МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-р ОГНЯН МИТКОВ МЛАДЕНОВ

ДИНАМИКА В СЪСТОЯНИЕТО НА РЕТИНАТА ПРИ НЕДОНОСЕНИТЕ ДЕЦА

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

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

ДОЦ. Д-Р ВИОЛЕТА ЧЕРНОДРИНСКА, ДМ

София, 2016 г.

Дисертационният труд съдържа 182 стандартни машинописни страници, от които 2 са приложения. За неговото онагледяване са използвани 11 таблици и 83 фигури. Библиографската справка обхваща 438 източника, от които 41 на кирилица и 397 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по офталмология при Медицински Университет - София, проведен на 24.06.2016 г. (протокол № 102).

Публичната защита на дисертационната работа ще се проведе на 21.10.2016 г. от 14.00 ч. в аудитория „Янко Добрев“ в сградата на II-ра Хирургия, бул. „Св. Георги Софийски“ №1, София, съобразно заповед на ректора № РК36-1498/ 10.08.16 г.

Научно жури в състав:

1. Проф. д-р Ива Тодорова Петкова, дм

2. Доц. д-р Виолета Силви Чернодринска, дм

3. Доц. д-р Геновева Иванова Алексиева, дм

4. Проф. д-р Нели Петкова Сивкова, дм

5. Проф. д-р Христина Николова Групчева, дмн

Резервни членове:

Доц. д-р Борислав Стоименов Дъбов, дм

Проф. д-р Лъчезар Георгиев Войнов, дм

Материалите по защитата са на разположение в клиниката по очни болести, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1 и са публикувани в интернет на страницата на Медицински Университет-София.

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

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
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
ПАК	Персистиращ артериален канал
ПВН	Пер виас натуралис (нормален механизъм на раждане)
РДС	Респираторен дистрес синдром
РН	Ретинопатия на недоносените
СЕК	Субепендимен кръвоизлив
СЗО	Световна Здравна Организация

СПОМ	Спонтанно пукнат околоплоден мехур
СЦ	Секцио Цезарея (оперативен механизъм на раждане)
ТР	Тегло при раждане
ХБ	Хипербилирубинемия
ХББ	Хронична белодробна болест
ХМБ	Хиалинно-мембранна болест
ХТ	Хемотрансфузия

AP-ROP	Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (агресивна задна форма на ретинопатия на недоносените)
ART	Assisted Reproductive Technologies (техники за асистирана репродукция)
ETROP	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
IAPB	International Agency for the Prevention of Blindness (Международна Агенция за Превенция на Слепотата)
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1 (инсулиноподобен растежен фактор 1)
IVF	In vitro fertilisation
ROP	Retinopathy of Prematurity
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (съдово-ендотелен растежен фактор)

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....6

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....8

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....9

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....15

5. ИЗВОДИ……..51

6. ПРИНОСИ 53

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 55

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 56

7. РЕЗЮМЕ.....58

1. 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 неправителсвени 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.

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.

2. 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. 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 (ДОО) 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, 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 и лечение

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)
- Изследване на IGF-1:

Изследвани са 51 недоносени деца с тегло при раждане (ТР) ≤ 1500 гр. и ГВ ≤ 32 г.с.; 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. Използван е радиоимунологичен метод за установяване на серумните нива на IGF-1, който е осъществен в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ гр. София – Радиоимунологична лаборатория. Финансово проектът е изпълнен по план-сметка на докторанта (Медицински факултет, Медицински университет, гр. София).

Скрининговите прегледи за РН са осъществени в клиниката по неонатология СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София чрез БИО.

3.2.2. Методи на лечение

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. Спазвани са 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 седираха при стриктно следене от анестезиолог на основните жизнени показатели 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 в зависимост от повлияването на заболяването.

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 извърши 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 специализирания 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, относителни честоти*

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 $\alpha = 0,05$. 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. 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. 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%, 38.3% – 41.4%, 34 %, 30.3%. В България се наблюдава една тенденция за нарастване на честотата на РН – съобщаваните данни са от 5.4%, през 11.2%, 18.5%, 25.7% до 30.3%. 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.

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.

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%).

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 РАЖДАНЕТО (ТР) И СТЕПЕН НА НЕДОНОСЕНОСТ

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

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

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 (**$p < 0.001$**). 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 (**$p < 0.001$**).

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).**

Цветкова и кол. 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“ [Цветкова С. и кол., 2000]. Слънчева и кол. откриват, че децата показали признаци на заболяването, са със статистически по-ниско ТР [Слънчева Б. и кол., 2002]. Маринов установява, че ТР е сигнификантен рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение [Маринов В., 2013].

В чуждестранната литература много автори потвърждават нашите резултати [Akkiyun I et al., 2006; Yang CY et al., 2006; Liu Q et al., 2014; Goncalves E et al., 2014].

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

ГЕСТАЦИОННА ВЪЗРАСТ (ГВ)

Това е важен показател, определян от неонатолог и отразяващ морфологичната зрялост на плода.

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**). При съпоставка по ГВ 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) отново се установи статистически значима разлика (**p < 0.001**).

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.

В достъпната специализирана офталмологична литература ГВ е общоприет сигнификантен рисков фактор за развитие на РН [Слънчева Б. и кол., 2002; Цветкова С. и кол., 2000; Liu Q et al., 2014; Goncalves E et al., 2014] и за достигане на заболяването до степени, при които е нужно лечение [Akkiyun I et al., 2006; Yang CY et al., 2006].

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.

При статистическата обработка 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) ($p = 0.632$).

В достъпната литература се откриха множество публикации, потвърждаващи установените от нас данни [Маринов В., 2013; Слънчева Б. и кол., 2002; Fortes Filho JB et al., 2009]. Половото разпределение в тези проучвания също е равномерно.

Други автори намират че мъжкия пол е сигнификантен прогностичен фактор за развитие на РН, налагаща лечение [Weintraub Z et al., 2011; Yang CY et al., 2006]. Възможно обяснение според авторите е по-голямата податливост на момчетата към заболявания в неонаталния период.

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.

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).

Маринов 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 [Маринов В., 2013].

В чуждестранната литература има публикации, които съобщават че многоплодните бременности са рисков фактор за развитието на РН [Dos Santos Motta MM et al.,2011; Yang MB et al., 2006]. Има и обратните становища [Kim T et al., 2004; Shinwell ES et al., 2009].

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

ИНВАЗИВНА, НЕИНВАЗИВНА АПАРАТНА ВЕНТИЛАЦИЯ И КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ

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

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 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 [Маринов В., 2013].

В значителен брой публикации авторите установяват, че продължителната АВ се свързва с повишен риск от развитие на РН [Akkiyun I et al., 2006; Yang CY et al., 2006; Shin DH et al., 2014; van Sorge AJ et al., 2014; Wani VB et al., 2013].

Други колективи също като нас не намират сигнификантна разлика по отношение на Инв. АВ и Неинв. АВ при спонтанно регресирали и лекувани деца [Ke XY et al., 2011; Karna P et al., 2005].

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.

В нашето проучване 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**). 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). Повишеното приложение на екзогенен сърфактант увеличава риска за развитие на РН.

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).

В българската и чуждестранна литература имаше становища, че приложението на екзогенен сърфактант увеличава риска за развитие на РН [Маринов В., 2013; Слънчева Б. и кол., 2002; Kim T et al., 2004; Yang CY et al., 2006; Weintraub Z et al., 2011], както и обратни мнения [Fortes Filho JB et al., 2009].

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.

БРОЙ ХЕМОТРАНСФУЗИИ

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

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. 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.

Маринов и Слънчева за разлика от нас установяват статистически значима разлика между деца, непроявили и деца, проявили признаци на заболяването [Маринов В., 2013; Слънчева Б. и кол., 2002].

Много чуждестранни автори [Fortes Filho JB et al., 2009; Kim T et al., 2004; Zhu L et al., 2011; Weintraub Z et al., 2011] 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 [Yau GS et al., 2015].

НЕОНАТАЛНА ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ И ФОТОТЕРАПИЯ

Най-честото лечение на неонаталната хипербилирубинемия (ХБ) е фототерапията.

Ние 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). 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). Но пък установихме статистически значима разлика между група I и група II по отношение на прилагането на фототерапия (**p = 0,042**), както и при съпоставка между група IIA и група IIB (**p = 0,019**).

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 за 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 за 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 [Fortes Filho JB et al., 2009; Kim T et al., 2004; Zhu L et al., 2011]. Липсата на статистически значима разлика по отношение на ХБ може да се търси в добрите грижи за децата в ранния неонатален период (адекватна рехидратация, своевременна корекция на анемията, хипопротеинемията, електролитния дисбаланс и нарушенията в киселинно-алкалното състояние), което води до по-малка нужда от фототерапия и обменно кръвопреливане.

РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ

След 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 респираторен дистрес синдром (РДС) (**p < 0,001).** 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).** РДС увеличава риска за развитие на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи лечение.

Провеждането на множествен логистичен регресионен анализ 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).

В българската и чуждестранна литература има много данни, които потвърждават, установените от нас резултати [Слънчева Б. и кол., 2002; Цветкова С. и кол., 2000; Yang CY et al., 2006; Akkiyun I et al., 2006]. Има и противоположни становища [Ke XY et al., 2011; Karna P et al., 2005].

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.

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). 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).

В литературата други авторски колективи също като нас не намират статистически значима връзка между ИПА и развитието и прогресията на РН [Hakeem AH et al., 2012].

Съществуват и и противоположни становища. Niwald изследва 1117 недоносени деца и установява, че ИПА е сигнификантен рисков фактор за развитието на РН стадий 3 [Niwald A, 2000].

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.

При статистическата 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**). 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). БПД увеличава риска за развитие на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи 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 [Yau GS et al., 2015; Weintraub Z et al., 2011, Tsui I et al., 2014; Brown DR et al., 1990].

Има и обратни становища. Yau и кол. при изследването на 157 деца, не намира БПД за сигнификантен рисков фактор за появата на тип 1 предпрагова РН [Yau GS et al., 2015].

ХРОНИЧНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ

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 развитието на хронична белодробна болест (ХББ) **(p < 0,001**). 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). ХББ увеличава риска за развитие на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи 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 [Yau GS et al. 2015], 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 [Weintraub Z et al., 2011; Giapros V et al., 2011; Brown DR et al., 1990], както и за прогресия до стадии, налагащи лечение [Tsui I et al., 2014].

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.

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 пневмония **(p < 0,001**). 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). Развитието на неонатална пневмония увеличава риска за появата на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи 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. и Zhu и кол. също като нас установяват, че пневмонията не е независим сигнификантен рисков фактор за развитие на РН [Abrishami M et al., 2013; Zhu L et al., 2011].

Обратно, Giannantonio и кол. 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 пневмонията [Giannantonio C et al., 2012].

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.

След 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**). 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). Наличието на ПАК увеличава риска за появата на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи 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 [Sarikabadayi YU et al., 2011; Kumar P et al., 2011]. Съществуват и противоположни становища [Yau GS et al., 2015; Hakeem AH et al., 2012; Abrishami M et al., 2013].

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. Тя се дължи на три основни причини: загуба на кръв, повишено разрушаване на еритроцити или понижена продукция на еритроцити.

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**). 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**). Наличието на анемия на недоносеността увеличава риска за появата на РН, както и за прогресия до стадии, налагащи 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).

В достъпната ни чуждестранна литература открихме публикации, които потвърждават нашите резултати [Zhu L et al., 2011; Yau GS et al., 2015].

Има и противоположни становища. Englert и кол. скринират 292 деца и установяват, че анемията на недоносеността не е сигнификантен рисков фактор за развитието на РН [Englert A et al., 2001].

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. 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.

След 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). 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 = 0,758).

В достъпната литература открихме публикации, които потвърждават нашите резултати [Abrishami M et al., 2013].

Има и противоположни мнения [Hellström A et al., 2003; Port AD et al., 2014; Lin HJ et al., 2003]. 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). Причинява се от разнообразни фактори, водещи до фетално страдание.

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**). 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).

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).

В достъпната ни чуждестранна литература намерихме публикации, които потвърждават нашите резултати [Regev RH et al., 2003; Allegaert K et al., 2003; Dhaliwal CA et al., 2009]. Lee и кол., използвайки ELGAN проучването, установяват че ИУХ е рисков фактор за развитието на тип 1 предпрагова РН [Lee JW et al., 2015].

Има и противоположни становища [Lin HJ et al., 2003; Nong X et al., 2011].

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):

- 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.

След 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. (**$p < 0,001$**). 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. (**$p < 0,001$**).

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се потвърди, 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 не установява сигнификантна разлика по отношение на ИВК, както между група I и група II; така и между група IIA и група IIB [Маринов В., 2013].

В своето проучване Слънчева и кол. 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 [Слънчева Б. и кол., 2002].

В достъпната чуждестранна литература открихме данни, които потвърждават нашите резултати [Suk KK et al., 2008; Fortes Filho JB et al., 2009; Yau GS et al., 2005; Rao KA et al., 2013; Mutlu FM et al., 2013].

Има и противоположни становища в достъпната литература [Hakeem AH et al., 2012; Weintraub Z et al., 2011; Lin HJ et al., 2003].

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.

При провеждане на 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**). 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**).

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. установяват, че СЕК е рисков фактор за развитието на РН и за прогресията до тежки стадии, налагащи лечение [Watts P et al., 2000].

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“.

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). 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).

Слънчева и кол. 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 [Слънчева Б. и кол., 2002]. 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 4.2.1.; таблица 4.2.2. и таблица 4.2.3.**

Таблица 4.2.1. 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).

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 4.2.2. Независими 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 4.2.3. Независими 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 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.

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**). 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**). МФИ се наблюдава по-често при деца, развили прояви на РН и при прогресия на вече развито заболяване до форми, налагащи лечение.

Докато след статистическа обработка не се установи статистически значима разлика между група I и група II по отношение на наличието на ИАИ (p = 0,129). При съпоставка между група IIA и група IIB също не се установи статистически значима разлика (p = 0,924).

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 българска литература Маринов не установява сигнификантна разлика по отношение на наличието на майчини инфекции, както между група I и група II; така и между група IIA и група IIB [Маринов В., 2013].

В чуждестранната литература има и обратни становища. Dammann и кол.; Mitra и кол.; Sunil и Mathew изследват МФИ и ИАИ (в частност хориоамниотит) и установяват, че те са сигнификантни рискови фактори за развитието на РН, докато наличието на хориоамниотит води и до тежки стадии РН (> 3), налагащи лечение [Dammann O. et al., 2009; Mitra S et al., 2014; Sunil B., Mathew K., 2013].

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.

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**). 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**). 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.

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 българската и чуждестранна литература имаше становища, че начинът на раждане не е независим сигнификантен рисков фактор както за развитие на РН, така и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение [Маринов В., 2013; Yang CY et al., 2011; Abrishami M et al., 2013; Liu YS et al., 2012]. За разлика от нашето проучване повечето деца в гореспоменатите изследвания са родени по оперативен механизъм, като авторите считат, че това се дължи на факта, че голяма част от тях са родени от усложнени бременности, които изискват спешно оперативно родоразрешение в интерес както на майката, така и на детето.

НАЧИН НА ЗАЧЕВАНЕ

В България се наблюдава тревожно повишаване на честотата на безплодие в семейството, 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). 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).

В достъпната българска литература Маринов също като нас не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН, както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти по отношение на начина на зачеване [Маринов В., 2013]. Това

се потвърждава и от други автори [McKibbin M, Dabbs TR; 1996; Funnel CL, Dabbs TR; 2007].

Има и обратни становища, при които се откриват статистически значима асоциация между приложение на ART (IVF) и развитието PH [Chan PRV et al., 2010; Watts P, Adams GGW, 2000].

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 е сериозен проблем, който може да застраши живота не само на плода, но и на бременната жена. Състоянието се отнася към хипертоничните усложнения на бременността с недобре изяснена етиология.

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

В българската и чуждестранна литература имаше становища, потвърждаващи нашите резултати [Маринов В., 2013; Higgins RD et al., 1998; Huang HC et al., 2015]. Има дори публикации, че тя е протективен фактор по отношение на развитие на PH [Yau GS et al., 2015].

Има и обратни становища. Yang и кол., както и Chen и кол. откриват, че наличието на прееклампсия по време на бременността е самостоятелен и независим рисков фактор за развитие на PH [Yang CY et al., 2011; Chen Y et al., 2015]. 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, различната расова принадлежност може да обясни до известна степен противоположните данни, които получаваме ние в България.

Прееклампсията 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

В нашето проучване изследваме отлепването (абрупцио) на плацентата, което може да доведе до хипоксия и да бъде предполагаем рисков фактор за развитие на РН.

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 ($p = 0,141$). 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 ($p = 0,797$).

В българската литература Маринов също като нас не открива статистически значима разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН, както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти 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 [Маринов В., 2013]. Становището се подкрепя и от други автори [Higgins RD et al., 1998].

Има и противоположни мнения. Chen 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 [Chen Y et al., 2008].

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. Изследвали сме деца при които се наблюдава СПОМ > 24 часа.

Ние 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 ($p = 0,444$). 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 ($p = 0,314$).

В българската и чуждестранна литература има публикации, подкрепящи нашите резултати [Маринов В., 2013; Higgins RD et al., 1998; Yang CY et al., 2011]. 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. установява статистическа асоциация на преждевременно отворения околоплоден мехур > 12 часа преди раждане и развитието на РН. Авторите обясняват това с повишената вероятност за ранна неонатална инфекция при продължително отворен околоплоден мехур [Dammann O. et al., 2009].

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.

След 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 ($p = 0,182$). 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 ($p = 0,781$).

В българската и чуждестранна литература има публикации, подкрепящи нашите резултати [Маринов В., 2013; Abrishami M et al., 2013].

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.

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 ($p = 0,473$). 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 ($p = 0,309$).

В достъпната ни чуждестранна литература намерихме публикации, които потвърждават нашите резултати [Yau GS et al., 2015; Kavurt S et al., 2014; Yu XD et al., 2012].

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 шитовидната жлеза. Решихме да проверим дали по време на бременност може да окаже влияние в посока на развитие и прогрес на РН.

След 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 ($p = 0,475$). 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 ($p = 0,179$).

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 (IGF1) 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 и използването му за прогностичен фактор за появата на РН.

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.

При провеждане на статистическа обработка (знаково-рангов тест на Уилкоксон - Wilcoxon Signed Ranks Test) 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 4.4.1.**

Таблица 4.4.1. 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. 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 [Peirovifar A et al., 2013].

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 [Hellström A et al., 2003]. Löfqvist и кол. съобщават, че изследването на тегловния прираст, ежеседмичните нива на IGF-I и IGF-binding protein 3 в серума на недоносени деца е ранен и сигурен прогностичен белег за развитие на РН [Löfqvist C et al., 2006], а през 2009 г. валидизират метода, който става известен под името WINROP алгоритъм за установяване на рисковите недоносени деца [Löfqvist C et al., 2009]. 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 [Ko CH et al., 2015; Stahl A et al., 2014; Perez-Munuzuri A et al., 2014; Piyasena C et al., 2014; Lundgren P et al., 2013; Sun H et al., 2013; Zepeda-Romero LC et al., 2012].

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.

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 – криотерапия, лазертерапия 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. 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. Всички деца бяха проследявани една седмица след лечението, а активното наблюдение продължаваше до 6 – месечна възраст.

4.5.2. Лазертерапия

При лекуваните 53 деца (обработени 99 очи) наблюдавахме обратно развитие на офталмоскопичната находка и добър ранен анатомичен резултат при 81 очи (81.8%). При 12 очи (7 деца) процесът, въпреки лечението, прогресира до цикатрициален стадий на РН (регресирала форма на 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). Четири деца (шест очи) с отлепване на ретината са насочени за парс плана витректомия и ленсектомия в лечебно заведение извън България. 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 [Shan H et al., 2015; Chen Y et al., 2015; Prepiakova Z et al., 2015; Maka E et al., 2015; Neroev VV et al., 2013].

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.

4.5.3. Криотерапия

При лекуваните 44 деца (обработени 71 очи) наблюдавахме обратно развитие на офталмоскопичната находка и добър ранен анатомичен резултат при 51 очи (71.8%).

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 (AP-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.

Чернодринска съобщава за положителни резултати при провеждане на криотерапия на 87 деца (148 очи) [Чернодринска В., 2003]. Маринов в своя дисертационен труд също констатира добър ранен структурен и функционален ефект от приложената криотерапия на 15 деца [Маринов В., 2013].

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

При лекуваните 12 деца (обработени 24 очи) наблюдавахме обратно развитие на офталмоскопичната находка и добър ранен анатомичен резултат при 19 очи (79.2%). 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. 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 [Hagadorn JI et al., 2007; Wells JCK, 2000]. 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 [Fung AE et al., 2006; Оскар А и кол., 2012; Kong L et al., 2008; Lee JY et al., 2010].

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.

5. ИЗВОДИ

1. Нараства честотата на недоносените деца, които са показали признаци на РН, както и тези, при които заболяването прогресира до стадии, налагащи лечение.
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%).
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.
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. 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.
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.
7. Инвазивната и неинвазивна апаратна вентилация са сигнификантни и независими рискови фактори за появата на РН.
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.

9. СЕК е сигнификантен и независим рисков фактор както за появата на РН, така и за прогресията до стадии, налагащи лечение.
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.
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.
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.
13. Навременното лечение на прагова и тип 1 предпрагова РН има добър ранен анатомичен ефект.

6. ПРИНОСИ

1. Приноси с научно-теоретичен характер:

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

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

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

2. Приноси с научно-приложен характер:

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

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

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

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.

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

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

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

3. Приноси с потвърдителен характер:

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

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

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

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

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

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.**

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.

7. РЕЗЮМЕ

Ретинопатията на недоносените (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.

Цел: 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.

Материали и методи: 1490 недоносени деца, преминали скрининг за РН през Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ за периода от юни 2010 г. до декември 2015 г. Използвани са диагностични, терапевтични и статистически методи.

Резултати: От прегледаните 1490 деца признаци на РН се наблюдаваха при 339 деца (22.8%). При 110 деца заболяването прогресира до тип 1 предпрагова РН, налагаща лечение. Останалите 229 деца показаха признаци на спонтанна регресия. Бяха установени сигнификантни и независими рискови фактори от страна на детето както за развитие на РН, така и за прогрес на вече проявено заболяване до стадии, налагащи лечение. Не се откриха сигнификантни и независими рискови от страна на майката за развитие и прогресиране на РН. Сравнени бяха различните видове лечение на РН по отношение на ранния посттерапевтичен ефект.

Заключение: Добрите ранни анатомични резултати при лечение на РН се постигат само при добре функционираща скринингова програма (на базата на основните рискови фактори за възникване и прогресия на РН). Необходим е мултидисциплинарен подход във всеки един етап от диагностиката и лечението на РН.