фактор за развитие на „прагова“ РН. Chen и кол. [430] изследват 472 недоносени деца и установяват, че наличието на преeклампсия по време на бременността е самостоятелен и независим рисков фактор за развитие на РН. Тези проучвания са проведени върху пациенти от азиатски произход (в Тайван и Китай). В нашата група от 1490 недоносени деца, те всички принадлежат към кавказката расова група. Имайки предвид провежданите проучвания за разлика в честотата и хода на РН сред различните раси [383, 431], различната расова принадлежност може да обясни до известна степен противоположните данни, които получаваме ние в България [2].

Преeклампсията като рисков фактор трябва да се проучи допълнително, т.к. наличието му крие реална опасност не само за преждевременно раждане с всички последици от него (РН в частност), но и за живота на майката и плода.

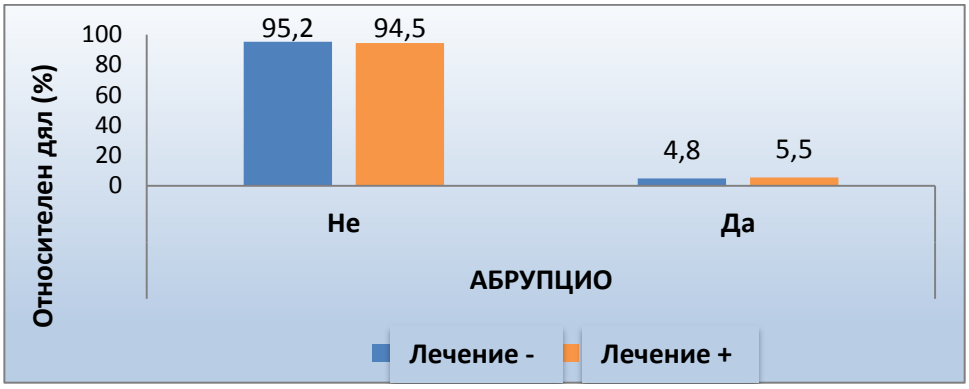
ОТЛЕПВАНЕ НА ПЛАЦЕНТАТА

Плацентата е оформена окончателно от четвърти месец на бременността и играе важна роля за развитието на плода – осигурява неговото кръвоснабдяване, както и фето-плацентарната бариера [432]. В нашето проучване изследваме отлепването (абрупцио) на плацентата, което може да доведе до хипоксия и да бъде предполагаем рисков фактор за развитие на РН. Представили сме този показател като бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на отлепването на плацентата ($p = 0,141$) – **фигура 4.3.11.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика ($p = 0,797$) - **фигура 4.3.12.**



Фигура 4.3.11. Съпоставка по отношение на отлепването на плацентата между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.12. Съпоставка по отношение на отлепването на плацентата между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В българската литература Маринов [2] също като нас не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН (група I и група II), както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група IIA и група IIB) по отношение на състоянието на плацентата (в частност отлепването на плацентата). Авторът забелязва, че процентът на абнормности в плацентата при деца, неразвили и развили РН, е равен; което се установява и в нашето проучване. Това поставя под въпрос въздействието на отлепената плацента върху хипоксията, която изпитва плода по време на раждане. Той търси вероятно обяснение в спешността при отлепване на плацентата, което кара акушер-гинеколозите да пристъпят към максимално бързо родоразрешение. По този начин се спасяват както

майката от сериозна кръвозагуба, така и плода от продължителна хипоксия по време на раждането.

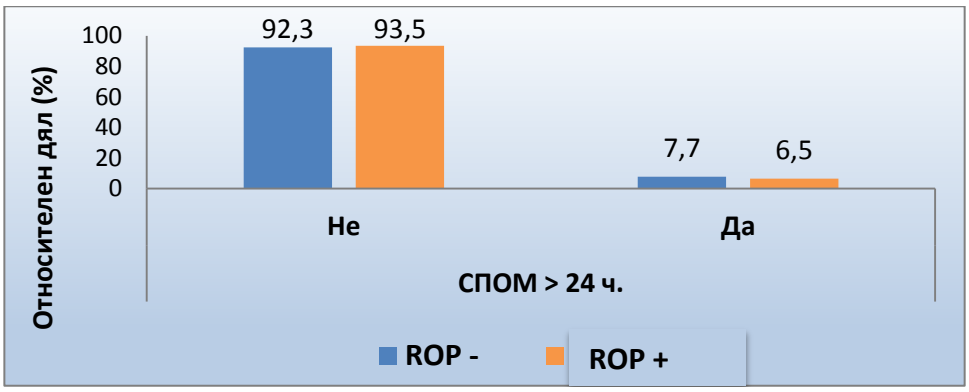
В чуждестранната литература Higgins и кол. [422] отново като нас не откриват статистически значима асоциация между отлепването на плацентата и развитието на РН. В тяхната група се скринират деца с ТР < 1250 гр.

Има и противоположни мнения. Chen [433] изследва 639 недоносени деца в 6 неонатологични центъра в гр. Пекин, Китай; и установява, че отлепването на плацентата е сигнификантен рисков фактор за развитие на тип 1 предпрагова РН.

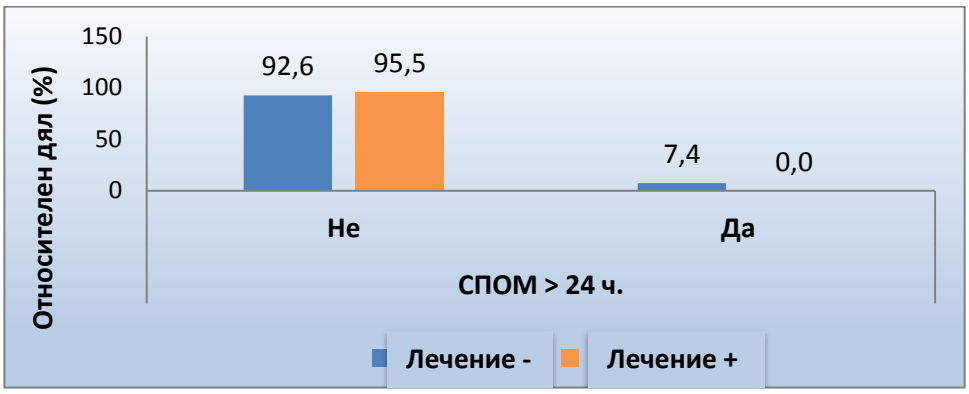
СПОНТАННО ПУКНАТ ОКОЛОПЛОДЕН МЕХУР

Счита се, че преждевременно спонтанно пукнатият околоплоден мехур (СПОМ) е рисков фактор за предтерминно раждане и развитие на ранни инфекции на плода [387, 424]. Изследвали сме деца при които се наблюдава СПОМ > 24 часа. Представили сме този рисков фактор като бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на фактора СПОМ > 24 часа ($p = 0,444$) – **фигура 4.3.13.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика ($p = 0,314$) - **фигура 4.3.14.**



Фигура 4.3.13. Съпоставка по отношение на фактора СПОМ > 24 часа между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.14. Съпоставка по отношение на фактора СПОМ > 24 часа между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В българската литература Маринов [2] също като нас не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН (група I и група II), както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група IIA и група IIB) по отношение на СПОМ (> 18 часа).

В достъпната чуждестранна литература няма много публикации, които да разглеждат влиянието на този фактор. Yang и кол. [382] и Higgins и кол. [422], като анализират различни пери- и неонатални рискови фактори за поява и прогрес на РН, също установяват, че преждевременно отворения околоплоден мехур не е сигнификантен рисков фактор за РН. Считаме, че тези резултати могат да се дължат на добрите акушеро-гинекологични грижи за родилките със СПОМ, които не позволяват развитие на пери- и неонатални инфекции.

Dammann и кол. [424] установява статистическа асоциация на преждевременно отворения околоплоден мехур > 12 часа преди раждане и развитието на РН; докато изследват връзката между анте- и перинаталното възпаление и РН. Авторите обясняват това с повишената вероятност за ранна неонатална инфекция при продължително отворен околоплоден мехур.

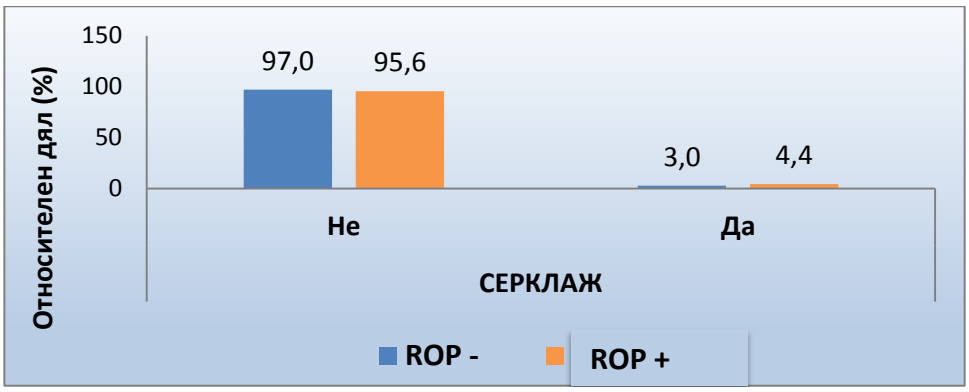
Въпреки нашите резултати считаме, че този фактор трябва да се разглежда с повишено внимание, поради рискът от преждевременно раждане и произтичащите от него негативни последствия (в частност РН).

НАМЕСИ ВЪРХУ МАТОЧНАТА ШИЙКА (СЕРКЛАЖ)

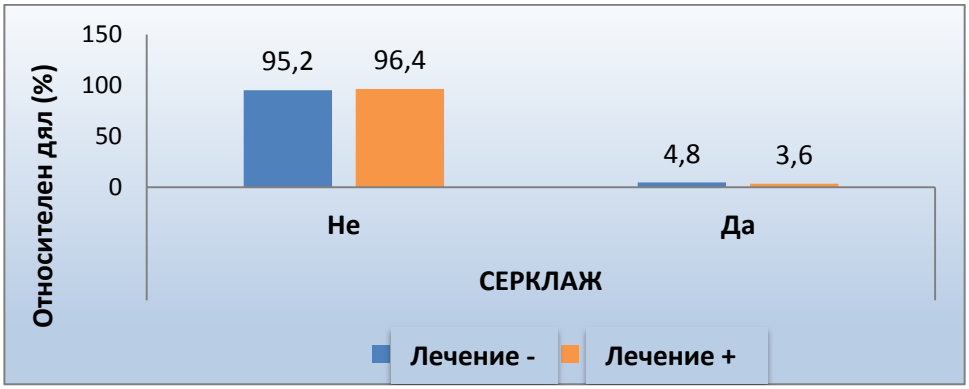
Хирургичните намеси върху маточната шийка могат да нарушат нейната функция по време на бременността и да се окажат сериозен риск за последващо преждевременно раждане.

При скринираните от нас 1490 недоносени деца имаше намеси върху маточната шийка (в частност наложен серклаж) при майките на 49 деца (3.3 %), като при 15 от тях са се наблюдавали признаци на РН. Представили сме този рисков фактор като бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на серклаж на маточната шийка ($p = 0,182$) – **фигура 4.3.15.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика ($p = 0,781$) - **фигура 4.3.16.**



Фигура 4.3.15. Съпоставка по отношение на наличието на серклаж на маточната шийка между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.16. Съпоставка по отношение на наличието на серклаж на маточната шийка между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В българската литература Маринов [2] също като нас не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН (група I и група II), както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група IIA и група IIB) по отношение на намеси върху маточната шийка (в частност поставен серклаж).

Abrishami и кол. [404] изследват 960 недоносени деца в Североизточен Иран и отново като нас не установяват статистически значима асоциация между намесите върху маточната шийка (поставянето на серклаж) и развитието на РН.

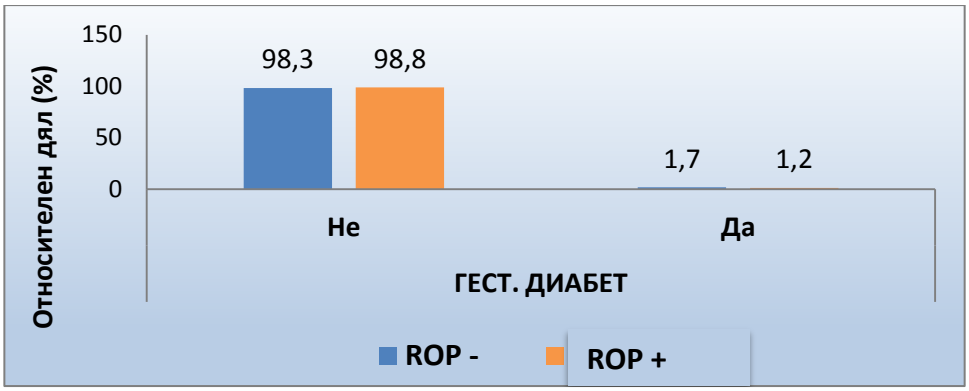
Считаме, че са необходими по-мащабни и мултицентрови проучвания с участието и на акушер-гинеколози, за да се оцени влиянието на намесите върху

маточната шийка (серклаж, конизация) върху преждевременното раждане и произтичащите от него негативни последствия (в частност РН).

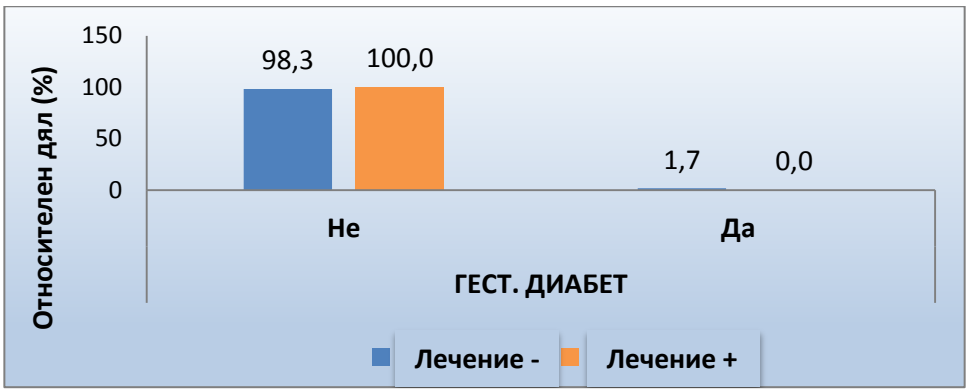
ГЕСТАЦИОНЕН ДИАБЕТ

Гестационният диабет се дефинира като всяка степен на глюкозна резистентност с начало или първо диагностициране по време на бременност. Около 7% от всички бременности се усложняват с гестационен диабет [434]. Представили сме този потенциален рисков фактор като бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца, показали признаци на РН) по отношение на наличието на гестационен диабет ($p = 0,473$) – **фигура 4.3.17.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика ($p = 0,309$) - **фигура 4.3.18.**



Фигура 4.3.17. Съпоставка по отношение на наличието на гестационен диабет между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.18. Съпоставка по отношение на наличието на гестационен диабет между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

В достъпната ни чуждестранна литература намерихме публикации, които потвърждават нашите резултати. Kavurt и кол. [435] изследват 495 недоносени деца с ТР < 1500 гр. и ГВ < 32 гс. (критериите за скрининг, които се използват и в Р. България [24]) и също като нас не откриват статистически значима връзка между усложнената бременност с гестационен диабет и развитието на РН. Yau и кол. [332] скринират 612 преждевременно родени деца и не откриват отново статистически значима връзка между гестационния диабет и развитието на РН. Yu и кол. [436] изследват 8758 недоносени деца с ГВ < 34 гс и не намират сигнификантна връзка между гестационния диабет и развитието на РН.

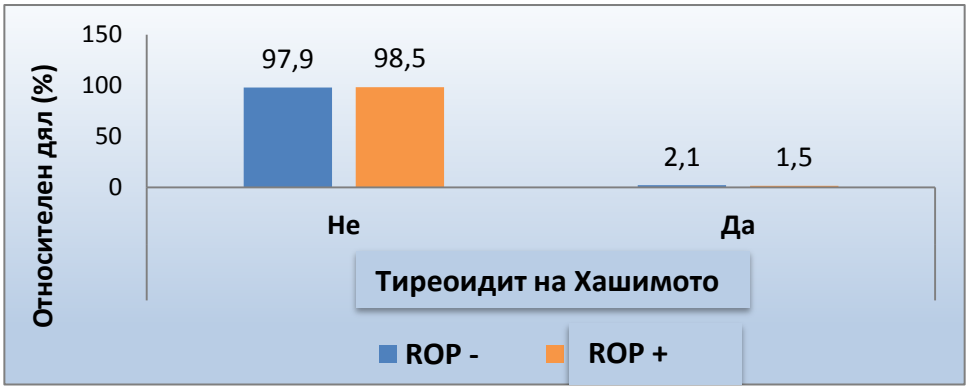
Считаме, че този фактор трябва да се разглежда с повишено внимание, поради рискът от преждевременно раждане и произтичащите от него негативни последствия (в частност РН).

ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО

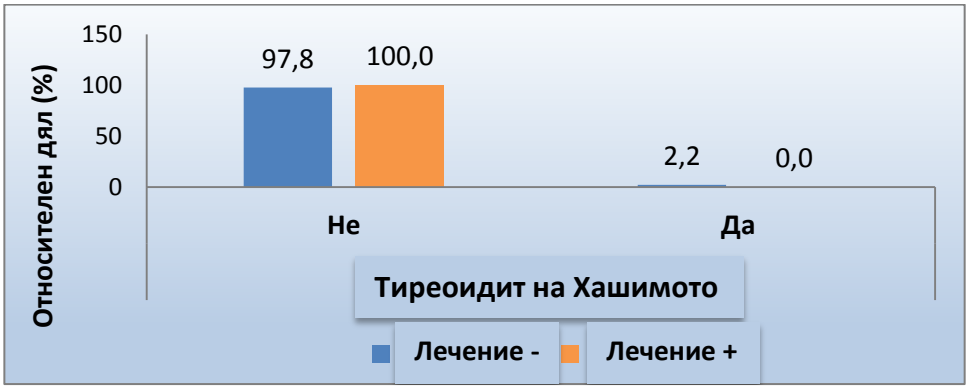
Тиреоидитът на Хашимото е автоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Решихме да проверим дали по време на бременност може да окаже влияние в посока на развитие и прогрес на РН. Представили сме този потенциален рисков фактор като бинарна величина (наличен/неналичен = да/не).

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II (деца, които не са развили РН и деца,

показали признаци на РН) по отношение на тиреоидита на Хашимото по време на бременност (p = 0,475) – **фигура 4.3.19.** При съпоставка между група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение) също не се установи статистически значима разлика (p = 0,179) - **фигура 4.3.20.**



Фигура 4.3.19. Съпоставка по отношение на наличието на тиреоидит на Хашимото между Група I (пациенти, които не са развили РН) и Група II (пациенти, които са развили РН).



Фигура 4.3.20. Съпоставка по отношение на наличието на тиреоидит на Хашимото между Група IIA (пациенти, развили РН, при които заболяването е показало спонтанна регресия - нелекувани) и Група IIB (пациенти с прогресираща РН, наложила лечение).

На **таблица 4.3.1.** са представени обобщените резултати от изследваните рискови фактори от страна на майката за развитие и прогресия на РН.

Таблица 4.3.1. Статистическа значимост на изследваните рискови фактори от страна на майката за развитие на РН (съпоставка между група I и група II) и за прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение (съпоставка между група IIA и група IIB).

Групи / Фактори	Група I vs група II	Група IIA vs група IIB
Майчино-фетални инфекции (МФИ)	**p = 0.029**	**p = 0.020**
Интраамниотични инфекции (ИАИ)	**p = 0.129**	**p = 0.924**
Начин на раждане (ПВН, СЦ)	**p < 0.001**	**p = 0.006**
Начин на зачеване	**p = 0.739**	**p = 0.394**
Прееклампсия	**p = 0.205**	**p = 0.909**
Отлепване на плацентата	**p = 0.141**	**p = 0.797**
Спонтанно пукнат околоплоден мехур (СПОМ)	**p = 0.444**	**p = 0.314**
Намеси върху маточната шийка (серклаж)	**p = 0.182**	**p = 0.781**
Гестационен диабет	**p = 0.473**	**p = 0.309**
Тиреоидит на Хашимото	**p = 0.475**	**p = 0.179**

4.4. ЗАДАЧА 4

Основната цел на Задача 4 е да се установи надежността на инсулино-подобния растежен фактор 1 (IGF-1) като прогностичен фактор за възникването и прогресията на РН.

Изследвахме 51 недоносени деца с тегло при раждане (ТР) ≤ 1500 гр. и ГВ ≤ 32 гс, лекувани в Клиника по неонатология на СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София. На всяко дете са взети по две проби венозна кръв за изследване на IGF-1 – първа проба: при раждането и втора проба – две седмици след това. Използвахме радиоимунологичен метод за установяване на серумните нива на IGF-1 (в мерни единици: nmol/l). Скрининговите прегледи за РН се осъществяваха в клиниката по неонатология СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София чрез бинокуларна индиректна офталмоскопия (БИО).

Моделът на изследването е съобразен с патогенезата на РН и понижението на IGF-1 при развитието на РН в определена фаза [83, 86, 87, 88, 89] и използването му за прогностичен фактор за появата на РН в определени алгоритми [83, 85, 90, 91].

При изследваните 51 недоносени деца - 42 (82.4%) не развиха признаци на РН, а останалите 9 деца (17.6%) показаха РН – степен I (5 деца) и степен II (4 деца), налагащи само наблюдение през 14 дни. РН във всички случаи показа спонтанен регрес, без нужда от лечение. Децата са разпределени съответно в две групи – без РН и проявили признаци на РН, което е представено на **таблица 4.4.1.**, заедно със стойностите на IGF-1 от двете проби.

Таблица 4.4.1. Разпределение на недоносените деца по групи, изследвани по отношение на IGF-1 – неразвили признаци на РН и показали признаци на РН.

РН	IGF-1	ПЪРВА ПРОБА		ВТОРА ПРОБА	
		N	%	N	%
Не	Екстремно ниски	13	31,0	16	38,1
	1-2,99	16	38,1	15	35,7
	3-5,99	7	16,7	9	21,4
	≥6	6	14,3	2	4,8
	Общо	42	100,0	42	100,0
Да	Екстремно ниски	2	22,2	2	22,2
	1-2,99	2	22,2	4	44,4
	3-5,99	4	44,4	1	11,1
	≥6	1	11,1	2	22,2
	Общо	9	100,0	9	100,0

За да сравним двете групи използвахме знаково-рангов тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) – при сравняване на две зависими групи (повторни измервания). При неговото провеждане не установихме статистически значимо понижение на IGF-1 при децата развили РН, в сравнение с тези, които не са развили признаци на заболяването. Тези резултати са представени на **таблица 4.4.2.**

Таблица 4.4.2. Резултати от знаково-ранговия тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) по отношение на IGF-1 като прогностичен фактор за развитието и прогресията на РН.

РН	**N**	**ПЪРВА ПРОБА vs ВТОРА ПРОБА**	
		Z	**p**
Не	**42**	**-0,967**	**0,333**
Да	**9**	**-0,289**	**0,773**

В достъпната ни чуждестранна литература намерихме публикации, които потвърждават нашите резултати. Peirovifar и кол. [437] изследват 71 недоносени деца с ГВ < 32 гс. и не установяват сигнификантна разлика в серумните нива на IGF-1 при преждевременно родени деца без РН и такива, показали признаци на РН.

Съществуват и противоположни мнения. Hellström и кол. изследват ежеседмично серумните нива на IGF-I при 84 недоносени деца и установяват, че задържащите се ниски стойности се асоциират с повишен риск от развитие на РН и са поне толкова прогностични, колкото ТР и ГВ [329].

През 2006 г. Löfqvist и кол. съобщават, че изследването на тегловния прираст, ежеседмичните нива на IGF-I и IGF-binding protein 3 (IGFBP3) в серума на недоносени деца е ранен и сигурен прогностичен белег за развитие на РН [90], а през 2009 г. валидизират метода, който става известен под името WINROP алгоритъм за установяване на рисковите недоносени деца [91]. Предложеният WINROP алгоритъм за скрининг е с много висока специфичност по отношение на установяване на високорискови за развитие на РН недоносени деца, което е доказано в много проучвания [352, 353, 354, 355, 356, 357, 358].

Това е довело до стартирането на проучването PREVENT-ROP, чиято цел е да установи безопасността на използването на рекомбинантен човешки IGF-1 (rhIGF-1) за лечение на РН, базирайки се на патогенезата на заболяването и ниските стойности на IGF-1 при развиваща се РН [359].

Обяснението на нашите негативни резултати може да се търси в това, че в нашето проучване децата, показали признаци на РН, са с леки степени на РН - степен

I и степен II, неналожили провеждане на лечение. Във всички гореспоменати проучвания РН е основно тип 1 предпрагова РН, която е лекувана (лазертерапия).

Въпреки нашите резултати считаме, че е необходимо да се проведе по-мащабно проучване в България, оценяващо ролята на IGF-1 като прогностичен фактор за развитието и прогресията на РН.

4.5. ЗАДАЧА 5

Основната цел на Задача 5 е да се установи ранния посттерапевтичен ефект при различните методи на лечение – лазертерапия, криотерапия и интравитреално приложение на анти-VEGF медикаменти.

От скринираните 1490 недоносени деца, признаци на РН наблюдавахме при 339 деца (22.8%). При 110 деца заболяването прогресира до тип 1 предпрагова РН, налагаща лечение (7.4% от цялата скринирана група). Останалите 229 деца (15.4% от цялата група) показаха признаци на спонтанна регресия (тип 2 предпрагова РН).

При децата, при които се е наложило лечение установихме „плюс“ болест при 49 случая (44.6%). РН в зона I имаше при 22 деца (20.0%), а в зона II – при 88 деца (80.0%). Процесът беше циркулярен в 88 случая (80.0%), а обхващащ само темпоралната част на ретина – при 22 случая (20.0%).

Осъществяването на лечение ставаше съобразно приетата Национална стратегия за скрининг и лечение на РН в България (2009 г. и септември 2014 г.) чрез – лазертерапия, криотерапия, интравитреално приложение на анти-VEGF медикаменти [24]. Показанията за лечение в Република България, които сме спазвали и ние, са:

- Лечение на РН трябва да бъде предприето, когато е налице едно от следните патологични изменения:
    - ✓ Зона I, всеки стадий РН с „плюс“ болест;
    - ✓ Зона I, стадий 3 с или без „плюс“ болест;
    - ✓ Зона II, стадий 3 с „плюс“ болест.

- При наличие на РН в Зона II, стадий 2 с „плюс“ болест, е необходимо внимателно проследяване на детето, с готовност за провеждане на лечение при първи признаци на прогресия на заболяването.

- При наличие на предпрагова РН лечението трябва да бъде проведено в първите 48 – 72 часа от диагностициране на заболяването.

- При наличие на агресивна задна РН (AP-ROP) лечението трябва да бъде проведено възможно най-бързо, до 48 часа от диагностициране на заболяването.

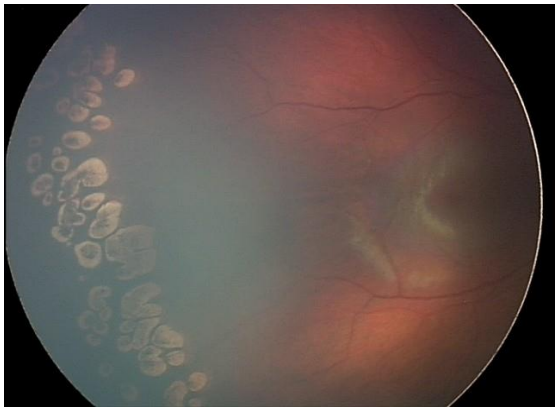
Следвайки тези показания лечение беше приложено на 110 деца: лазертерапия при 53 деца, криотерапия при 44 деца, а интравитреално приложение на анти-VEGF медикаменти – при 12 деца. Едно дете е насочено още при диагностицирането за оперативно лечение в лечебно заведение в чужбина – парс плана витректомия и ленсектомия на двете очи.

4.5.1. Лазертерапия

След максимална медикаментозна мидриаза децата се седираха при стриктно следене от анестезиолог на основните жизнени показатели – дишане, сърдечна дейност, кислородна сатурация; и се поставяше топикална анестезия. Използвахме транспупиларно диоден лазер - 810 nm с индиректен офталмоскоп (ЛИО). Коагулатите се поставяха в аваскуларната периферна ретина в зависимост от засегнатостта от процеса – циркулярно или само темпорално. След процедурата се назначаваха антибиотични капки локално. Всички третирани деца бяха прегледани една седмица след лечението, а активното проследяване продължи до 6 – месечна възраст.

При лекуваните 53 деца (обработени 99 очи) наблюдавахме обратно развитие на офталмоскопичната находка и добър ранен анатомичен резултат при 81 очи (81.8%) – **фигура 4.5.1.1. и фигура 4.5.1.2.**

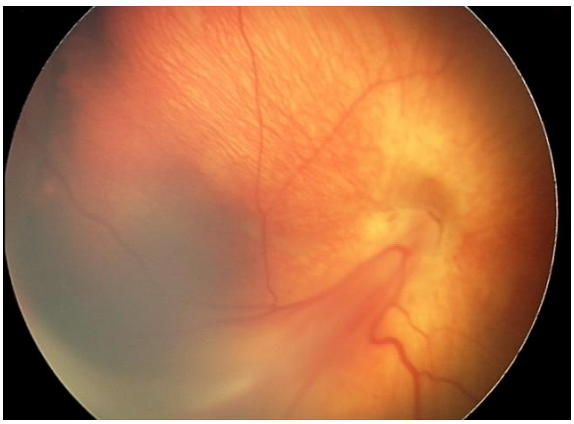
Фигура 4.5.1.1. Дясно око. РН стадий 3 с ЕРФВ, темпорално; зона II – преди лазертерапия.



Фигура 4.5.1.2. Същото око от фигура 4.5.1.1. Един месец след лазертерапия.

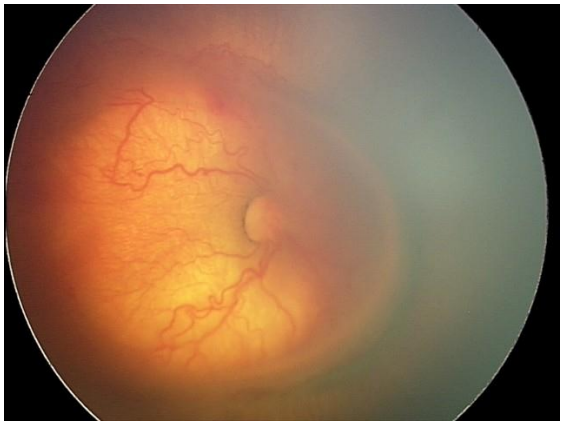
При 12 очи (7 деца) процесът, въпреки лечението, прогресира до цикатрициален стадий на РН (регресирала форма на РН) - **фигура 4.5.1.3. и фигура 4.5.1.4.**

Фигура 4.5.1.3. Дясно око. РН стадий 3, зона I. Циркулярен процес. Преди лазертерапия.

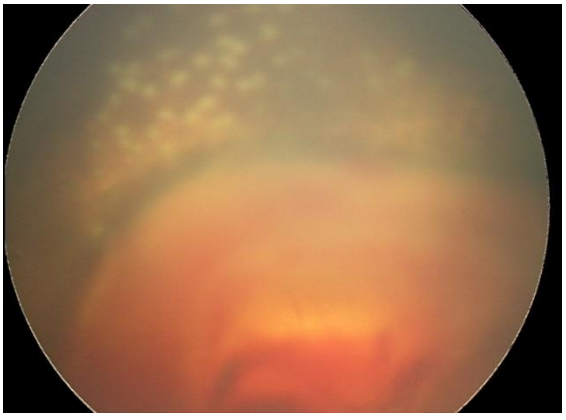


Фигура 4.5.1.4. Същото око от фигура 4.5.1.3. Един месец след лазертерапия. Въпреки нея процесът регресира до цикатрициална РН.

При две деца (едностранно) процесът (въпреки лазертерапията) прогресира до РН стадий IVA, при едно дете (едно око) – РН стадий IVB; а при две деца (при едното едностранно, при другото двустранно) – РН стадий V. При 2 деца се наблюдава агресивна задна РН (AP-ROP) - **фигура 4.5.1.5**. Четири деца (шест очи) с отлепване на ретината са насочени за парс плана витректомия и ленсектомия в лечебно заведение извън България - **фигура 4.5.1.6. и фигура 4.5.1.7**.



Фигура 4.5.1.5. Дясно око. Агресивна задна РН (AP-ROP).



Фигура 4.5.1.6. Дясно око. Въпреки лазертерапията процесът прогресира до отлепване на ретината и детето беше насочено за оперативно лечение.

Фигура 4.5.1.7. Същото око от фигура 4.5.1.6. Един месец след парс плана витректомия и ленсектомия. Част от витреалните тракции са освободени.

При 8 деца наблюдавахме преретинални хеморагии след лазертерапията, които бяха малки и около вала. Те се резорбираха без остатъчни изменения в хода на контролните прегледи.

В чуждестранната литература има множество публикации за добри структурни и функционални резултати при използването на лазертерапията за лечение тип 1 предпрагова и прагова РН [262, 263, 264, 265, 266, 438].

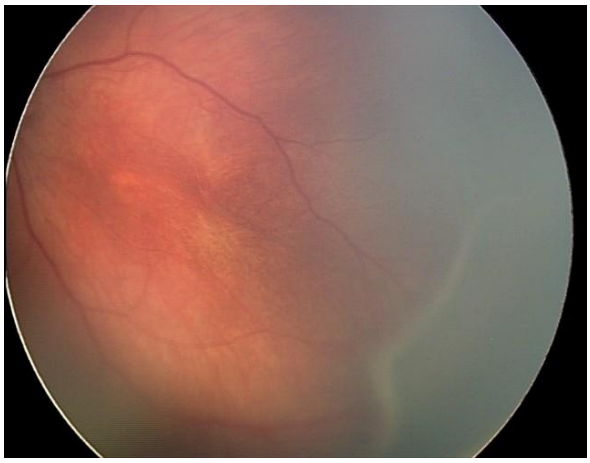
Считаме, че лазертерапията е по-атравматична от криотерапията и когато локализацията на процесът го позволява, тя трябва да е първи метод на избор за лечение на РН. Нашите добри ранни резултати от лечението на РН до голяма степен се дължат и на оптимизирането на скрининговите и терапевтични програми с включването на тип 1 предпрагова РН като показание за лечение.

4.5.2. Криотерапия

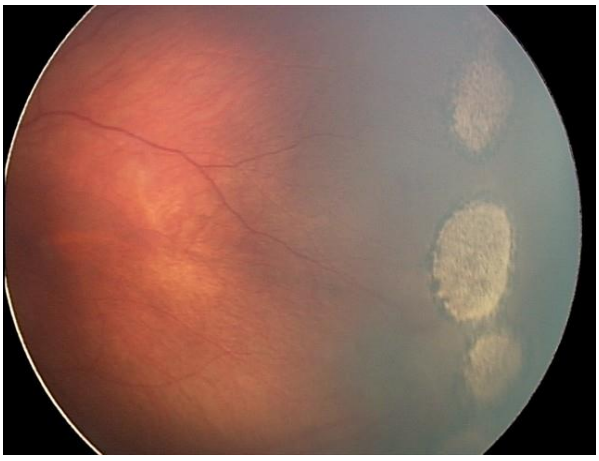
След въвеждане под обща анестезия при стриктно следене от анестезиолог на основните жизнени показатели се извършваше щателно почистване на оперативното поле. Под пряк визуален контрол се осъществяваше трансконюнктивално криокоагулация с обработка на цялата аваскуларна ретина, без да се криоапликира върху вала. До първия контролен преглед се назначаваха антибиотични и кортикостероидни капки за локално приложение. Както при лазертерапията всички

третирани деца бяха прегледани една седмица след лечението, а активното проследяване продължи до 6 – месечна възраст.

При лекуваните 44 деца (обработени 71 очи) наблюдавахме обратно развитие на офталмоскопичната находка и добър ранен анатомичен резултат при 51 очи (71.8%) – **фигура 4.5.2.1. и фигура 4.5.2.2.** Криотерапията се използваше основно в началото на нашето проучване до навлизането на лазертерапията и натрупването на клиничен опит с нея. След това се прилагаше основно при процес, локализиран периферно в зона III или при технически пречки за извършване на лазертерапия (недостатъчно прозрачни очни среди).



Фигура 4.5.2.1. Ляво око. РН стадий 3, темпорално; зона II – преди криотерапията.



Фигура 4.5.2.2. Същото око от фигура 4.5.2.1. Един месец след криотерапия.

При 15 очи (8 деца) процесът, въпреки лечението, прогресира до цикатрициален стадий на РН (регресирала форма на РН). При две деца (едностранно) процесът (въпреки криотерапията) прогресира до РН стадий IVA; а при три деца (едностранно) – до РН стадий V. В тази група не сме наблюдавали агресивна задна

РН (АР-ROP). Две деца (едностранно) с отлепване на ретината са насочени за парс плана витректомия и ленсектомия в лечебно заведение извън България. При 10 деца наблюдавахме преретинални хеморагии след криотерапията, които бяха малки и около вала. Те се резорбираха без остатъчни изменения в хода на контролните прегледи.

2003 г. Чернодринска съобщава за положителни резултати при провеждане на криотерапия на 87 деца (148 очи) [36].

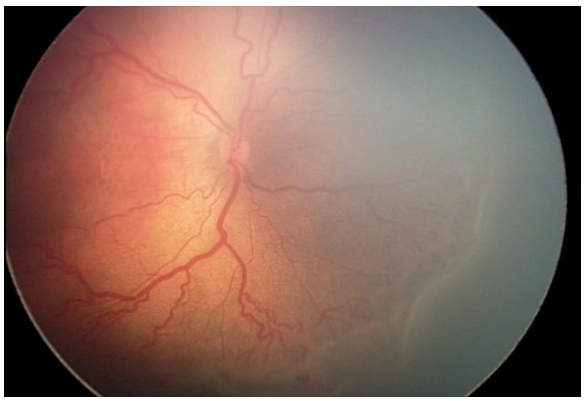
2013 г. Маринов в своя дисертационен труд също констатира добър ранен структурен и функционален ефект от приложената криотерапия на 15 деца [2].

Въпреки добрите ранни анатомични резултати от криотерапията, препоръчваме използването на метода само ако има технически и кадрови затруднения за прилагане на лазертерапия - процес, локализиран периферно в зона III или недостатъчно прозрачни очни среди.

4.5.3. Интравитреално приложение на анти-VEGF медикаменти

След въвеждане в обща анестезия и при строго спазване на асептиката и антисептиката в операционната зала, апликацията на анти-VEGF медикаменти се осъществяваше на 1-1,5 мм. от лимба. Иглата следва ход, успореден на зрителната ос, а не към ДЗН, за да не се засегне лещата, която в детското око е с по-голям предно-заден размер. Както при останалите методи на лечение всички третирани деца бяха прегледани една седмица след лечението, а активното проследяване продължи до 6 – месечна възраст.

При лекуваните 12 деца (обработени 24 очи) наблюдавахме обратно развитие на офталмоскопичната находка и добър ранен анатомичен резултат при 19 очи (79.2%) – **фигура 4.5.3.1. и фигура 4.5.3.2.** Използвахме медикамента Bevacizumab (Avastin). При 9 деца процесът беше в зона I (РН стадий 3) с изразена “плюс“ болест, а при 3 деца – в зона II (РН стадий 3) отново с изразена “плюс“ болест и преретинални хеморагии, затрудняващи приложението на лазертерапия. При локализация в зона I е технически невъзможно прилагането на криотерапия.



Фигура 4.5.3.1. Дясно око. РН степен III в зона I, циркулярно с изразена „плюс“ болест. Преди интравитреално приложение на анти-VEGF медикамент.

Фигура 4.5.3.2. Същото око от фигура 4.5.3.1. Един месец след интравитреално приложение на анти-VEGF медикамент.

При 3 деца (при 2 деца – двустранно; при едно дете – едностранно) процесът, въпреки лечението, прогресира до РН стадий V. При 2 деца наблюдавахме агресивна задна РН (AP-ROP). Едно дете (едностранно) с отлепване на ретината е насочено за парс плана витректомия и ленсектомия в лечебно заведение извън България.

Наблюдавахме при едно дете описваните в литературата късни рецидиви на заболяването след приложение на bevacizumab, с формиране на нова демаркация периферно от предходната, при това значително по-късно отколкото при обостряне след конвенционална крио- или лазертерапия [277, 288, 289, 290]. В последствие демаркацията се резорбира без намеса и ретината се васкуларизира.

Натрупани са много съобщения за приложението на bevacizumab при РН както самостоятелно, така и в комбинация с лазертерапия с добри структурни и функционални резултати [271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283].

Ние считаме, че интравитреално приложение на анти-VEGF медикаменти трябва да е препоръчано само за единични случаи на РН – невъзможност за осигуряване на лазер- или криотерапия в първите 48-72 часа от диагностицирането на РН, изискваща лечение; наличие на мътнини в стъкловидното тяло, непозволяващо визуализация на очно дъно и в единични случаи на AP-ROP [24].

5. ГЛАВА ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

5.1. ИЗВОДИ

5.1.1. Нараства честотата на недоносените деца, които са показали признаци на РН, както и тези, при които заболяването прогресира до стадии, налагащи лечение.

5.1.2. Честотата на РН за Софийска област (22.8%) е по-ниска от тази в Пловдивски регион (30.3 %) и значително по-висока от Старозагорски регион (5.4%).

5.1.3. В България от РН са засегнати както екстремно недоносени, така и по-зрели преждевременно родени деца – засегнатите от заболяването пациенти, показват характеристики на „третата епидемия“ от РН.

5.1.4. Приложението на екзогенен сърфактант, хроничната белодробна болест (ХББ) и неонаталната пневмония са статистически значими, но не и независими, рискови фактори за развитието на РН.

5.1.5. Ниската гестационна възраст и високите степени на недоносеност (III и IV) – ниско тегло при раждане са сигнификантни и независими рискови фактори за възникването на РН.

5.1.6. Ниската гестационна възраст, IV степен на недоносеност и ИВК II ст. са сигнификантни и независими рискови фактори за прогресията на вече съществуващо заболяване до стадии, налагащи лечение.

5.1.7. Инвазивната и неинвазивна апаратна вентилация са сигнификантни и независими рискови фактори за появата на РН.

5.1.8. Следните заболявания при недоносените деца - РДС, БПД, ПАК, Анемия на недоносеността, ИУХ, ИВК III ст.; са сигнификантни и независими рискови фактори за появата на РН, но само Анемия на недоносеността - за прогресията до стадии, налагащи терапия.

5.1.9. СЕК е сигнификантен и независим рисков фактор както за появата на РН, така и за прогресията до стадии, налагащи лечение.

5.1.10. От изследваните рискови фактори от страна на майката се установи статистически значима асоциация между МФИ и начина на раждане по отношение на появата на РН и прогресията до стадии, налагащи терапия.

5.1.11. От изследваните рискови фактори от страна на майката след провеждане на логистичен анализ не се откриха сигнификантни и независими за появата на РН и прогресията до стадии, налагащи лечение.

5.1.12. Не се установи сигнификантно понижение на IGF1 при децата развили РН, в сравнение с тези, които не са развили, и не се доказа ролята му като прогностичен фактор за възникването и прогресията на РН.

5.1.13. Навременното лечение на прагова и тип 1 предпрагова РН има добър ранен анатомичен ефект.

5.2. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящия дисертационен труд се изследва честотата и характеристиката на РН в град София и региона за периода юни 2010 г. – декември 2015 г. Проучва се наличието на сигнификантни и независими рискови фактори от страна на детето и майката както за поява на РН, така и за прогрес на вече възникнало заболяване до стадии, налагащи лечение.

При анализа на потенциалните рискови фактори от страна на детето установихме 17 (седемнадесет), които показаха статистически значимо по-висока честота при недоносени деца, проявили признаци на РН, в сравнение с пациентите неразвили заболяването (**таблица 4.2.4.** на стр. 106). От рутинно изследваните показатели (които са и основните включващи критерии за скрининг на рискови недоносени деца) това са: *ТР/степен на недоносеност I, II, III, IV; и ниската ГВ*. По отношение на лечението в неонатологичното звено статистическа разлика се открива при: *Инв. АВ, Неинв. АВ, приложението на екзогенен сърфактант*. А като рискови заболявания от страна на плода се открояват: *РДС, БПД, ХББ, неонатална пневмония, ПАК, анемия на недоносеността, ИУХ, ИВК III ст., СЕК*. След провеждането на множествен логистичен анализ се доказаха като независими и сигнификантни рискови фактори за възникване на РН (**таблица 4.2.5.** на стр. 107): *ТР/степен на недоносеност III, IV; ниската ГВ; Инв. АВ, Неинв. АВ; РДС, БПД, ПАК, анемия на недоносеността, ИУХ, ИВК III ст., СЕК*. Докато *фототерапията*, прилагана за лечение на ХБ, се оказа протективен фактор за развитие на РН след логистичен анализ.

По отношение на потенциалните рискови фактори от страна на плода за прогресиране на вече проявена РН до стадии, налагащи лечение след множествен логистичен анализ се доказаха като независими и сигнификантни рискови фактори: *ТР/степен на недоносеност IV; ниската ГВ; анемия на недоносеността, ИВК II ст., СЕК*. Обхващането на недоносените деца, развили признаци на РН, които биха прогресирали до стадии, налагащи лечение, е ключов момент в борбата с последиците на това социално-значимо заболяване.

От страна на майката статистически значима разлика между пациенти, непроявили и проявили признаци на РН (съпоставка между група I и група II), както и между спонтанно регресирали и прогресирали до стадии, налагащи лечение (съпоставка между група IIA и група IIB), показаха показателите МФИ и начин на раждане. След провеждане на множествен логистичен анализ, те не се оказаха

сигнификантни и независими рискови фактори за проява и прогрес на РН. Въпреки това считаме, че факторите *наличие на МФИ, начин на раждане и зачеване, прееклампсия, отлепване на плацентата, СПОМ > 24 ч.; намеси върху маточната шийка и гестационен диабет*; трябва да се отчитат от скриниращите офталмолози, т.к. те могат да бъдат причина за преждевременно раждане и негативните последствия от него (в частност РН).

За първи път в България се оценява IGF-1 като прогностичен фактор за появата и прогресията на РН до стадии, налагащи лечение. Въпреки, че не успяхме да потвърдим ролята му като прогностичен фактор, считаме че са необходими по-мащабни проучвания в страната, т.к. този показател е залегнал във вече доказани и работещи алгоритми за скрининг на рискови недоносени деца. А в бъдеще дори може да се прилага и като лечение на РН.

При направения сравнителен анализ на различните методи на лечение на РН се стига до извода, че добрите ранни структурни резултати от терапията на заболяването се постигат благодарение на функционираща скринингова програма за ранно откриване на рисковите недоносени деца и своевременно и адекватно третиране на заболяването. Потвърждава се необходимостта от мултидисциплинарен подход във всеки един етап от диагностиката и лечението на РН.

6. ГЛАВА ПРИНОСИ

6.1. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР

6.1.1. Направен е литературен обзор върху честотата, патогенезата, прогностичните и рискови фактори за поява и прогресия на РН.

6.1.2. Направен е сравнителен анализ на съвременните методи за диагностика и лечение на РН.

6.1.3. Направен е задълбочен литературен обзор върху ролята на IGF – 1 като прогностичен фактор за възникване и прогресия на РН.

6.2. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

6.2.1. Установена е честотата на РН за София и региона.

6.2.2. Доказани са сигнификантни рискови фактори от страна на детето за възникването на РН в българската популация.

6.2.3. Доказани са сигнификантни рискови фактори от страна на детето за прогресията на РН до стадии, налагащи лечение.

6.2.4. Доказана е липсата на сигнификантни рискови фактори от страна на майката за възникването на РН и за прогресията на заболяването до стадии, налагащи лечение.

6.2.5. Установи се ранният посттерапевтичен ефект при различните методи на лечение на РН.

6.2.6. Затвърди се функционираща система за скрининг и лечение на недоносените деца на територията на град София и региона.

6.2.7. За пръв път в България се проучва надежността на инсулино-подобния растежен фактор 1 (IGF1) като прогностичен фактор за възникването и прогресията на РН.

6.3. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

6.3.1. Потвърждава се ролята на основните рискови фактори за възникване и прогресия на РН.

6.3.2. Потвърждава се ролята на скрининговата програма за успешния изход от лечение на РН.

6.3.3. Получен е доказателствен материал за добри ранни анатомични резултати при своевременно проведено лечение.

6.3.4. Потвърждава се необходимостта от мултидисциплинарен подход във всеки един етап от диагностиката и лечението на РН.

6.3.5. Потвърждава се нуждата от създаване на Национален регистър на заболяването, който би улеснил своевременната диагностика и адекватно лечение на РН.

7. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

7.1. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

1. Оскар А., Малинова З., Георгиева Р., Кемилев П., Чернодринска В., Велева Н., Младенов О. – „Офталмологичен скрининг на рискови новородени деца“ - Български Офталмологичен преглед, 2014; бр.1: 31-37.

2. Чернодринска В., Младенов О. - Резултати от лечението на ретинопатия на недоносеността с лазертерапия в Детско Очно Отделение на УМБАЛ „Александровска” - Български офталмологичен преглед **- под печат.**

3. Mladenov O, Chernodrinska V, Petkova I, Dimitrova G, Kemilev P, Oskar A, Veleva N, Popova A. – “Retinopathy of Prematurity – incidence and risk factors in Bulgaria” - International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR) **- под печат.**

7.2. Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

1. **Младенов О., Велева Н., Чернодринска В., Петкова И. –** „Ретинопатия на недоносеното – честота и рискови фактори“ – Национална конференция „Новости в офталмологията“ - 23-24.11.2012 г., София.

2. **Чернодринска В., Младенов О. –** „Ретроспективен анализ на децата, преминали скрининг за ретинопатия на недоносеността в Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ за периода Януари 2012 г. – Март 2013 г.“ - XVI-а Годишна среща на Съюза на очните лекари в България - 16-19.05.2013 г., Пловдив.

3. **Чернодринска В., Младенов О. –** „Ретроспективен анализ на децата, които са лекувани за прагова и предпрагова ROP чрез лазертерапия в Детско Очно Отделение на УМБАЛ „Александровска” за периода Януари 2012 г. – Септември 2013 г.“ - XXX Юбилейна конференция “Новости в Офталмологията” - 29-30.11.2013 г., София.

4. **Оскар А., Малинова З., Георгиева Р., Кемилев П., Чернодринска В., Велева Н., Младенов О. –** „Офталмологичен скрининг на рискови новородени деца“ - XXX Юбилейна конференция “Новости в Офталмологията” - 29-30.11.2013 г., София.

5. **Младенов О., Петкова И., Чернодринска В., Слънчева Б., Кирилов Г. –** „IGF1 като прогностичен фактор за развитието на ретинопатия на недоносените“ - XXXI Национална конференция “Новости в Офталмологията” - 27-29.11.2015 г., Правец.

6. **Младенов О., Михайлова Б., Димитрова Г. –** „Псевдострабизъм, маскиращ истински страбизъм“ - XXXI Национална конференция “Новости в Офталмологията” - 27-29.11.2015 г., Правец.

8. ПРИЛОЖЕНИЯ

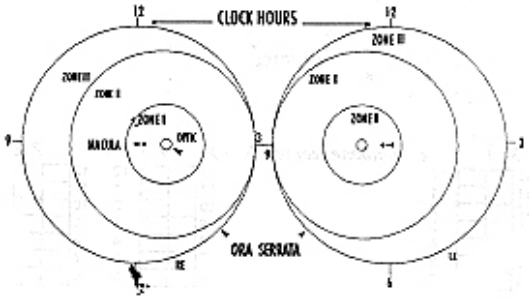
Приложение 1. Бланка, използвана при скрининг за РН в неонатологичните отделения.

Биографични данни

Име……**възраст в седмици** ……. **болница**
Дата на раждане…… **Пол** м ж
Тегло при раждане……гр. **гест.седмица**……
Бременност: 1 2 3 …. плодна ; ☐ патологична ☐ нормална
Механизъм на раждане: ☐ PVN ☐ seccio **Кислородотерапия** ……дни.
Други……

ОЧЕН СКРИНИНГ

Дата на прегледа: лекар:



ДО **ЛО**

Z 1 ☐ Z 2 ☐ Z 3 ☐ ← *отбележете с X* → Z 1 ☐ Z 2 ☐ Z 3 ☐

Стадии по часове: **празно поле**- норма; **1**- демарк. линия; **2**-брид; **3**- екстрарет. пролиферации; **4**- отлепване на ретината; **X** – хеморагии; **?**- без информация;

Други находки:	ДО	ЛО	коментар
1. Дилатация и тортуозност на съдовете			
2. Дилатация на ирисовите съдове			
3. Ригидност на зеницата			
4. Помътняване на ст. тяло			
5. Хеморагии			
6. Навлизане на кр. съдове в Z 3			
7. Промени в папилата			

← *отбележете с X*

Коментар……

……

Дата на следващ преглед …… Подпис:……

Обърни!

Приложение 2. Бланка, използвана при изследването рискови фактори от страна на майката и детето.

Бебе № ИЗ №	ЕГН:
Дата на раждане:	
Имена на детето:	
Майка: Адрес:	
Поредност на бременността и раждането:	
Механизъм на раждането:	In Vitro Fertilization (IVF):
<u>Протичане на бременността:</u> ПОМ > 24 ч.: МФИ: Прееклампсия: Абрупцио плаценте: Хидрамнион: Кортикостероидна профилактика:	
Тегло при раждане: гр. Гестационна седмица: г.с. ВТР: г.	Близнак:
<u>Провеждано лечение:</u> - Апаратна вентилация (вид и брой дни): - Кислородотерапия (брой дни): - Сърфактант: - Хемотрансфузии (брой): - Фототерапия: - Антибиотична терапия: - Други:	
<u>Заболявания:</u> РДС (ХМБ): Пневмоторакс: БПД: Пневмония: ИПА: ХБ: ИУХ: Кандидоза: Анемия на недоносеността: <u>Други:</u> ПАК:	
<u>Изследвания:</u> ТФЕ: - ИВК I ст.: - ИВК II ст.: - ИВК III ст. (перивентрикуларна левкомалация): - ИВК IV ст. - Хидроцефалия:	
<u>Други изследвания:</u>	
<u>Скрининг за Ретинопатия на недоносеното:</u> I – ви преглед: Възраст: II – ри преглед: Възраст: III – ти преглед: Възраст:	

9. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Стефанов Р. Социална медицина: подходи за обучение и модели. Студио Гриф, Пловдив, 2011.
2. Маринов В. Ретинопатия на недоносените – честота, прогностични фактори, стадии и поведение. *Дисертационен труд*. 2013, Пловдив
3. Terry T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I – Preliminary Report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203-204
4. Terry T. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II – Report of cases – clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 1943; 29:36-53
5. Health P. Pathology of retinopathy of prematurity, retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1951; 34:249.
6. Gilbert C. ROP as a cause of blindness in children: the "third epidemic". International ROP workshop, Varna, Bulgaria, July 2009
7. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2(2):48-50
8. Croose VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *Arch Ophthalmol* 1952; 48(1):83-87
9. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:27-32
10. Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics 2005*; 116:15-23
11. Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, and Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. Chinese Medical Journal 2010; 123(20): 2929-2937
12. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: e518-e525
13. Gilbert C. Changing challenges in the control of blindness in children. *Eye,* 2007; 21(10):1338-4
14. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 – The Right to Sight. *Bulletin of World Health Organisation* 2001; 79:227-232

15. Bullard SR., Donahue SP, Feman SS et al. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999;3:46-52
16. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1999;104;e26.
17. Lad E, Hernandez-Boussard T, Mortou J et al. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(3):451-458
18. Ells A, Hicks M, Fielden M, and Ingram A. Severe retinopathy of prematurity: longitudinal observation of disease and screening implications. *Eye* 2005;19:138-144.
19. Isaza G; Arora S; Bal M; Chaudhary V. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors among premature infants at a neonatal intensive care unit in Canada. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* 2013 Jan-Feb. 50(1):27-32.
20. Eliason KJ, Osborn JD, Amsel E, and Richards SC. Incidence, progression, and duration of retinopathy of prematurity in hispanic and white non-hispanic infants. *J AAPOS* 2007;11:447-451.
21. Jin J; Feng J; Gu MH; Shi CP; Zheng XY; Zhu HH; Xie HY. Analysis on the result of retinopathy of prematurity screening in 1225 premature infants. *Zhonghua Erke Zazhi* 2010;48(11):829-33.
22. Xu Y; Zhou X; Zhang Q et al. Screening for retinopathy of prematurity in China: a neonatal units-based prospective study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013. 54(13):8229-36.
23. Fortes Filho JB, Echert GU, Valiatti FB. et al. Prevalence of retinopathy of prematurity: an institutional cross-sectional study of preterm infants in Brazil. *Pan Am J Public Health* 2009; 26(3):2016-220.
24. Национална Работна Среща Ретинопатия на Недоносеното с Международно участие – Програма за Скрининг и Лечение. 20-22 Юли 2009 г. Варна, България.
25. Chen YH; Lien RI; Tsai S et. al. Natural history of retinopathy of prematurity: two-year outcomes of a prospective study. *Retina* 2015; 35(1):141-8.
26. Gunn DJ; Cartwright DW; Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2012; 40(1):93-9.

27. Austeng D, Kallen KKM, Ewald U. et al. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009; 113(10): 1315-1319
28. Kocur I, Kuchynka P, Rodny S. et al. Cause of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1149-1152.
29. Czeizel A, Torzs E, Diaz LG. et al. An aetiological study on 6 to 14 years old children with severe visual handicap in Hungary. *Acta Pediatr Hung* 1991;31:365-377.
30. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M. et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350:12-14.
31. Painter SL; Wilkinson AR; Desai P; Goldacre MJ; Patel CK. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *British Journal of Ophthalmology* 2015; 99(6):807-11.
32. Chamney S; McGrory L; McCall E. et al. Treatment of retinopathy of prematurity in Northern Ireland, 2000-2011: a population-based study. *Journal of Aapos: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015; 19(3):223-7.
33. van Sorge AJ; Termote JU; Simonsz HJ et. al. Outcome and quality of screening in a nationwide survey on retinopathy of prematurity in The Netherlands. *British Journal of Ophthalmology* 2014; 98(8):1056-60.
34. Bas AY; Koc E; Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *British Journal of Ophthalmology* 2015; 99(10):1311-4.
35. Demir S; Yucel OE; Niyaz L; Karakus G; Ariturk N. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. *Journal of Aapos: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015; 19(1):12-5.
36. Чернодринска В. Ретинопатия на недоносените – профилактика и лечение. *Дисертационен труд, София*, 2003.
37. Попова А, Янков Л, Маркова В, Димитрова Г. Динамика на заболеваемостта от ретинопатия на недоносеното. *Национална конференция с международно участие Новости в офталмологията, 3-4 Октомври 1997 г, София, България*, Сборник доклади, 253-257.

38. Лолова Р, Луалън С, Филипов Е. и кол. Проучване върху училищата за деца с намалено зрение в България. *Български офталмологичен преглед* бр. 3; 1998:42.
39. Контрова Е, Митов Т, Филева Г. и кол. Състояние на зрителната система при недоносени деца. *Български офталмологичен преглед* бр. 2; 1999: 3-7.
40. Христозов В, Витанова В, Инджов В, Филипов Е. Скрининг на деца в специализирани здравни и социални детски домове в старозагорски район за ранно откриване на вродена и наследствена очна патология. *Български офталмологичен преглед* бр. 2; 1999: 35-39.
41. Цветкова С, Черноокова В, Контрова Е. и кол. Ретинопатия на недоносеното. Рискови фактори, асоциирани с ретинопатия на недоносеното. Скрининг. Сп. *Акушерство и гинекология* 2000; 39:9-12.
42. Алексиева Г, Попова А, Димитрова Л, Чернодринска В. Динамика на клиничните форми, причина за педагогическа слепота при деца от училище за зрително увредени – София. *Български офталмологичен преглед* 2001; 2:53-57
43. Слънчева Б, Вакрилова Л, Емилова З, Дойчева Е, Топов А. Ретинопатия на недоносеното – честота и рискови фактори. *Акушерство и гинекология* 2002; 41:10-14.
44. Николова С, Контрова Е, Златарова З. и кол. Ретинопатия на недоносеното – резултати от скрининг и лечение за 12-годишен период. *Реферативен бюлетин по офталмология* 2009(6):27-32.
45. Николова С, Контрова Е. Агресивна задна ретинопатия на недоносеното. *Реферативен бюлетин по офталмология* 2010(3):42-48.
46. Слънчева Б. Недоносените деца с ниско и екстремно ниско тегло – предизвикателство пред неонатологията. Международна Работна Среща за Ретинопатия на Недоносените, Варна, България, 2009.
47. Кирилова Й, Фикейна Н, Василева П. Причини за слепота и намалено зрение: резултати от училище за слепи деца в град София. XV-та годишна среща на СОЛБ 17-20.05.2012 Пловдив, България; Програма с резюмета.
48. Димитрова-Грозева Е. Ретинопатия на недоносеното – регионални и национални характеристики и съвременен подход за решаване на проблема. *Дисертационен труд, Варна*, 2016.
49. Chan-Ling T, Vasculogenesis and angiogenesis in formation of the human retinal vasculature. Cell-cell interactions and molecular cues. *In retinal and chorioidal angiogenesis*. Springer 2008

50. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularisation of the human retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol* Vis Sci 2000; 41:1217-1228
51. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity – two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:46-59
52. Lu M, Adamis AP. Angiogenesis. In pathobiology of ocular disease. *Informa Healthcare USA*, 2008, p1473-1483.
53. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007 - Epub; 10: 133-140.
54. Пандова М. Ретинопатия на недоносеното. *Реферативен бюлетин по офталмология.* 2004;1:18-23.
55. Ashton N. Oxygen and retinal blood vessels. Trans Ophthalmol Soc UK 1980;100:359-362.
56. Ober RR, Palmer EA, Drack AV, and Wright KW. Retinopathy of Prematurity in *Handbook of pediatric and retinal disease*. Springer 2010, p.284-338.
57. Patz A. Oxygen studies in retrolental fibroplasias: IV: Clinical and experimental observations. *Am J Ophthalmol* 1954;38:290-308.
58. Wheatley CM, Dickinson JL, Mockey DA. et al. Retinopathy of Prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002;86:696-700.
59. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954;38(7):397–432.
60. Ashton, N. Retinal angiogenesis in the human embrio. *Br. Med. Bull.*, 1970; 26: 103-6.
61. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011; 100: 343-353.
62. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture.*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(12):5177–82.
63. Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of Prematurity – Clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child* 1988; 63:1151-1167.
64. Cringle SJ, Yu DY. Oxygen supply and consumption in the retina: implications for studies of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 2010;120:99-109.
65. Wangsa – Wiraman ND, and Lindenmeier RA. Retinal Oxygen. Fundamental and clinical aspects. Arch Ophthalmol 2003;121:547-557.
66. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to altering hypoxia and hyperoxya causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatric Research* 1994;36(6):724-731.

67. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105(2):295-310.
68. Flynn JT, and Bancalari E. On "Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial I: primary outcomes." *J AAPOS* 2000;4:65-66.
69. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-345.
70. Harnett ME. The effects of oxygen stress on the development of features of severe retinopathy of prematurity: knowledge from the 50/10 OIR model. *Doc Ophthalmol* 2010;120:25-39.
71. McColm JR, Geisen PR, Hartnet E. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: Relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004;10:512-520.
72. McColm JR, Cunningham S, Wade J. et al. Hypoxic oxygen fluctuations produse less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2004;55:107-113.
73. Tin W, Milligan DWA, Pennefather PM, and Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy , and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2001;84:106-110.
74. York JR, Landers S, Kirby R. et al. Arterial oxygen fluctuations and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology* 2004;24:82-87.
75. Urrets-Zavalia JA; Crim N; Knoll EG. et al. Impact of changing oxygenation policies on retinopathy of prematurity in a neonatal unit in Argentina. *British Journal of Ophthalmology* 2012;96(12):1456-61.
76. Manley BJ; Kuschel CA; Elder JE. et. al. Higher Rates of Retinopathy of Prematurity after Increasing Oxygen Saturation Targets for Very Preterm Infants: Experience in a Single Center. *Journal of Pediatrics* 2016;168:242-4.
77. Michaelson IC. The mode of development of the retinal vessels and some observations of its significance in certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137-180.
78. Chen SC, Chen CH. Vascular endothelial cell effectors in fetal calf retina , vitreus and serum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:340-350.

79. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985.
80. Mataftsi A, Dimitrakos SA, Adams GGW. Mediators involved in retinopathy of prematurity and emerging therapeutic targets. *Early Human Development* 2011; 87:683–690.
81. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J. et. al. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2000;156:1337-1344.
82. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Acta Paediatrica 2002;91:26-28.
83. Hellström A. et al. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382:1445-1457
84. Smith LE. Can we restore aspects of the in utero environment in premature infants to prevent disease? *Pediatrics* 2004;111:491.
85. Kermorvant-Ducherin E, Sapieha P, Sirinayn M. et al. Understanding ischemic retinopathies: emerging concepts from oxygen-induced retinopathy. Doc Ophthalmol 2010;120:51-60.
86. Hellström A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5804–08.
87. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* 1997; 276: 1706–09.
88. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med 1999*; 5: 1390–95.
89. Löfqvist C, Chen J, Connor KM, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10589–94.
90. Löfqvist C, Anderson E, Sigurdsson J. et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor-1 measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-1718.
91. Löfqvist C, Hansen-Pup I, Anderson E. et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127:622-627.
92. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:484-494.

93. Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M. et al. Erythropoietin and VEGF exibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res* 2002;64: 326-333.
94. Chen J, Connor KM, Aderman CM. et al. Erythropoietin siRNA suppresses retinal neovascularization in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol* Vis Sci 2009; doi: 10.1167/iovs.1108-2521.
95. Chen J, Connor KM, Aderman CM. et al. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:526-533.
96. Suk KK, Dunbar JA, Liu A. et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. J AAPOS 2008;12:233-238.
97. Notari L, Miller A, Martinez A. et al. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2736-2747.
98. Duh EJ, Yang HS, Suzuma S. et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia – induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:821-829.
99. Mori K, Gehlbach P, Ando A. et al. Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2428-2434.
100. Penn JS, McCollum GW, Barnett JM. et al. Angiostatic effect of penetrating ocular injury: role of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:405-414.
101. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, and Bouck N. Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocularantiangiogenic agent epithelium-derived factor. *PNAS* 2001; 98(5):2593-2597.
102. Stitt AW, Graham D, Gardiner TA. Ocular wounding prevents pre-retinal neovascularization and upregulates PEDF expression in the inner retina. *Mol Vis* 2004;10:432-438.
103. Askie LM, Henderson –Smart D, Irwing L and Simpson M. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *New Engl J Med* 2003; 349:959-967.
104. Chess P, D'Angio CT, Pryhuber GS, and Maniscalco WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:171-178.
105. Coalson J. Pathology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30-179-183.

106. Saugstad O. Oxidative stress in the newborn – a 30 year perspective. *Byology of the Neonate* 2005; 88:228-236.
107. Ushio-Fukai M. Redox signaling in angiogenesis: role of NADPH oxidase. *Cardiovasc Res* 2006;71:226-235.
108. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chail polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Res* 2005;24:87-138.
109. Saito Y, Geisen P, Uppal A, Hartnett ME. Inhibition of NAD(P)H oxidase reduces apoptosis and avascular retina in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2007;13:840–53.
110. Uno K, Prow TW, Bhutto IA, Yerrapureddy A, McLeod DS, Yamamoto M, et al. Role of Nrf2 in retinal vascular development and the vaso-obliterative phase of oxygen-induced retinopathy. *Exp Eye Res* 2010;90(4):493–500
111. Komeima K, Rogers BS, Campochiaro PA. Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol* 2007;213(3):809–15.
112. Li SY, Fu ZJ, Ma H, Jang WC, So KF, Wong D, et al. Effect of lutein on retinal neurons and oxidative stress in a model of acute retinal ischemia/reperfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(2):836–43
113. Niesman MR, Johnson KA, Penn JS. Therapeutic effect of liposomal superoxide dismutase in an animal model of retinopathy of prematurity. Neurochem Res 1997;22:597-605.
114. Penn JS. Oxygen-induced retinopathy in the rat. Vitamin C and E as potential therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1836-1845.
115. Raju TNK, Langenberg P. et. al. Vitamin E prophylaxix to reduse retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997;131:884-850.
116. Saito Y, Geisen P, Uppal A, and Hartnett EM. Inhibition of NAD(P)H oxidase reduces apoptosis and avascular retina in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2007;13:840-853.
117. Fliesler SJ, Aderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res* 1983;22:79-131.
118. Stone WL, Farnsworth CC, Dratz EAA. Reinvestigation of the fatty acids content of bovine, rat and frog retinal rod outer segments. *Exp Eye Res* 1979;28:387-397.
119. Connor KM, SanGiovanni JP, Löfqvist C. et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13:868-873.

120. Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME. et al. Retinal neovascularization is prevented by blockage of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;36:1099-1104.
121. Yokota H, Nagaoka T, Mori F. et al. Prorenin levels in retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):531-533.
122. Satofuka S, Ichihara A, Nagai N. et al. Role of nonproteolytically activated prorenin in pathologic, but not physiologic retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):422-429.
123. Wilkinson-Berka JL, Tan G, Jaworski K, Miller AG. Identificarion of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralcorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ Res* 2009;104(1):124-133.
124. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A. et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;109(1):12-18.
125. Akula JD, Hansen RM, Martinez-Perez ME, and Fulton AB. Rod photoreceptor function predicts blood vessel abnormality in retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4351-4359.
126. Barnaby AM, Hansen RM, Moskowitz A, Fulton AB. Development of scotopic visual thresholds in retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4854-4860.
127. Dorfman AL, Chemtob S, Lachepelle P. Postnatal hyperoxia and the developing rat retina: beyond the obvious vasculopathy. *Doc Ophthalmol* 2010;120:61-66.
128. Fulton AB, Hansen RM, Petersen RA, and Vanderveen DK. The rod photoreceptors in retinopathy of prematurity. An electroretinographic study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:499-505.
129. Hamilton R, BradnamMS, Dudgeon J, and Mactier H. Maturation of rod function in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2008;153:s605-611.
130. Liu K, Akula JD, Falk C. et al. The retinal vasculature and function of the neural retina in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2639-2647.
131. Ramamirtham R; Akula JD; Soni G. et al. Extrafoveal Cone Packing in Eyes With a History of Retinopathy of Prematurity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science 2016*;57(2):467-75.

132. Fletcher El, Downie LE, Hatzopoulos K. et al. The significance of neuronal and glial cell changes in the rat retina during oxygen-induced retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2010;120:67-86.

133. Checchin D, Senlaub F, Levavasseur E. et al. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3595-3602.

134. Davies MH, Eubanks JP, Powers MR. Microglia and macrophages are increased in response to ischemia-induced retinopathy in the mouse retina. *Mol Vis* 2006;12:467-477.

135. Davies MH, Stempel AJ, Powers MR. MCP-1 deficiency delays regression of pathologic retinal neovascularization in a model of ischemic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):4195-4202.

136. Lee JE, Liang KJ, Fariss RN, and Wong WT. Ex vivo dynamic imaging of retinal microglia using time-lapse confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):4169-4176.

137. Zao I, Ma W, Fariss RN, and Wong WT. Retinal vascular repair and neovascularization are not dependent on CX3CR1 signalling in a model of ischemic retinopathy. *Exp Eye Res* 2009;88(6):1004-1013.

138. Bizzaro MJ, Hussain N, Jonnson B. et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 11:1858-1863.

139. Cooke RWI, Drury JA, Mountford R, and Clark D. Genetic Polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1712-1715.

140. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME. Et al. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatric Res* 2009;65:193-197.

141. Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity. *J Biomed Sci* 2010;17:69.

142. Shastry BS, Pendergast SD, Hartzer MK. et al. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997;115:651-655.

143. Wijngaarden P, Brereton HM, Coster DJ, and Williams KA. Genetic influences on susceptibility to oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1761-1766.

144. Wijngaarden P, Brereton HM, Coster DJ, and Williams KA. Hereditary influences in oxygen-induced retinopathy in the rat. *Doc Ophthalmol* 2010;120:87-97.

145. Wu WC, Drenser K, Trese M. et al. Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene. *Arch Ophthalmol* 2007;125:225-230.
146. Димитрова Г, Доков Ст. Рядко срещана наследствена ретинопатия, наподобяваща ретинопатия на недоносеното. *Български офталмологичен преглед* 2013;3:20-23.
147. Movsas TZ; Spitzer AR; Gewolb IH. Trisomy 21 and Risk of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2015;136(2):e441-7.
148. Чернодринска В, Попова А, Топов А. Ретинопатия на недоносеното при близнаци. *Български офталмологичен преглед* 2000;3:40-42.
149. Попова А, Маркова В, Алексиева Г. и кол. Клинико-генетичен полиморфизъм при заболявания, водещи до намалени зрение и слепота при деца. *Български офталмологичен преглед* 2001;2:48-52.
150. Попова А. Генеалогични проучвания при деца с ретинопатия на недоносеното. *Български офталмологичен преглед* 2002;2:39-44.
151. Pau H. Retinopathy of Prematurity: clinic and pathogenesis. *Ophthalmologica* 2008;222:220-224.
152. Pau H. Hypothesis on the pathogenesis of retinopathy of prematurity – it is not VEGF alone but anatomical structures that are crucial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1-3.
153. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP. The Friedenvald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-5182.
154. Cook C, Sulic K, Wright KW. Embriology. In: Wright KW. Spiegel PH. (eds) *Pediatric Ophthalmology and Strabismus* Springer 2003.
155. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(8): 1130-1134
156. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP, An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906- 912.
157. Barnett JM, McCollum GW, Fowler JA. et al. Pharmacologic and genetic manipulation of MMP-2 and -9 affects retinal neovascularization in rodent models of OIR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:907-915.

158. Coats DK. Retinopathy of Prematurity – involution, factors predisposing to retinal detachment, and expected utility of preemptive surgical reintervention. *Trans Am Opyhalmol Soc* 2005; 103:281-312

159. Bradley DV, Wallace DK. Plus Disease. Major Review. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:663-670

160. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106(4):471-479.

161. Keck KM; Kalpathy-Cramer J; Ataer-Cansizoglu E. et al. Plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity: vascular tortuosity as a function of distance from optic disk. *Retina* 2013; 33(8):1700-7.

162. Hewing NJ; Kaufman DR; Chan RV; Chiang MF. Plus disease in retinopathy of prematurity: qualitative analysis of diagnostic process by experts. *JAMA Ophthalmology* 2013;131(8):1026-32.

163. Rao R; Jonsson NJ; Ventura C. et al. Plus disease in retinopathy of prematurity: diagnostic impact of field of view. *Retina* 2012;32(6):1148-55.

164. Wittenberg LA; Jonsson NJ; Chan RV; Chiang MF. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2012;49(1):11-9; quiz 10, 20.

165. Cabrera MT; Freedman SF; Hartnett ME. et al. Real-time, computer-assisted quantification of plus disease in retinopathy of prematurity at the bedside. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* 2014;45(6):542-8.

166. The International Classification of Retinopathy of Prematurity; Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-999.

167. Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1684-1696.

168. Wallace DK. Retinopathy of prematurity. Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists. San Francisco: *American Academy of Ophthalmology* 2008; module 12:p 4.

169. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000;118:645-649.

170. Kanski JJ. Retinopathy of Prematurity in Clinical Ophthalmology, a Systemic Approach, 7th Edition, Elsevior, 2011, p573-576.

171. Jalali S; Anand R; Rani PK; Balakrishnan D. Impact of the day-30 screening strategy on the disease presentation and outcome of retinopathy of prematurity. The Indian twin cities retinopathy of prematurity report number 3. *Indian Journal of Ophthalmology* 2014; 62(5):610-4.

172. Austeng D; Kallen K; Hellstrom A. et. al. Regional differences in screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden--the EXPRESS study. *Acta Opthalmologica* 2014;92(4):311-5.

173. Ademola-Popoola D; Adesiyun O; Durotoye IA; Obasa TO. Screening programme for retinopathy of prematurity in Ilorin, Nigeria: a pilot study. *West African Journal of Medicine* 2013;32(4):281-5.

174. van Sorge AJ; Schalij-Delfos NE; Kerkhoff FT. et al. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97(9):1143-7.

175. Национален семинар и обучителна програма на тема ретинопатия на недоносеността. 10– 12 Май 2013 г.; София, България.

176. American Academy of Ophthalmology. Practical Ophthalmology. A manual for Beginning Residents. 2000

177. Иванов ИБ, Методи за изследване на задния очен сегмент. Диагностични методи в офталмологията, София, Медицина и физкултура, 1985:260-276

178. Wade KC; Pistilli M; Baumritter A. et al. Safety of Retinopathy of Prematurity Examination and Imaging in Premature Infants. *Journal of Pediatrics* 2015;167(5):994-1000.e2.

179. Prakalapakorn SG; Wallace DK; Dolland RS; Freedman SF. Evaluation of the accuracy of grading indirect ophthalmoscopy video images for retinopathy of prematurity screening. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015;52(2):85-92.

180. Sekeroglu MA; Hekimoglu E; Sekeroglu HT; Arslan U. Alternative methods for the screening of retinopathy of prematurity: binocular indirect ophthalmoscopy vs wide-field digital retinal imaging. *Eye* 2013. 27(9):1053-7.

181. Wallace DK, Kylstra JA, Chestnutt DA. Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity for plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:224-229.

182. Quinn GE. The “ideal” management of retinopathy of prematurity. *Eye* 2005;19:1044-1049.

183. RetCam User Manual 2015, available at http:/www.retcam.com

184. Mehta M, Adams GGW, Bunce C. et al. Pilot study of the systemic effects of three different screening methods for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2005;81:355-360.

185. Navarro-Blanco C; Peralta-Calvo J; Pastora-Salvador N. et al. Reliability of retinal imaging screening in retinopathy of prematurity. *Anales de Pediatria* 2014;81(3):149-54.

186. Myung JS; Paul Chan RV; Espiritu MJ. et al. Accuracy of retinopathy of prematurity image-based diagnosis by pediatric ophthalmology fellows: implications for training. *Journal of Aapos* 2011;15(6):573-8.

187. Kang KB; Orlin A; Lee TC; Chiang MF; Chan RV. The use of digital imaging in the identification of skip areas after laser treatment for retinopathy of prematurity and its implications for education and patient care. *Retina* 2013;33(10):2162-9.

188. Patel CK; Fung TH; Muqit MM; Mordant DJ et al. Non-contact ultra-widefield imaging of retinopathy of prematurity using the Optos dual wavelength scanning laser ophthalmoscope. *Eye* 2013;27(5):589-96.

189. Kandasamy Y; Smith R; Wright I; Hartley L. Use of digital retinal imaging in screening for retinopathy of prematurity. *Journal of Paediatrics & Child Health* 2013;49(1):E1-5.

190. Chiang MF; Melia M; Buffenn AN. et al. Detection of clinically significant retinopathy of prematurity using wide-angle digital retinal photography: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2012;119(6):1272-80.

191. Hee MR, Izat JA, Swanson EA et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325-332.

192. Колева-Георгиева Д, Сивкова Н. Принципи на оптичната кохерентна томография и нейните възможности за клинична оценка на диабетния макулен едем. *Български офталмологичен преглед* 2010;3:3-17.

193. Maldonado RS; O'Connell R; Ascher SB et al. Spectral-domain optical coherence tomographic assessment of severity of cystoid macular edema in retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology* 2012;130(5):569-78.

194. Muni RH, and Lee TC. Use of Hand-held SD-OCT in the management of pediatric retinal diseases. *Retina Today* 2009;72-73.

195. Scott AW, Farsiu S, Enyedi LB. et al. Imaging the infant retina with a hand-held spectral domain optical coherence tomography device. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):364-373.

196. Vinekar A; Sivakumar M; Shetty R. et al. A novel technique using spectral – domain optical coherence tomography (Spectralis, SD-OCT + HRA) to image supine nonanesthetized infants: utility demonstrated in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye* 2010;24:379-382.

197. Escedy M, Szamosi A, Karko C. et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5207-5211.

198. Hammer DX, Iftima NV, Ferguson DR. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics fourier domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2061-2070.

199. Lee AC; Maldonado RS; Sarin N. et al. Macular features from spectral-domain optical coherence tomography as an adjunct to indirect ophthalmoscopy in retinopathy of prematurity. *Retina* 2011;31(8):1470-82.

200. Dorta P; Kychenthal A. Spectral-domain optical coherence tomography of the macula in preterm infants treated with bevacizumab for retinopathy of prematurity. Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina 2015;46(3):321-6.

201. Narang S; Singh A; Jain S; Sood S; Chawla D. Optical coherence tomography of fovea before and after laser treatment in retinopathy of prematurity. *Middle East African journal of ophthalmology* 2014;21(4):302-6.

202. Dubis AM; Subramaniam CD; Godara P; Carroll J; Costakos DM. Subclinical macular findings in infants screened for retinopathy of prematurity with spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology 2013;120(8):1665-71.

203. Vinekar A; Avadhani K; Sivakumar M. et al. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52(8):5183-8.

204. Maldonado RS; Yuan E; Tran-Viet D. et al. Three-dimensional assessment of vascular and perivascular characteristics in subjects with retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2014;121(6):1289-96.

205. Maldonado RS; Toth CA. Optical coherence tomography in retinopathy of prematurity: looking beyond the vessels. *Clinics in Perinatology* 2013;40(2):271-96.

206. Zepeda-Romero LC; Oregon-Miranda AA; Lizarraga-Barron DS. et al. Early retinopathy of prematurity findings identified with fluorescein angiography. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology* 2013;251(9):2093-7.

207. Patel SN; Klufas MA; Ryan MC. et al. Color fundus photography versus fluorescein angiography in identification of the macular center and zone in retinopathy of prematurity. *American Journal of Ophthalmology* 2015;159(5):950-7.e2.
208. Klufas MA; Patel SN; Ryan MC. et al. Influence of Fluorescein Angiography on the Diagnosis and Management of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2015;122(8):1601-8.
209. Tahija SG; Hersetyati R; Lam GC; Kusaka S; McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology* 2014;98(4):507-12.
210. Fung TH; Muqit MM; Mordant DJ; Smith LM; Patel CK. Noncontact high-resolution ultra-wide-field oral fluorescein angiography in premature infants with retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmology* 2014;132(1):108-10.
211. Guagliano R; Barilla D; Bertone C. et al. Fluorescein angiography-based diagnosis for retinopathy of prematurity: expert-non expert comparison. *European Journal of Ophthalmology* 2013;23(6):881-6.
212. Доков Ст. Ехография при ретинопатия на недоносените. *Български офталмологичен преглед* 2009;1:7-13.
213. Mazzeo V,Ravalli L, Falco L. et al. B-scan in retinopathy of prematurity. *Doc Ophthal* 1987; 48:432-435.
214. Shapiro DR, Stone RD. Ultrasonic characteristics of retinopathy of prematurity presenting with leucocoria. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1690-1692.
215. Harris A, Garzozi HJ, Harris-Izhak M. et al. Color doppler imaging of central retinal artery in retinopathy of prematurity. *Harefuah* 2000;138:812-815.
216. Holland DR, Saunders RA, Kageman L. et al. Color Doppler imaging of central retinal artery in premature infants undergoing examination for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999;3:194-198.
217. Neely D, Harris A, Hynes E. et al. Longitudinal assessment of plus disease in retinopathy of prematurity using color Doppler imaging. *J AAPOS* 2009;10:509-511.
218. Niwald A, Gralek M. Evaluation of blood flow in the ophthalmic artery and central retinal artery in children with retinopathy of prematurity. *Klin Oczna* 2006;108:32-35.

219. Niwald A, Gralek M, Orawiec B. Blood flow parameters in the arteries of the in premature children. *Klin Oczna* 2005;107:607-610.

220. Nagata M, Kobayashi Y, Fukuda H. et al. Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1968; 22:419-427.

221. Payne J, Patz A. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia. *Trans AM Acad Ophthalmol* 1972;76:1234-1246.

222. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, Yassur Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol* 1980; 64(10):758-762.

223. Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. *Jpn J Ophthalmol* 1982;17:207-212.

224. Tasman W, Brown GC, Scaffer DB. et al. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:580-585.

225. Keith CG. Visual outcome and effect of treatment in stage III developing retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1982;66:446-449.

226. Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia. II. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2049-2053.

227. Mills MD. Evaluating the cryotherapy for retinopathy of prematurity study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol* 2007; 125(9):1276-1281.

228. Brown GC, Tasman WS, Naidoff M. et al. Systemic complications associated with retinal cryoablation for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1989; 97:855-858.

229. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: three month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:195-204.

230. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: 3 ½ - year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:339-344.

231. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1129-1133.

232. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Effect of retinal ablative therapy of threshold retinopathy of prematurity. Results of goldmann perimetry at age of 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1120-1125.

233. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 ½ years after randomization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:417-424.
234. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1110-1118.
235. Editorial Committee for the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Natural history of ROP: ocular outcome at 5 ½ years in premature infants with birth weight less than 1251 g. *Arch Ophthalmol* 2002;120:595-599.
236. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. One-year outcome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-1416.
237. Филипов Е. Първи впечатления от криоапликациите при ретинопатия на недоносени. *Офталмология* 1989; кн. 2:29-31.
238. Контрова Е, Митов Т, Димова Л. и кол. Криотерапия при предпрагова ретинопатия на недоносените. *Национална конференция с международно участие Новости в офталмологията, 3-4 Октомври 1997 г, София, България*, Сборник доклади, 258-259.
239. Landers MB, Semple HC, Ruben JB, and Serdahl C. Argon laser photocoagulation for advanced retinopathy of prematurity. *Am J Opthalmol* 1990;110:429-431.
240. Landers MB, Toth CA, Semple HC, and Morse LS. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch Opthalmol* 1992;110:44-47.
241. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, and Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3 (+) retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:576-580.
242. McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Opthalmol* 1992;110:1714-1716.
243. DeJonge H, Ferrone PJ, Trese MT. Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity. Short-term structural outcome. *Arch Opthalmol* 2000; 118:365-367.
244. Ospina LH, Lyons CJ, Matsuba C. et al. Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity –long-term outcome. *Eye* 2005; 19:1213-1218.
245. Parvaresh MM, Modarres M, Falavarjani KG. et al. Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009; 13:535-538.

246. Paysse EA, Hussein MAW, Miller AM. et al. Pulsed mode versus near-continuous mode delivery of diode laser photocoagulation for high-risk retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2007; 11:338-392.
247. Rezai KA, Eliott D, Ferrone PJ, and Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for treatment threshold retinopathy of prematurity. *Arch Opthalmol* 2005;123:621-626.
248. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a joint working party of the Royal College of Ophthalmologists and the British association of perinatal medicine. *Early Hum Dev* 1996;46:239-258.
249. Ells AL; Gole GA; Lloyd Hildebrand P. et al. Posterior to the ridge laser treatment for severe stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 2013;27(4):525-30.
250. Arvas S; Sarici AM; Akar S. Diode laser photocoagulation posterior to the ridge in severe stage 3+ threshold retinopathy of prematurity. *Cutaneous & Ocular Toxicology* 2014;33(3):197-200.
251. Capone AJ, Drack AV. Transient lens changes after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994;118(4):533-535.
252. Drack AV, Burke JP, Pulido JS, and Keeth RV. Transient punctate lenticular opacities as a complication of argon laser photoablation on an infant with ROP. *Am J Ophthalmol* 1992;113(5):583-584.
253. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993;100:238-244.
254. Pogrebniak AE, Bolling JP, Steward MW. Argon lase-induced cataract in an infant with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994;117:261-262.
255. Salgado CM, Celik Y, and Vanderveen DK. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2010;150:6-9.
256. Kabatas EU; Ozer PA; Kurtul BE. et al. Rapid Development of Corneal Hydrops in a Septic Infant who Received Diode Laser for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* 2015;46(9):984-5.
257. Modi KK; Chu DS; Wagner RS. et al. Infectious Ulcerative Keratitis Following Retinopathy of Prematurity Treatment. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015;52(4):221-5.

258. Gunay M; Sekeroglu MA; Celik G. et al. Anterior segment ischemia following diode laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology* 2015;253(6):845-8.
259. Modrzejewska M; Lachowicz E; Kubasik-Kladna K. et al. Glaucoma after laser diode treatment in retinopathy of prematurity-case series. *Klinika Oczna* 2014. 116(1):39-43.
260. Phalak D; Rani PK; Balakrishnan D; Jalali S. Central retinal vein obstruction in a neonate occurring during laser photocoagulation treatment for retinopathy of prematurity. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2014-51 Online:e72-4.
261. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA. et al. for the Light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) cooperative group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998;338:1572-1576.
262. Shan H; Ni Y; Xue K. et al. Type 1 Retinopathy of Prematurity and Its Laser Treatment of Large Preterm Infants in East China. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2015;10(12):e0144313.
263. Chen Y; Li F; Deng X; Yin H. et al. The efficiency of 810 nm diode laser photocoagulation for type1 retinopathy of prematurity. *Chinese Journal of Ophthalmology* 2015;51(11):814-7.
264. Prepiakova Z; Tomcikova D; Kostolna B; Gerinec A. Confluent diode laser coagulation: the gold standard of therapy for retinopathy of prematurity. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015;52(1):43-51.
265. Maka E; Imre L; Somogyvari Z; Nemeth J. Laser treatment for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. Premature Eye Rescue Program. *Orvosi Hetilap* 2015;156(5):192-6.
266. Neroev VV; Kogoleva LV; Katargina LA. Clinical course and results of treatment of zone I retinopathy of prematurity. Vestnik Oftalmologii 2013;129(3):24-7.
267. Lim LS, Cheung CMG, Mitchell P, and Wong TY. Emerging evidence concerning systemic safety of anti-VEGF agents – should ophthalmologists be concerned? *Am J Ophthalmol* 2011;152(3):329-331.
268. Orozco-Gomez LP, Hernandez-Salazar L, Moguel-Ancheita S. et al. Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in threshold-prethreshold disease. A 3-year experience. *Cir Cir* 2011;79:207-214.
269. http://www.fda.gov - available 08.2016.

270. Salman AG; Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Research* 2015;53(1):15-20.

271. Fung AE, Rosenfeld PJ, and Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-1349.

272. Димитрова Л, Даскалов В. VEGF-инхибитори – имат ли място в лечението на ROP? Симпозиум: „Изкуството в хирургията на заден очен сегмент“ Пловдив 19-20.XI.2011.

273. Димитрова Л, Даскалов В. Интравитреално приложение на Avastin и ALC при недоносени с ретинопатия. X-ти Национален Конгрес на Българското дружество по офталмология 13-16.10.2011, Варна, България.

274. Оскар А, Чернодринска В, Велева Н, Петкова И. Лечение на ретинопатията на недоносените с интравитреално приложение на Avastin (Bevacizumab) – два клинични случая. *Български офталмологичен преглед* 2012; 1:20-24.

275. Axel-Siegel R, Snir M, Ron Y. et al. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina* 2011; 31:1239-1247.

276. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, and Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-1730.

277. Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL. et al. Intravitreus bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8):1161-1163.

278. Lee JY, Chae JB, Yang SJ. et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1257-1262.

279. Sankar MJ; Sankar J; Mehta M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2:CD009734.

280. Hwang CK; Hubbard GB; Hutchinson AK; Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology* 2015;122(5):1008-15.

281. Gunay M; Celik G; Gunay BO. et al. Evaluation of 2-year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2015;78(5):300-4.
282. Isaac M; Mireskandari K; Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *Journal of Aapos: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015;19(2):140-4.
283. Klufas MA; Chan RV. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015;52(2):77-84.
284. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00702819 - available 08.2016.
285. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, and Chuang AZ. For the BEAT-ROP Cooperative group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for Stage 3 (+) retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-615.
286. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, and Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after intravitreal bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1061-1063.
287. Mintz-Hittner HA, and Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curv Opin Pediatr* 2009;21:182-187.
288. Hoang QV, Kierman DF, Chau FU. et al. Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreus bevacizumab treatment. *Arch Ophthalmol* 2010:128:1080-1081.
289. Chen W; Binenbaum G; Karp K. et al. Late recurrence of retinopathy of prematurity after treatment with both intravitreal bevacizumab and laser. *Journal of Aapos* 2014;18(4):402-4.
290. Hu J; Blair MP; Shapiro MJ. et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Archives of Ophthalmology* 2012;130(8):1000-6.
291. Al-Dhibi H and Khan AO. Bilateral response following unilateral intravitreal bevacizumab injection in a child with uveitic cystoid macular edema. *J AAPOS* 2009;13:400-402.
292. Avery RL, Pearlman J, Pieranichi DJ. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(10):1695e115.
293. Mennel S, Callizo J, Schmidt JC, and Meyer CH. Acute retinal pigment tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab (Avastin) injections. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(6):689-691.

294. Sato T, Wada K, Arahori H. et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelium growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ohthalmol* 2012;153:327-333.

295. Chen SN; Lian I; Hwang YC. et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina* 2015;35(4):667-74.

296. Tian R; Zhang G; Tang S; Guo J; Tan W. The clinical study on intravitreous injection of ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Chinese Journal of Ophthalmology* 2015;51(11):822-5.

297. Menke MN; Framme C; Nelle M. et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmology* 2015;15:20.

298. Baumal CR; Goldberg RA; Fein JG. Primary intravitreal ranibizumab for high-risk retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* 2015;46(4):432-8.

299. Autrata R; Krejcirova I; Senkova K. et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *European Journal of Ophthalmology* 2012;22(5):687-94.

300. McPherson A, Hittner HM, Scleral buckling in 2 ½ -ti 11-month old premature infants with retinal detachment associated with acute retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1979; 86:819-836.

301. Tasman W, Brown GC, Scaffer DB. et al. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:580-585.

302. Topilow HW, Ackerman AL, Wang FM. The treatment of advanced retinopathy of prematurity by cryotherapy and scleral buckling surgery. *Ophthalmology* 1985;92:379-387.

303. Дъбов Б, Клаес К, Ретинопатия на недоносените – V –ти стадий – хирургично поведение. *Реферативен бюлетин по офталмология* 2001; 6:40-41.

304. Kondo H, Arita N, Osato M. et al. Late recurrence of retinal detachment following successful vitreus surgery for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;147:661-666.

305. Yokoi Tadashi, Yokoi Tae, Kobayashi Y. et al. Risk factors for reccurent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery. *Am J Ophthalmol* 2010;150:10-15.

306. Shah PK; Narendran V; Kalpana N. Safety and efficacy of simultaneous bilateral 25-gauge lens-sparing vitrectomy for vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity. *Eye* 2015;29(8):1046-50.
307. Gadkari SS; Kulkarni SR; Kamdar RR; Deshpande M. Successful Surgical Management of Retinopathy of Prematurity Showing Rapid Progression despite Extensive Retinal Photocoagulation. *Middle East African journal of ophthalmology* 2015;22(3):393-5.
308. Gadkari S; Kamdar R; Kulkarni S; Deshpande M; Taras S. Vision development over an extended follow-up period in babies after successful vitrectomy for stage 4b retinopathy of prematurity. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology* 2015;253(5):705-11.
309. Klufas MA; Patel SN; Chan RV. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Developments in Ophthalmology* 2014. 54:223-33.
310. Buhrer C; Bassler D. Oral Propranolol: A New Treatment for Infants with Retinopathy of Prematurity? *Neonatology* 2015;108(1):49-52.
311. Filippi L; Cavallaro G; Bagnoli P. et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *Journal of Pediatrics* 2013; 163(6):1570-1577.e6.
312. Dal Monte M; Casini G; la Marca G. et al. Eye drop propranolol administration promotes the recovery of oxygen-induced retinopathy in mice. *Experimental Eye Research* 2013;111:27-35.
313. Chiang MF, Keenan JD, Starren J. et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch Ophthalmol* 2006;124:322-327.
314. Chiang MF, Starren J, Du YE. et al. Remote image based retinopathy of prematurity diagnosis: a receiver operating characteristic analysis of accuracy. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1292-1296.
315. Chiang MF, Wang L, Busuioc M. et al. Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis, accuracy, reliability and image quality. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1531-1538.
316. Jackson KM, Scott KE, Zivin JG. et al. Cost-Utility Analysis of Telemedicine and Ophthalmoscopy for Retinopathy of Prematurity Management. *Arch Ophthalmol* 2008;126(4):493-499.
317. Daniel E; Quinn GE; Hildebrand PL. et al. Validated System for Centralized Grading of Retinopathy of Prematurity: Telemedicine Approaches to Evaluating

Acute-Phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study. *JAMA Ophthalmology* 2015;133(6):675-82.

318. Wang SK; Callaway NF; Wallenstein MB. et al. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2015;50(2):101-6.
319. Ying GS; Quinn GE; Wade KC. et al. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmology* 2015;133(3):304-11.
320. Fierson WM; Capone A Jr. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2015;135(1):e238-54.
321. American Academy of Ophthalmology. Ophthalmologist warn of shortage in specialist who treat premature babies with binding eye condition. Available at www.aao.org.
322. Capone AJr. The photographic screening for retinopathy of prematurity study (Photo-ROP). *Retina Today* July/August 2008;57-61.
323. Трифонова К, Трифонов Зл, Славейков К. Телекомуникацията между общопрактикуващия лекар и офталмолога. *Реферативен бюлетин по офталмология* 2011;3:37-43.
324. Трифонова К, Деспотова-Толева Л, Славейков К, Трифонов Зл. Очното здраве при новородено – мултидисциплинарен подход, насоки и препоръки. *Реферативен бюлетин по офталмология* 2011;6:19-24.
325. Чернодринска В, Оскар А, Чернинкова С. RetCam скрининг на недоносени деца и оценка на рисковите фактори за развитие на ретинопатия. *Педиатрия* 2011;4:21-23.
326. Akkiyun I, Oto S, Yilmaz G. et al. Risk factors in development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:49-453.
327. Allegaert K, Vanhole C, Casteel I. et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003;7:34-37.
328. Fortes Filho JB, Dill JC, Ishizaki A. et al. Score for neonatal acute physiology and perinatal extension II as a predictor for retinopathy of prematurity: study in 304 very-low-birth-weight preterm infants. *Ophthalmologica* 2009;223:177-182.

329. Hellström A, Engström E, Hard Al et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112:1016-1020.

330. Hellström A, Hard Al, Engström E. et al. Early weight gain predicts retinopathy of prematurity in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638-e645.

331. Kim T, Sohn J, Pi S, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatrics and Perinatal Epidemiology* 2004;18:130-134.

332. Yau GS; Lee JW; Tam VT. et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *International Ophthalmology* 2015;35(3):365-73.

333. Yau GS; Lee JW; Tam VT. et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. *Medicine* 2015;94(18):e867.

334. Sabzehei MK; Afjeh SA; Dastjani Farahani A. et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and outcome. *Archives of Iranian Medicine* 2013;16(9):507-12.

335. Hakeem AH; Mohamed GB; Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. *Middle East African journal of ophthalmology* 2012;19(3):289-94.

336. Eckert GU; Fortes Filho JB; Maia M; Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye* 2012;26(3):400-6.

337. Zhu L; Shi WJ; Zhang SL et al. Evaluation of risk factors for retinopathy of prematurity. *Chinese Medical Journal* 2011;91(25):1749-52.

338. Weintraub Z; Carmi N; Elouti H; Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2011;46(5):419-24.

339. Anteby I, Cohen E, Anteby E, BenEzra D. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1525-1529.

340. Chan PRV, Yomekawa Y, Morrison MA. et al. Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clinical Ophthalmology* 2010;4:1385-1390.

341. Dos Santos Motta MM, Fortes Filho JB et al. Multiple pregnancies an dits relationship with the development of retinopathy of prematurity (ROP). *Clinical Ophthalmology* 2011;5:1783-1787.
342. Funnel CL, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity: 8-year follow-up study. *Eye* 2007;21:383-386.
343. McKibbin M, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity. *Eye* 1996;10:476-478.
344. Shinwell ES, Haklai T, Eventov-Friedman S. Outcomes of multiplets. *Neonatology* 2009;95:6-14.
345. Watts P, Adams GGW. In vitro fertilization and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 2000;14:330-333.
346. Qui X, Lee SK, Tan K. et al. Comparison of singleton and multiple-birth outcomes of infants born at or before 32 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;111:365-371.
347. Riazi-Esfahani M. Alizadeh Y, Karkhaneh R. et al. Retinopathy of prematurity: single versus multiple-birth pregnancies. *J Ophthalmol Vis Res* 2008;3(1):47-51.
348. Srauss A, Paek BW, Genzel-Boroviczeny O. et al. Multifetal gestation – maternal and perinatal outcome of 112 pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:209-217.
349. Chen ML, Guo L, Smith LEH. et al. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta analysis. *Pediatrics* 2010;125:e1483-e1492.
350. Sola A, Saldeno YP, and Favareto V. Clinical practices in neonatal oxygenation: where have we failed? What can we do? *Journal of Perinatology* 2008;28:S28-S34.
351. Wallace DK, Veness-Meehan KA, and Miller WG. Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target oxygen saturation levels. *J AAPOS* 2007;11:170-174.
352. Ko CH; Kuo HK; Chen CC. et al. Using WINROP as an adjuvant screening tool for retinopathy of prematurity in southern Taiwan. *American Journal of Perinatology* 2015;30(2):149-54.
353. Stahl A; Hellstrom A; Smith LE. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come? *Neonatology* 2014;106(3):254-60.
354. Perez-Munuzuri A; Couce-Pico ML; Bana-Souto A. et al. Preclinical screening for retinopathy of prematurity risk using IGF1 levels at 3 weeks post-partum. *PLoS ONE (Electronic Resource)* 2014;9(2):e88781.

355. Piyasena C; Dhaliwal C; Russell H. et al. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2014;99(1):F29-33.

356. Lundgren P; Stoltz Sjostrom E; Domellof M. et al. WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS ONE (Electronic Resource)* 2013;8(9):e73256.

357. Sun H; Kang W; Cheng X. et al. The use of the WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Neonatology* 2013;104(2):127-32.

358. Zepeda-Romero LC; Hard AL; Gomez-Ruiz LM. et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Archives of Ophthalmology* 2012;130(6):720-3.

359. http://preventrop.gu.se/ - available 08.2016.

360. Bhola R, Purkiss T, Hunter S. et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009;13:450-453.

361. Chen J, and Smith LEH. A double-edge sword: erythropoietin eyed in retinopathy of prematurity. Editorials *J AAPOS* 2008;12:221-222.

362. Donato H, Vain N, Rendo P. et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: Results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000;105:1066-1072.

363. Maier RF, Obladen M, Muller-Hamsen I. et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants wit birth weights below 1000 g. *J Pediatr* 2002;141:8-15.

364. Valieva OA, Strandford TR, Mayock DE, and Juul SE. Effects of transfusion I extremely low birth weight infant: a retrospective study. *J Pediatr* 2009;155:366-378.

365. Papuria MFH, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology* 2001;21:242-247.

366. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML. et al. Neonatal bacteriemia and retinopathy of prematurity. The ELGAN Study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(12):1555-1563.

367. Грозева Е. и кол. Анализ на рисковите фактори при ретинопатия на недоносените. *Trakia J. Sci* 2005;3:89-92.

368. Маринов В, Сивкова Н, Боева Т. Ретинопатия на недоносеното в Пловдив и региона - първоначални наблюдения. *Офталмология RB* 2011;4:34-42.

369. Avery, G.B., Glass, P. Retinopathy of prematurity: progress report. *Pediatr. Ann*. 1988;17: 528-33.

370. Контрова Е. Един систематичен подход при децата, рискови за ретинопатия на недоносеното. *Реферативен бюлетин по офталмология №6*, 2001:34-39.

371. Robinson R, O'Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1993;77(2):91-94.

372. Shni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility. Refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005;89:s154-159.

373. Good WV. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-248.

374. Good WV. Early treatment for retinopathy of prematurity study: Structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1378-1382.

375. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP). *Ophthalmology* 2001;108(6):1013-1014.

376. Hered RW, Gyland EA. The retinopathy of prematurity screening examination: ensure a safe and efficient examination while minimizing infant discomfort. *Neonatal Network* 2010;29(3):143-151.

377. Degirmencioglu H; Oncel MY; Calisici E. et al. Transient ileus associated with the use of mydriatics after screening for retinopathy of prematurity in a very low birth weight infant. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2014;51 Online:e44-7.

378. Lee JM; Kodsi SR; Gaffar MA; Rubin SE. Cardiopulmonary arrest following administration of Cyclomydril eyedrops for outpatient retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS* 2014;18(2):183-4.

379. Neffendorf JE; Mota PM; Xue K; Hildebrand GD. Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *European Journal of Ophthalmology* 2015;25(3):249-53.

380. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiati FB. et al. The influence of gestational age on the dynamic behavioral of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* doi 10.1007/s00417-009-1248-6.

381. Ke XY, Ju RH, Zhang JQ. et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single-center study. *J South Med Univ* 2011;31(12):1963-1967.

382. Yang CY, Lien R, Yang PH. et al. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in north Taiwan. *Pediatrics an Neonatology* 2011;52:321-326.

383. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:253-261.

384. Liu Q; Yin ZQ; Ke N. et al. Incidence of retinopathy of prematurity in southwestern China and analysis of risk factors. *Medical Science Monitor* 2014;20:1442-51.

385. Goncalves E; Nasser LS; Martelli DR. et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista de Medicina* 2014;132(2):85-91.

386. Martinez-Cruz CF; Salgado-Valladares M; Poblano A; Trinidad-Perez MC. Risk factors associated with retinopathy of prematurity and visual alterations in infants with extremely low birth weight. *Revista de Investigacion Clinica* 2012;64(2):136-43.

387. Хаджиев Ал. Повлияване на родилния процес от страна на околоплодния мехур. *Акушерство.* Учебник за студенти по медицина. Изд. Медицина и физкултура София, 1998 г. стр. 328-336.

388. Hagadorn JI, Richardson DK, Schmid CH, and Cole CH. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology* 2007;27:502-509.

389. Wells JCK. Natural selection and sex differences in morbidity and mortality I early life. J Theor Biol 2000;202:65-76.

390. Brown BA, Trach AB, Song JC. et al. Retinopathy of prematurity: elevation of risk factors. *International Ophthalmology* 1998;22:279-283.

391. http://inspiro-bg.com available 08.2016.

392. Shin DH; Kong M; Kim SJ. et al. Risk factors and rate of progression for zone I versus zone II type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2014;18(2):124-8.
393. van Sorge AJ; Termote JU; Kerkhoff FT. et al. Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. *Journal of Pediatrics* 2014. 164(3):494-498.e1.
394. Wani VB; Uboweja AK; Gani M. et al. Type I retinopathy of prematurity in infants with birth weight less than 1251 g: incidence and risk factors for its development in a nursery in Kuwait. *Middle East African journal of ophthalmology* 2013;20(1):66-71.
395. Van der Merwe SK; Freeman N; Bekker A; Harvey J; Smith J. Prevalence of and risk factors for retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants treated exclusively with non-invasive ventilation in the first week after birth. *South African Medical Journal* 2013;103(2):96-100.
396. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005;5:18 available at www.biomedcentral.com/1471-2431/5/18.
397. Zupan Simunek V. Definition of intrapartum asphyxia and effects on outcome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 Suppl 1:S7-15. doi: 10.1016.
398. Niwald A. Risk factors of 3rd stage retinopathy of prematurity progression. *Klin Oczna* 2000;102(6):449-53.
399. Chen L, Ping HE X, Huang LP. A survey of high risk factors affecting retinopathy in full-term infants in China. *Int J Ophthalmol* 2012;5(2): 177–180.
400. Tsui I; Ebani E; Rosenberg JB. et al. Trends in retinopathy of prematurity over a 5-year period in a racially diverse population. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* 2014;45(2):138-42.
401. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27(5):268-71.
402. Pandya HC, Kotecha S. Chronic lung disease of prematurity: clinical and pathophysiological correlates. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56(3):270-5.
403. Giapros V; Drougia A; Asproudis I; Theocharis P; Andronikou S. Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Early Human Development* 2011;87(10):653-7.

404. Abrishami M, Maemori GA, Boskabadi H. et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity in Mashhad, Northeast Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(3): 229–233.

405. Giannantonio C, Papacci P, Cota F. et al. Analysis of risk factors for progression to treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(5):471-7.

406. Sarikabadayi YU; Aydemir O; Ozen ZT. et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. *Ophthalmic Epidemiology* 2011;18(6):269-74.

407. Kumar P; Sankar MJ; Deorari A. et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *Indian Journal of Pediatrics* 2011;78(7):812-6.

408. www.ucsfbenioffchildrens.org, available 08.2016.

409. Englert A, Saunders A, Purohit D. et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2001;21:21-26.

410. http://emedicine.medscape.com/article/977956-overview, available 08.2016.

411. Port AD; Chan RV; Ostmo S; Choi D; Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology* 2014;252(10):1669-77.

412. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003;66(11):662-8.

413. Wollmann H.A. Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. *Horm Res* 1998;49(suppl 2):1–6.

414. Regev RH, Lusky A, Dolfin T. et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003;143: 186–91.

415. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003; 7: 34–37.

416. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F193–95.

417. Lee JW, VanderVeen D, Allred EN, Leviton A, Dammann O. Prethreshold retinopathy in premature infants with intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2015;104(1):27-31. doi: 10.1111/apa.12799.

418. Nong X, Nagiel A, Jonsson N. et al. The Association Between Intrauterine Growth Restriction and Severe Retinopathy of Prematurity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52:3452. doi.

419. Kumar P, and Suresh G. Complications after preterm birth: an overview foe emergency physicians. *Clin Ped Emerg Med* 2008;9:191-199.

420. Rao KA; Purkayastha J; Hazarika M; Chaitra R; Adith KM. Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. *Indian Journal of Ophthalmology* 2013;61(11):640-4.

421. Mutlu FM; Kucukevcilioglu M; Ceylan OM; Altinsoy HI; Sarici SU. Risk factor analysis for long-term unfavorable ocular outcomes in children treated for retinopathy of prematurity. *Turkish Journal of Pediatrics* 2013;55(1):35-41.

422. Higgins RD, Mendelsohn AL, De Feon MJ. et al. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116:601-605.

423. Watts P, Adams G, Thomas R, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000;84(6): 596–599.

424. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB. et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: A multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009;85:365-377.

425. Mitra S; Aune D; Speer CP; Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2014;105(3):189-99.

426. Sunil B, Mathew K. Prenatal risk factors and retinopathy ofprematurity among preterm infants. *International Journal of Medical and Applied Sciences* 2013;2:4.

427. Liu YS, Chen TC, Yang CH. et al. Incidence, risk factors, and treatment of retinopathy of prematurity among very low birth body weight infants. Taiwan *Journal of Ophthalmology* 2012;2:60-63.

428. Кацулов Ат. Сърдечно-съдови заболявания и бременност. *Акушерство*. Учебник за студенти по медицина. Изд Медицина и физкултура София,1998 г., стр. 245-250.

429. Huang HC; Yang HI; Chou HC. et al. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Population-Based Study. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2015;10(11):e0143248.
430. Chen Y; Xun D; Wang YC. et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in two neonatal intensive care units in North and South China. *Chinese Medical Journal* 2015;128(7):914-8.
431. Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM. et al. Racial variation in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997;115:604-608.
432. Хаджиев Ал. Неусложнена бременност. Плацента, пъпна връв, околоплодна течност, околоплодни ципи. *Акушерство*. Учебник за студенти по медицина. Изд Медицина и физкултура София,1998 г., стр. 44-49.
433. Chen Y, Li XX, Yin H, Gilbert C. et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. *Br J Ophthalmol* 2008;92(3):326-30.
434. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):s103-s105.
435. Kavurt S, Ozcan B, Aydemir O. et al. Risk of Retinopathy of Prematurity in Small for Gestational Age Premature Infants. *Indian pediatrics* 2014;51:804-806.
436. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Preterm Births. *Pediatrics* 2012;130(1):e101-e107.
437. Peirovifar A, Gharehbaghi MM, Gharabaghi P, Sadeghi K. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Singapore Med J* 2013;54(12):709-712.
438. Маринов В, Сивкова Н, Боева Т, Колева Д. Ранни резултати от лечението на тип 1 предпрагова ретинопатия на недоносените в Пловдивска област. *Български офталмологичен преглед* 2012;2:35-41.