



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Д-Р ВИОЛЕТА ИВАНОВА ДИМИТРОВА

**ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА РАННИ И КЪСНИ НЕВРОЛОГИЧНИ
УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ НЕДОНОСЕНИ НОВОРОДЕНИ ПРЕДИ 32 г.с.**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор“

Научна специалност: Неонатология

Научен ръководител: **Проф. Д-р Боряна Петрова Слънчева, д.м.**

София, 2024г

Дисертационният труд е написан на 174 стандартни страници. Онагледен е с 43 таблици и 27 фигури. Библиографската справка съдържа включва 362 заглавия, като 45 от тях на кирилица и 317 на латиница. Проучването е проведено в СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД, гр. София и включва етап финансиран от Медицински университет - София по проект „ГРАНТ-2020“.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра Акушерство и гинекология, Медицински университет – София на 07.11.2023г.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицински университет – София и са на разположение в Катедра Акушерство и гинекология при Медицински факултет на МУ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 19.03.2024г от 13:00ч в аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, гр. София, ул. Здраве 2, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - София.

Научно жури в състав:

Доц. д-р Лилия Вакрилова, дм – вътрешен член

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

Доц. д-р Виктория Атанасова, дм – външен член

Доц. д-р Христо Мумджиев, дм – външен член

Проф. д-р Иван Иванов, дм – външен член

Резервни членове:

Проф. д-р Станимир Сираков, дмн – вътрешен член

Проф. д-р Елена Димитракова, дм – външен член

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. Въведение	6
II. Цел и задачи.....	7
III. Пациенти и методи.....	8
1. Клиничен контингент и етапи на проучването	8
2. Изследователски методи.....	9
2.1. Клинични методи.....	9
2.2. Лабораторни методи.....	14
2.2. Статистическите методи за представяне и анализ на данните.....	18
IV. Резултати и обсъждане	20
1. Групи пациенти и етапи на проучването	20
2. Характеристика на изследвания контингент.....	24
3. Оценка влиянието на перинаталните показатели	28
4. Оценка влиянието на ранната неонатална заболеваемост.....	31
5. Оценка влиянието на късната неонатална заболеваемост.....	33
6. Оценка влиянието на медикаментозната терапия при новороденото	36
7. Оценка влиянието на параклиничните показатели при новороденото.....	39
8. Оценка влиянието на ПЛ-6.....	41
9. Корелация на ПЛ-6 с други показатели	43
10. Анализ на ултразвуковите отклонения	45
11. Оценка на риска за ранни и късни ултразвукови усложнения.....	49
12. Болничен престой.....	54
13. Късна прогноза	56
V. Изводи	62
VI. Приноси	65
VII. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд	67

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АПГАР	Скала за оценка на състоянието при раждане
АКС	Алкално-киселинно състояние
БПД	Бронхо-пулмонална дисплазия
ВД	Вентрикулна дилатация
ВЛП	Външни ликворни пространства
г.с.	Гестационна седмица
ДЦП	Детска церебрална парализа
ИВК	Интравентрикуларен кръвоизлив
ИУХ	Интраутеринна хипотрофия
КС	Кортикостероид(и)
КСП	Кортикостероидна профилактика
НЕК	Некротизиращ ентероколит
НИО	Неонатално интензивно отделение
НПР	Нервнопсихическо развитие
ОГ	Обиколка на главата
ПАК	Персистиращ артериален канал
ПВЛ	Перивентрикуларна левкомалация
РДС	Респираторен дистрес синдром
РЗ	Родилна зала
СПОМ	Спонтанно пукнат околоплоден мехур
ТФЕ	Трансфонтанелна ехография
УЗ	Ултразвуково изследване
ХЕ	Хиперехогенност
ХЦ	Хидроцефалия
ЦНС	Централна нервна система
АНW	Напречен размер на преден рог, на латералните вентрикули
ВЕ	Дефицит на бази/основи в кръвта
СС	Corpus callosum, Корпус калозум
СН	Церебеларна хеморагия
СРАР/nСРАР	Неинвазивно продължително позитивно налягане
cPVL	Кистична перивентрикуларна левкомалация

CRIB II	Клиничен индекс за оценка на риска при новородени
CRP	C – реактивен протеин
CVH	Височина на вермиса на малкия мозък
dWMI	Дифузно увреждане на бялото мозъчно вещество
EI	Вентрикулен индекс по Evans
FiO ₂	Фракция на кислород в подаваната газова смес
GMFCS	Система за оценка на моторните функции при ДЦП
HELLP	Хемолиза, повишени трансаминази, нисък тромбоцитен брой
HFOV	Високочестотна осцилаторна вентилация
IHF	Интерхемисферна бразда
IL-6	Интерлевкин - 6
IPPV	Апаратна вентилация с интермитентно положително налягане
IVH	Интравентрикуларен кръвоизлив
Leu	Левкоцити
n=	Брой случаи
NaHCO ₃	Натриев бикарбонат
pCO ₂	Парциално налягане на въглеродния диоксид в кръвта
pH	Отрицателен десетичен log от концентрацията на H ⁺
PHI	Перивентрикуларен хеморагичен инфаркт
pO ₂	Парциално налягане на кислорода в кръвта
PVL	Перивентрикуларна левкомалация
pWMI	Точковидно увреждане на бялото мозъчно вещество
RI _{ACA}	Резистивен индекс на a. cerebri anterior
ROP	Ретинопатия на недоносеното
SCD	Сино-кортикална дистанция
sIVH	Сигнификантни (значими) ИВК (ИВК III и IV степен)
TCD	Надлъжен размер на церебелума
TEA	Термин-еквивалентна възраст
TOD	Таламо-окципитална дистанция на латералните вентрикули
VI	Вентрикулен индекс по Levene
WMI	Увреждания на бялото мозъчно вещество

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Повишената преживяемост на преждевременно родени деца поставя въпроси свързани с краткосрочните и дългосрочните последици на недоносеността върху индивида.

„Приемливата стойност“ на преждевременното раждане зависи от неврологичните и функционалните последици в периода на детството. Познаването и възможностите за прогнозиране на потенциалните последствия е от съществено значение за поведението във всеки индивидуален случай. Следва да се имат предвид ранните усложнения – мозъчни хеморагии, увреждания на бялото мозъчно вещество, с последваща атрофия, ретинопатия на недоносеното, както и късните им изяви след неонаталния период - детска церебрална парализа (ДЦП), слепота, глухота, изоставане в нервно-психическото развитие (НПР), когнитивни и поведенчески отклонения.

Оценката на риска от ранни и късни неврологични и функционални последици при недоносеното следва да се направи в ранен етап. Тя трябва да бъде максимално обективна и практически приложима по отношение медицинското поведение спрямо пациента. Необходимо е да се базира на комплексни познания и методи, включително обективни /измерими/ показатели и биомаркери.

Множество перинатални, неонатални, социално-демографски променливи се свързват с неврологични отклонения и изоставане в ранното детско развитие. Влияние оказват биологични, ятрогенни и фактори на средата. Всеки един показател може да повлияе останалите, което налага комплексна индивидуална оценка на риска. Въпреки това има постоянна зависимост между някои променливи и неврологичните увреждания в детството при недоносени новородени.

Целите на проучванията при недоносените са не само да отграничат факторите, оказващи негативен ефект върху неврологичното развитие в ранна детска възраст, но и да открият тези, които могат да бъдат повлияни, способствайки предотвратяването на инвалидизацията. Разпознаването на подобни показатели предоставя възможност за бъдещи проучвания и развитие на програми за предотвратяване на дългосрочните ефекти на недоносеността.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел. Да се оценят рисковите фактори за ранни и късни неврологични усложнения при недоносени новородени, родени преди 32 г.с., по ехографски и клинични критерии.

За постигане на тази цел си поставихме следните *задачи*:

1. Определяне **рисковите фактори за ранни неврологични усложнения** (от 1-ви ден до 36 г.с. постконцепционна възраст) – мозъчни хеморагии (ИВК / IVH) и увреждания на бялото мозъчно вещество (ПВЛ / PVL), чрез оценка влиянието на следните групи показатели:
 - ✓ Перинатални показатели
 - ✓ Ранна неонатална заболеваемост
 - ✓ Късна неонатална заболеваемост
 - ✓ Медикаментозна терапия при новороденото
 - ✓ Параклинични показатели при новороденото (до 72-ри час)
 - ✓ Изследване на П-6
 - ✓ Ултразвукова оценка
2. Определяне **рисковите фактори за неврологични усложнения на термин** (след 36 г.с. постконцепционна възраст) – мозъчна атрофия и постхеморагична вентрикулна дилатация (ВД, хидроцефалия), чрез оценка влиянието на ранните неврологични усложнения (ИВК, ПВЛ) и показателите, посочените в т. 1.
3. **Оценка влиянието на ранните ултразвукови усложнения (ИВК, ПВЛ) и отклоненията, установени на термин (мозъчна атрофия, ВД), върху:**
 - 3.1. Продължителност на болничен престой
 - 3.2. Дългосрочната прогноза (на 18-24 месеца)
4. **Корелация на П-6 с ранни и късни ултразвукови промени, както и връзката му с други клинични и параклинични показатели**

III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

1. Клиничен контингент и етапи на проучването

Изследваният клиничен контингент обхваща **202** недоносени новородени с гестационна възраст **24^{0/7} – 31^{6/7}** г.с., родени в СБАЛАГ „Майчин дом“ – ЕАД, гр. София и постъпили в Интензивно отделение на Клиника по неонатология (НИО), за периода 01.01.2020г – 30.06.2023г. Част от пациентите (родени в периода 01.06.2020г - 05.01.2021г) са включени в проучването по проект „ГРАНТ-2020“ на МУ-София (вх. № 8336/20.11.2019г., на тема: „L-6 – един прогностичен фактор за късни неврологични увреждания при недоносени новородени /26-32г.с./”). Пациентите отговарят на следните критерии:

Критерии за включване:

1. Гестационна възраст при раждане: 24^{0/7} - 31^{6/7} г.с.
2. Телесна маса при раждането: 500 - 2100 грама
3. Пациенти, при които е изпълнен протоколът за ултразвуково проследяване
4. Пациенти, за които има подписано информирано съгласие от родител

Критерии за изключване:

1. Пациенти, родени в друго лечебно заведение
2. Пациенти, с установени вродени аномалии и генетични заболявания

Пациентите са разделени в групи по критериите гестационна възраст, ранни ултразвукови отклонения и отклонения в трансфонтанелната ехография на термин:

- ✓ По отношение **гестационната възраст**:
 - **група А** – екстремно недоносени (**24^{0/7} - 27^{6/7}** г.с.)
 - **група В** – много недоносени (**28^{0/7} - 31^{6/7}** г.с.)
- ✓ По отношение ултразвуковите показатели за **ранни неврологични усложнения (1-ви ден - 36 г.с.)**:
 - **Група 1 - нормална ТФЕ** и минимални ултразвукови отклонения (ИБК / IVH I-II степен)
 - **Група 2 - абнормна ТФЕ** (ИБК - IVH III степен, перивентрикуларен хеморагичен инфаркт - РНИ; ПВЛ - dWMI, cPVL; церебеларна хеморагия)

- ✓ По отношение **късните ултразвукови промени (след 36 г.с):**
 - **Група 3** - с данни за **мозъчна атрофия или хидроцефалия**
 - **Група 4** – **нормална** ТФЕ на термин (без УЗ-данни за атрофия, хидроцефалия, ПВЛ)

Проучването е амбиспективно за периода 01.01.2020г – 30.06.2023г. Включва проспективен етап: от 01.06.2020г до 30.06.2023г, с пациенти по проект „ГРАНТ-2020“ на МУ-София (01.06.2020г - 05.01.2021г) и пациенти на Клиниката по неонатология, без допълнително финансиране (06.01.2021г – 30.06.2023г). Ретроспективният етап обхваща периода 01.01.2020г – 31.05.2020г. Информираното съгласие се подписва при първото посещение на родителите в НИО.

Пациентите в Клиника по неонатология се проследяват клинично и ултразвуково по протокол до изписването. Родителите получават план за проследяване след изписване на детето им от отделението. На 18-24 месечна възраст се извършва късно проследяване за оценка развитието на детето до посочената възраст, на база документацията от проследяващите специалисти, амбулаторен преглед в Клиниката по неонатология или отговорите от проведената по телефона анкета.

2. Методи на изследване

2.1. Клинични методи

Перинатални показатели

- ✓ **Гестационна възраст** - изчислява се на база 1-ви ден от последната редовна менструация (ПРМ) с точност до 1 ден като: завършени гестационни седмици (+ 0/7 до + 6/7). При липса на данни за ПРМ гестационната възраст се определя по пренатални ехографски данни или по морфологични критерии след раждането (по системата на Hoepffner-Rautenbach) според възприетата в клиниката практика
- ✓ **Пол** – на база фенотипа при раждането
- ✓ **Тегло при раждане** - отчита се чрез измерване в родилна зала (РЗ), непосредствено след раждане с точност до 5 грама

- ✓ **Обиколка на глава** – отчита се чрез измерване в РЗ, непосредствено след раждането с точност до 0,5 см
- ✓ **Интраутеринна ретардация** – оценява се за всеки пациент в персентили (%) спрямо гестационната възраст. Използват се новите растежни криви по Babson and Benda. За еутрофични приемаме новородените с тегло при раждането в границите 10 - 90 % за съответната г.с. За хипотрофични – с тегло ≤ 10 %, а за такива с тежка интраутеринна ретардация ≤ 3 %
- ✓ **Едноплодна или многоплодна (двуплодна, триплодна) бременност** – по данни на проследяващия акушер-гинеколог и родителите
- ✓ **Спонтанно възникнала бременност или след асистирана репродукция (IVF)** – по данни на проследяващия акушер-гинеколог и родителите
- ✓ **Данни за инфекция при майката** – оценката се базира на следните критерии:
 - Повишен CRP ≥ 7 mg/l преди раждане
 - Левкоцитоза преди раждане – левкоцити над 15 G/l
 - Положителна урокултура и/или влагалищен секрет преди раждане
 - Фебрилитет по време на раждане и/или данни за хориоамнионит
 - Спонтанна руптура на околоплодния мехур (СПОМ) повече от 18 часа преди раждането
- ✓ **Патология на бременността** – на база информация от проследяващия акушер-гинеколог и медицинска документация: данни за преекламписия, HELLP-синдром, плацентарна патология (предлежаща плацента с кървене, абрупцио на плацентата, фето-фетална трансфузия), диабет (тип I, тип II, гестационен), заплашващ аборт / цервикална инсуфициенция, олигохидрамнион / полихидрамнион, интраутеринна смърт на близък
- ✓ **Аntenатална кортикостероидна профилактика (КСП)** - оценява се като завършена при проведен пълен курс на лечение 1-7 дни преди раждането; незавършена – при непълен курс или липсваща профилактика
- ✓ **Начин на родоразрешение** – по нормален или оперативен път. Като особена категория се отчита седалищното раждане по нормален път при недоносен плод
- ✓ **Състояние на новороденото при раждането** – клиничната преценка се прави на база динамична оценка по АПГАР-скор на 1-ва и 5-та минута и алкално-киселинно състояние (АКС - pH, BE) на кръв от пъпна артерия, взета непосредствено след раждането в хепаринизирана спринцовка от предварително клампиран участък на пъпната връв. Отчитат се случаите на

тежка интрапартална асфиксия - стойности на АПГАР-скор на 1-ва минута ≤ 3 , рН $\leq 7,0$, ВЕ $\geq (-) 12$, лактат $\geq 10,0$ mmol/l, както и необходимостта и обема на кардио-пулмонална ресусцитация в родилна зала (включително необходимост от интубация, сърдечен масаж, медикаменти)

- ✓ **CRIB II score** - показател за риск от смърт и тежест на заболяемостта. Отчита се през първи час от приемането в Интензивно отделение. Изчислява се на база данните: пол, гестационна възраст (в седмици), тегло при раждане (в грама), най-ниската стойност на ВЕ (в mmol/l) от артериална кръв и телесна температура ($^{\circ}\text{C}$) при постъпване в НИО. Стойностите варират от 0 до 27, смъртността нараства прогресивно с покачване стойностите на CRIB II. На база стойностите на CRIB II пациентите могат да попаднат в следните нива: I ниво (0-5), II ниво (6-10), III ниво (11-15), IV ниво (>15)

Ранна неонатална заболяемост

- ✓ **Дихателна недостатъчност** – оценява се по схемата на Силверман. Тежестта се отчита на база необходимостта от провеждане на апаратна вентилация (nCPAP, IPPV, HFOV) в първите 72 часа от раждането. Отчита се наличието или липсата на белодробен кръвоизлив
- ✓ **Персистиращ артериален канал (ПАК)** – оценява се от специалист по детска кардиология с ехографски апарат VividTM iq – SGCART. За значим ПАК се приема такъв, с необходимост от медикаментозно или хирургично лигиране
- ✓ **Интравентрикуларни кръвоизливи (ИБК / IVH)** – по ултразвукови критерии: степените на тежест на ИБК са съобразени с класификация по Volpe (приравнени към класификацията на Papile за яснота). За тежки (сигнификантни, sIVH) се приемат IVH III степен и перивентрикуларен хеморагичен инфаркт (PHI, IVH IV степен по Papile)
- ✓ **Температурна нестабилност** – данни за хипотермия при приемането и/или фебрилитет през първите 72 часа, отчетени в градус Целзий ($^{\circ}\text{C}$)

Късна неонатална заболяемост

- ✓ **Бронхо-пулмонална дисплазия (БПД)** - необходимост от кислородна суплементация ($\text{FiO}_2 \geq 0,21$) за минимум 28 дни

- ✓ **Късен неонатален сепсис (LOS)** – клинично състояние на неонатална инфекция след 72-ри час, потвърдено параклинично (положителна хемокултура)
- ✓ **Некротизиращ ентероколит (НЕК)** – придобито заболяване на гастроинтестиналния тракт (най-често при недоносени новородени) със засягане чревната лигавицата от повърхностно мукозно увреждане до тежка некроза и перфорация
- ✓ **Ретинопатия на недоносеното (ROP)** – вазопролиферативно заболяване на ретината при недоносени новородени с 5 стадия на тежест (от наличие на демаркационна линия до отлепване на ретината). Оценката се прави след 28-ми постнатален ден от специалисти по детска офталмология. Провежда се на място в НИО чрез индиректна офталмоскопия. Степента на ретинопатия се определя по International Classification of Retinopathy of Prematurity
- ✓ **Отклонения в слуховия скрининг** – провежда се при всяко новородено след приключване на интензивното лечение, но преди изписването от клиниката. Изследването на слуха се провежда с апарат Natus Echo-screen III. За отклонения в слуховия скрининг се приемат случаите „не преминава“ при минимум двукратно изследване
- ✓ **Стабилно ентерално хранене с биберон** – за значимо отклонение се приема установяването на стабилно ентерално хранене с биберон след 36^{6/7} г.с. постконцепционна възраст

Медикаментозна терапия при новороденото

- ✓ **Ранно приложение на Кафеин цитрат** – начало на терапията до 2-ри постнатален час. За късно приложение се приемат случаите с начало на лечението > 6-ти постнатален час, както и тези с липсващо такова
- ✓ **Курс с Еритропоетин** – за лечение на анемия на недоносеността, минимум 14-дневен курс на приложение. Лечението започва след 2-ра постнатална седмица, при хемоглобин < 120 g/l, кислородни нужди < 40% ($FiO_2 < 0,4$), смесено или ентерално хранене на пациента, при липса на контраиндикации
- ✓ **Постнатална кортикостероидна терапия** – за лечение на БПД. Отчитат се брой проведени кортикостероидни курсове. Провеждат се два основни вида

(кратък и стандартен курс), както и междинни (по дозировка и продължителност) курсове.

Продължителност на болничен престой – изчислява се на база дни престой в НИО от раждането до изписването

Оценка на късна прогноза

Всички децата след изписването си получават план за проследяване и се насочват към съответните специалисти за оценка на следните късни отклонения:

- ✓ **Детска церебрална парализа (ДЦП)** – проследяването се провежда от специалисти по детска неврология. Диагнозата ДЦП се поставя на минимална възраст 18 месеца коригирана възраст, степента се оценява по GMFCS. Като тежки степени на ДЦП се приемат оценки по GMFCS ≥ 3
- ✓ **Зрителни нарушения** – проследяването се извършва от специалист по детска офталмология след изписване. Отчитат се показателите слепота и рефрактерни нарушения
- ✓ **Слухови нарушения** – при отклонения в слуховия скрининг, децата се насочват към специалист по УНГ, в първия етап на проучването (преди 2022г). От 2022г препоръките за проследяване при недоносени < 32 г.с. включват планово посещение на УНГ-специалист за оценка на слуха преди навършване на 12 месеца. Отчитат се показателите глухотата и намален слух
- ✓ **Езиково и комуникативно развитие** – оценява се по „Стандарти на развитие и учене в ранното детство: от раждането до три години“, доц. д-р М. Атанасова-Трифенова, ИИНЧ – БАН. Като леко забавяне в езиковото развитие (на 18-24 месеца коригирана възраст) се приема липсата на думи в експресивната реч, а като значително изоставане – пълната липса на експресивна реч
- ✓ **Физическо развитие** – на база актуалното тегло към момента на проследяване. Използвани са растежните криви на CDC за момичета и момчета от 0 месеца до 3 години, спрямо коригираната възраст на детето. За лека постнатална хипотрофия се приемат стойностите под 15 %, за тежка – под 3 % за съответната коригирана възраст (18-24 месеца).

2.2. Лабораторни методи

Параклинични показатели при новороденото до 72-ри час

Всички посочени изследвания са проведени в Клинична лаборатория и Клинична микробиология на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, с изключение на IL-6.

- ✓ **За поставяне на диагноза ранна неонатална инфекция** се използват следните параклинични показатели:
 - Брой левкоцити (**Leu**): < 8 и > 30 G/l до 24-ти час
 - Острофазови белтъци след 24-ти час: **CRP** ≥ 5 mg/l. За целите на проучването за сигнификантни се приемат стойностите на **CRP** ≥ 10 mg/l
 - Допълнително уточняване чрез **микробиологично изследване** на кръв (хемокултура) и периферни секрети, стомашен и трахеален аспират
- ✓ **Хипопротеинемия** – стойност на общ белтък < 40 g/l във венозна или артериална кръв
- ✓ **Гликемичен статус** – чрез изследване на венозна, артериална или периферна кръвна проба (от петичката) в Клинична лаборатория или чрез глюкомер. За сигнификантна хипогликемия се приемат стойности на кръвната захар през първи ден $< 1,1$ mmol/l, а за сигнификантна хипергликемия - над 10 mmol/l
- ✓ **Електролитни нива** – нивата на електролитите се изследват по микрокръвен метод (0,2 мл) в Клинична лаборатория с апарат Rapid Lab 348/500. За целите на проучването се взема предвид най-високото ниво на кръвен натрий до 72-ри постнатален час. За сигнификантна хипернатриемия се приема стойност на кръвен натрий > 150 mmol/l
- ✓ **Кръвно-газови нива** – парциално налягане на кислорода (pO_2) и парциално налягане на въглеродния диоксид (pCO_2) в артериална кръв се изследват по микрокръвен метод (0,2 мл) с апарат Rapid Lab 348/500. За значима хипокапния се приема стойност на $pCO_2 < 30$ mmHg, а за значима хиперкапния – над 65 mmHg

Изследване на интерлевкин – 6 (IL-6)

При постъпването в НИО, но не по-късно от 6-ти постнатален час, се взема кръвна проба за изследване ниво на IL-6. Пробите на пациентите, включени в проучването по проект „ГРАНТ-2020“ на МУ-София (01.06.2020г – 05.01.2021г) се изследват в

Имунологична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, а тези на пациентите без допълнително финансиране (01.12.2022г – 30.06.2023г) – в Имунологична лаборатория, МДЛ „Цибалаб“ ЕООД – Централен клон. При **94** новородени се анализира нивото на IL-6.

За изследването се взема артериална или венозна кръв в епруветка за биохимични проби. Всяка проба трябва да отговаря на следните изисквания:

- ✓ Минимално количество взета кръв – 1 мл в епруветка за серум със сепарационен гел
- ✓ Центрофугиране на 3520 оборота за 10 минути - след вземане на пробата
- ✓ Пренасяне на отделения серум в стандартна транспортна епруветка
- ✓ Етикетирание на транспортната епруветка с данни на пациента (клиничен номер на бебето според гривната), дата и час на пробовземане
- ✓ Поставяне незабавно във фризер на минус 20°C (в случаите на транспорт до лабораторията в рамките на 48 часа) или на минус 80°C (при период > 48 часа до изследването на пробата), поради опасност от разрушаване на IL-6 при стайна температура

Пробите са подложени на електрохемилюминисцентен (ECLIA), мултиплексен анализ (ProcartaPlex Multiplex Immunoassay). Използвани са търговски китове Invitrogen ProcartaPlex™ Human Th1/Th2 Cytokine Panel 11plex на Thermo Fisher Scientific

Референтните стойности за IL-6 са < 7 pg/mL. Нормалните стойности на IL-6 при новородени (особено недоносени) варират в литературата и остават сравнително нестандартизирани към момента.

Ултразвукова оценка (трансфонтанелна ехография, ТФЕ)

Провежда се с ехографски апарат Vivid™ iq – SGCART със софтуер за трансфонтанелна ехография. За ТФЕ се използват микроконвексен трансдюсер (4,7-11 MHz) и линеарен високочестотен трансдюсер (8-16 MHz). Изследването се провежда по протокол: до 7-ми постнатален ден, между 14-ти и 21-ви ден, на 36-40 г.с. постконцепционна възраст (спрямо препоръките на Committee of the Child Neurology Society). Спрямо ултразвуковите находки (суспектни за перивентрикуларна левкомалация) се провеждат допълнителни ежеседмични ТФЕ.

Провежданото образно изследване е насочено към диференциране на нормалните находки от следните ултразвукови диагнози:

- ✓ **Интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК / IVH)**
- ✓ **Постхеморагична вентрикулна дилатация (ВД)** – оценява се чрез измерване вентрикулен индекс по Evans и Levene.
 - Вентрикулен индекс по Levene (**VI**) - разстоянието между срединната (интерхемисферна) линия и латералният край на предния рог в ляво и дясно. Измерванията на вентрикулите се правят на коронарен срез на нивото на foramen Monro. Отчетеният размер се сравнява с номограмите за вентрикулен индекс (VI) по Levene. За хидроцефалия се приемат стойности на VI > 97-ми %, а за тежка хидроцефалия (налагаща интервенция) – стойности > 97-ми % + 4 мм. Нормално надлъжния размер на предния рог е < 13 мм
 - Вентрикулен индекс по Evans (**EI**) - представлява отношението на максималната сумарна латерална дистанция на двата предни рога и максималният диаметър на мозъка (вътрешен размер на черепа), измерени в коронарен срез на ниво foramen Monro. Този индекс е лесен и бърз за изчисление и не налага допълнителен софтуер и номограми за оценка. При стойност над 0,35 (за недоносени новородени) има данни за вентрикулна дилатация, а при стойност над 0,4 - за хидроцефалия
 - Ширина на предния рог (**АНW**) – напречен размер на предния рог, на латералните вентрикули в ляво и дясно, измерен в коронарен срез на ниво foramen Monro. Не се променя съществено със съзряването. При АНW (норма < 3 мм) над 6 мм се поставя диагнозата хидроцефалия, при стойности > 10 мм – тежка хидроцефалия, налагаща интервенция
 - Таламо-окципитална дистанция (**TOD**) – максимален надлъжен размер на окципиталния рог, на латералните вентрикули в ляво и дясно, измерен в парасагитален срез. Служи за оценка при несъответствие между дилатация на преден и заден рог. При вентрикулна дилатация TOD е > 24 мм
- ✓ **Церебеларна хеморагия (СН)** – оценява се по ултразвуковата класификация на малкомозъчните хеморагии по Steggerda и Parodi
- ✓ **Перивентрикуларна левкомалация (ПВЛ / WMI)** – степените на тежест на ПВЛ са съобразени с класификацията на de Vries. За значими се приемат

кистичните форми на ПВЛ (сPVL). Обект на задълбочено УЗ-проследяване са също и дифузните увреждания на бялото мозъчно вещество (dWMI)

- ✓ **Мозъчна атрофия на термин** – ултразвуковата оценка е комплексна и включва измерване показателите за външни и вътрешни ликворни пространства и дебелина на корпус калозум:
- Интерхемисферна бразда (**IHF**) – максимална интерхемисферна дистанция между срещуположните церебрални хемисфери, във фронталните коронарни срезове; норма < 3 мм
 - Сино-кортикална дистанция (**SCD**) – най-краткото разстоянието между кората (конвекситета) на всяка хемисфера и sinus sagittalis superior, в коронарен срез на ниво foramen Monro; норма < 4 мм
 - Ширина на преден рог (**AHW**) – виж т. ВД; норма < 3 мм
 - Таламо-окципитална дистанция (**TOD**) – виж т. ВД; норма < 24 мм
 - Дебелина на тялото на corpus callosum (**CC**) – напречен размер, в срединен сагитален срез; норма > 1,5 мм
 - В проучването за установяване на мозъчна атрофия влизат в съображение количествени и качествени критерии. **Качествените** критерии, характерни за мозъчна атрофия са: неправилната форма на латералните вентрикули, типична за ex vacuo вентрикулна дилатация и намалено количество кортикални гънки, оценени на термин. В проучването се приема за необходимо обективизирането на мозъчна атрофия чрез наличие на отклонение в минимум 3 **количествени** ултразвукови показатели: 1 за увеличени ВЛП ($IHF \geq 3$ мм и/или $SCD \geq 4$ мм) + 1 за вентрикулна дилатация ($AHW \geq 3$ мм, $TOD \geq 24$ мм) + изтъняване на $CC \leq 1,5$ мм

Провеждат се и следните допълнителни ултразвукови оценки:

- ✓ **Ранна Доплерова оценка**, резистивен индекс (RI) на a. cerebri anterior (ACA) - (RI_{ACA}) – до 72-ри час постнатално. Нормалните стойности на RI_{ACA} са 0,65-0,85. Резистивният индекс се отчита автоматично от ехографския софтуер след измерване потока в ACA с пулсатилен доплер (PW), като се базира на формулата за RI:

$$RI = \frac{\text{пикова систолна скорост} - \text{пикова диастолна скорост}}{\text{пикова систолна скорост}}$$

- ✓ **Ултразвуков скор (CUS score)** - изчислява се на база тежест и брой отклонения, установени ехографски. Основава се на данните, че сигнификантните промени (хидроцефалия, IVH III степен, PNI, cPVL) са с по-висок риск за неблагоприятен неврологичен изход в детството, спрямо умерено сигнификантните (атрофия, dWMI) и дискретните (IVH I и II степен, минимална ВД) промени при ТФЕ. Оценява се на 36 – 40 г.с. постконепционна възраст. Тази скала се създаде в Клиниката по неонатология на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД в хода на проучването, с цел прогнозиране риска за късни неврологични увреждания. Ултразвуковият скор се изчислява за всеки пациент като:
 - се оценяват наличието или липсата, както и броят отклонения (с 5т за всяка сигнификантна, с 2т за всяка умерено сигнификантна, с 1т за всяка дискретна находка, с 0т – липсата на отклонения)
 - след изчислението пациентите се разпределят в 3 нива на значимост на CUS-score по отношение прогнозата: I ниво = 0-3 (минимален риск), II ниво = 4-7 (висок риск), III ниво ≥ 8 (много висок риск)

2.2. Статистическите методи за представяне и анализ на данните

Данните са въвеждат и обработват от проф. Генчо Генчев със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., като и Excel на Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза са приема $p < 0,05$. Прилагат се следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци
2. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати
3. **Сравняване на относителни дялове**
4. **Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test и тест χ^2** - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи
5. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност
6. **T-критерий на Стюдънт** - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки

7. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки

8. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки

9. **Множествен бинарен логистичен регресионен анализ** - за установяване на факторите за изследваното събитие и количествена оценка на тяхното влияние

10. **ROC curve** – за определяне на прагови стойности при количествени променливи

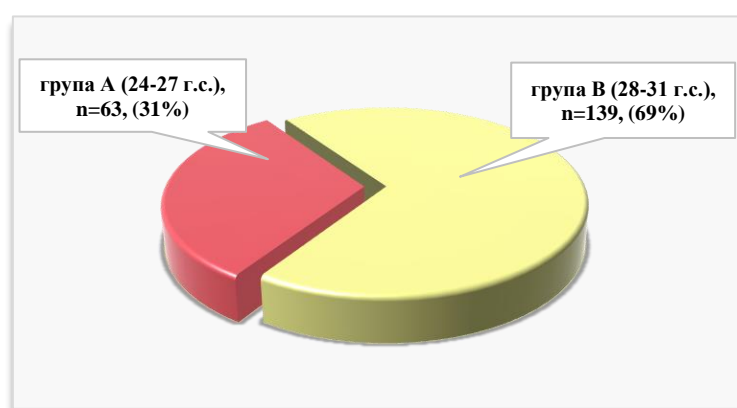
11. **Критерии за валидизация на скрининг тестове** - за оценяване валидността на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии: чувствителност, специфичност, положителна предсказваща стойност, отрицателна предсказваща стойност, прецизност (% на верните отговори).

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Групи пациенти и етапи на проучването

Проведе се амбиспективно клиничко-епидемиологично проучване, което обхваща **202** недоносени новородени.

Спрямо **гестационната възраст** пациентите попадат в две групи - **група А** (екстремно недоносени, $24^{0/7}$ - $27^{6/7}$ г.с., **n = 63**) и **група В** (много недоносени, $28^{0/7}$ - $31^{6/7}$ г.с., **n = 139**), (*фиг. 1*).



Фигура 1. Честотно разпределение на изследвания контингент по гестационна възраст в две групи

Първият етап на проучването включва ултразвукова оценка в периода 1-ви постнатален ден – 36 г.с. (ранна УЗ-оценка). По отношение ултразвуковите показатели за **ранни неврологични усложнения**, новородените се разделят в 2 групи (*фиг. 2*):

- ✓ **Група 1 - нормална ТФЕ** и минимални ултразвукови отклонения (ИВК / IVH I-II степен), **n = 142** (70,3%), включва:
 - **85** (42,1%) новородени без отклонения до 36 г.с.
 - **57** (28,2%) новородени с ИВК лека степен (I или II степен)

- ✓ **Група 2 - абнормна ТФЕ** (ИВК - IVH III степен, РНІ; ПВЛ - dWMI, cPVL; церебеларна хеморагия), **n = 60** (29,7%), включва:
 - **26** (12,9%) новородени с ИВК тежка степен (IVH III степен и РНІ)
 - **28** (13,9%) новородени с дифузно увреждане на бялото мозъчно вещество (dWMI)

- **12** (5,9%) новородени с кистична ПВЛ (сРVL)

В тази група **6** новородени имат данни за комбинирани ИВК и ПВЛ. Няма пациенти с установени церебеларни хеморагии.



Фигура 2. Честотно разпределение на изследвания контингент по ранни ултразвукови показатели

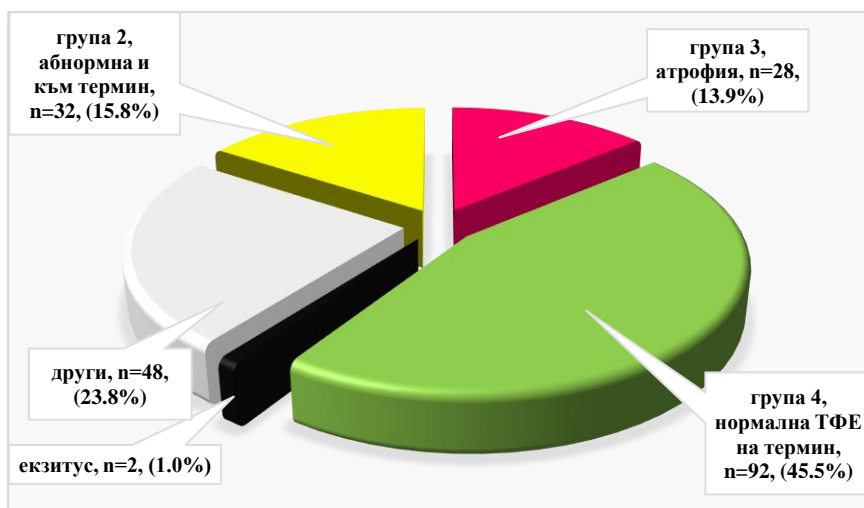
Вторият етап на проучването включва ултразвукова оценка в периода 36 - 40 г.с. (късна УЗ-оценка). По отношение **късните ултразвукови промени** се обособяват 2 групи пациенти на термин (**фиг. 3**):

- ✓ **Група 3** - с данни за **мозъчна атрофия и/или хидроцефалия**, **n = 28** (13,9%), включва:
 - **3** новородени с хидроцефалия
 - **26** новородени с мозъчна атрофия

В тази група **1** новородено има данни за атрофия (разширени ВЛП) на фона на начална хидроцефалия.

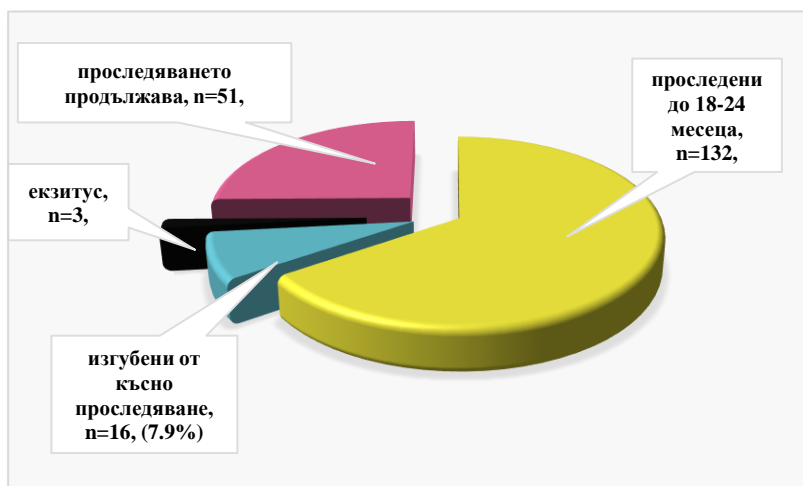
- ✓ **Група 4** – **нормална** ТФЕ на термин (без УЗ-данни за атрофия, хидроцефалия, ПВЛ), **n = 92** (45,5%).

Останалите пациенти от група 1, които не попадат в група 4 на термин (**48**) налагат УЗ-проследяване след изписването поради вентрикулна дилатация и/или разришени външни ликворни пространства (непокриващи критериите за хидроцефалия или мозъчна атрофия). Трийсет и две деца (**32**) от група 2 (ранни УЗ-отклонения) не отговарят на критериите за мозъчна атрофия. Две (**2**) недоносени отпадат от късната ултразвукова оценка поради екзитус по време на болничния си престой.



Фигура 3. Честотно разпределение на изследвания контингент по ултразвукови показатели на термин

Третият етап на проучването включва късно проследяване на пациентите (18 - 24 месеца коригирана възраст) по отношение неврологични (моторни дефицити, ДЦП) и сензорни отклонения (слепота, рефракторни нарушения, глухота), речево развитие и постнатална хипотрофия. Данни от **късното проследяване** има за **132** деца – **37** от група А ($24^{0/7}$ - $27^{6/7}$ г.с.) и **95** от група В ($28^{0/7}$ - $31^{6/7}$ г.с.), (**фиг. 4**).



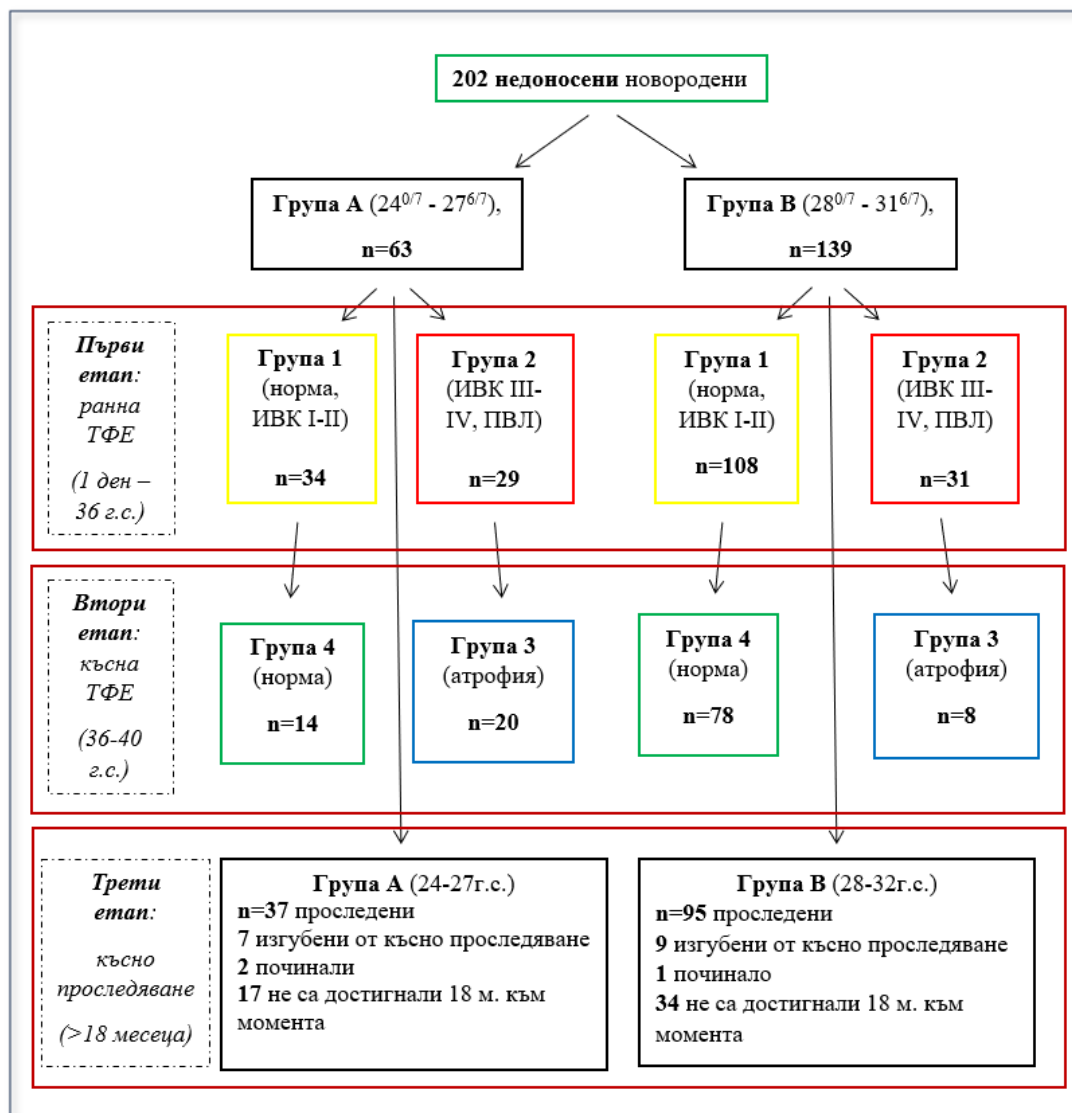
Фигура 4. Честотно разпределение на изследвания контингент по отношение късно проследяване

Изгубени от късно проследяване са **16** деца – **7** от група А ($24^{0/7}$ - $27^{6/7}$ г.с.) и **9** от група В ($28^{0/7}$ - $31^{6/7}$ г.с.). За периода на проследяването при **3** деца настъпи летален

изход: **2** от група А (**1** по време на болничния си престой, **1** в детска възраст), **1** от група В (по време на болничния си престой).

Не е завършено проследяването при **51** деца, поради възраст под 18 месеца към момента – **17** от група А, **34** от група В.

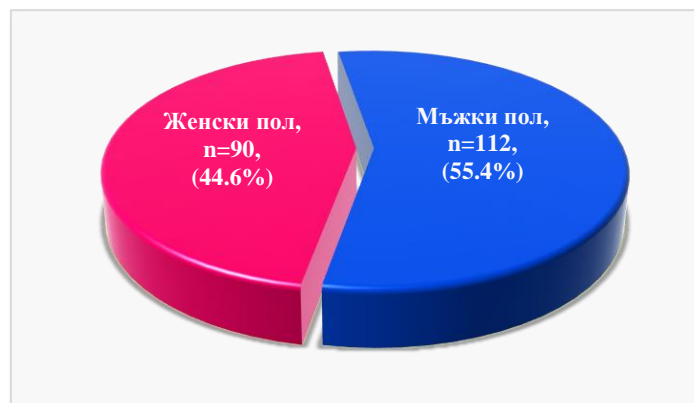
На **фиг. 5** са представени в обобщен вид разпределението на пациентите във всички описани групи и последователността на етапите, на проучването.



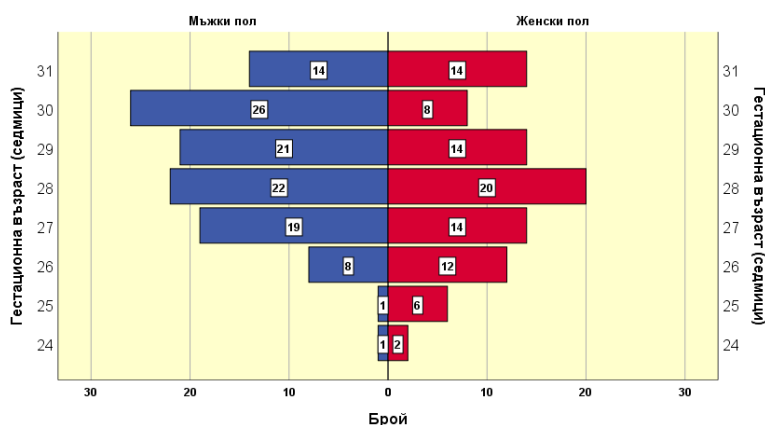
Фигура 5. Групи пациенти и етапи на оценка

2. Характеристика на изследвания контингент

Сред пациентите, включени в проучването **112** (55,4%) са от мъжки пол и **90** (44,6%) - от женски (*фиг. 6*). Средната гестационна възраст на изследвания контингент е $28,40 \pm 1,75$ гестационни седмици. Разпределението по пол и гестационна възраст е представено на *фиг. 7*.



Фигура 6. Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност



Фигура 7. Разпределение на изследвания контингент по пол и гестационна възраст

На *табл. 1* се вижда, че съществува статистически значима зависимост между принадлежността към група 1 (нормална ранна ТФЕ) и група 2 (IVH III степен, РНІ, dWMI, cPVL) при новородените от група А ($24^{0/7}$ - $27^{6/7}$ г.с.) и група В ($28^{0/7}$ - $31^{6/7}$ г.с.). В група В със сигнификантно по-голям относителен дял са новородените, попадащи в група 1, докато в група А – тези, с патология, характерна за група 2.

Таблица 1. Честотно разпределение по изследваните групи А, В и 1, 2 ($p=0,001$)

Групи	Честота	Група А (24 ^{0/7} - 27 ^{6/7})	Група В (28 ^{0/7} - 31 ^{6/7})
Група 1 (норма)	n	34	108
	%	54,0	77,7
Група 2 (отклонения)	n	29	31
	%	46,0	22,3

Аналогична зависимост се открива по отношение късните ултразвукови отклонения - група 3 (мозъчна атрофия и хидроцефалия) и група 4 (нормална късна ТФЕ) при новородените от група А и група В (табл. 2). В група В със сигнификантно по-голям относителен дял са новородените, попадащи в група 4, докато в група А – тези, с патология, характерна за група 3.

Таблица 2. Честотно разпределение по изследваните групи А, В и 3, 4 ($p<0,001$)

Групи	Честота	Група А (24 ^{0/7} - 27 ^{6/7})	Група В (28 ^{0/7} - 31 ^{6/7})
Група 3 (абнормна)	n	20	8
	%	58,8	9,3
Група 4 (норма)	n	14	78
	%	41,2	90,7

Показателите *гестационна възраст, тегло и обиколка на главата при раждане* са сигнификантно по-високи при пациентите, попадащи в група 1 и в група 4 (табл. 3, табл. 4).

Таблица 3. Сравнителен анализ на пациентите от група 1 и група 2 по гестационна възраст, тегло и обиколка на главата при раждане

Показатели	Група 1 (норма)			Група 2 (абнормна)			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Гестационна седмица	142	28,76	1,67	60	27,55	1,64	<0,001
Тегло при раждане (гр.)	142	1218,35	335,38	60	1058,17	292,88	0,002
Обиколка на главата при раждане (см)	142	27,42	2,29	60	26,10	2,26	<0,001

Таблица 4. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по гестационна седмица, тегло и обиколка на главата при раждане

Показатели	Група 3			Група 4 (норма)			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Гестационна седмица	28	26,75	1,65	92	29,33	1,48	<0,001
Тегло при раждане (гр.)	28	873,57	179,98	92	1309,13	334,27	<0,001
Обиколка на главата при раждане (см)	28	25,11	2,22	92	27,96	2,13	<0,001

В изследваната група пациенти се наблюдава превес на мъжкия пол. Прави впечатление, че мъжкят пол се среща с по-голяма честота в **група В** ($28^{0/7}$ - $31^{6/7}$) – 59,7%, докато в **група А** ($24^{0/7}$ - $27^{6/7}$) преобладава женският пол – 54%.

По отношение разпределението по пол в групите с ранна ултразвукова оценка се установява, че мъжкят пол е с по-висока честота в **група 1** (58,5% мъже), а групата с ранни **УЗ-отклонения (група 2)** има превес на женския пол (48,3% мъже). При пациентите с **ИВК** (n = 103), сигнификантни **ИВК** (n = 26), **ПВЛ** (n = 40) и некистичните форми на **ПВЛ** (n = 28) не се откриват разлики в разпределението по пол. Женският пол преобладава (58,3%) в групата с кистична форма на **ПВЛ** (n = 12), но поради малкия брой пациенти с тази патология не е възможно да се направи категорично заключение относно значимостта на тази разлика.

При пациентите, включени е проучването, не се наблюдава повишена честота на ултразвуковите отклонения (**ИВК**, **ПВЛ**) при мъжкия пол, както е описана в литературата. Това вероятно се дължи на факта, че средната гестационна възраст на пациентите от мъжки пол е сигнификантно по-висока от тази на момичета.

В групите с отклонения (**ИВК**, **ПВЛ**, атрофия, вентрикулна дилатация) стойностите на теглото, обиколка на глава и гестационната възраст при раждане са сигнификантно по-ниски спрямо контролните групи (с нормална ранна и късна ТФЕ), което потвърждава изводите направени от други автори, а именно, че с понижаване на гестационната възраст и тегло при раждане се повишава честотата на **ИВК** и **ПВЛ**.

Честотата на **ИВК** в **група А** е 23,8 %, а в **група В** - 17,3 %. Като се вземе предвид различния брой новородени в двете групи (отношение пациенти в група А : пациенти в

група В = 2,21), се установява 3 пъти по-висока честота на ИВК в група А спрямо група В. Сигнификантните ИВК (sIVH) се срещат 2,2 пъти по-често в групата < 28 г.с., спрямо тези в групата 28-32 г.с. Данните от проучването показват сходна честоти на ИВК и sIVH с тези, описани от други автори.

Честота на ПВЛ в **група А** е 9,4 %, а в **група В** – 10,4 %. При субгруповия анализ, спрямо брой пациенти се установява 2 пъти по-висока честота на ПВЛ в групата < 28 г.с., сравнено с групата \geq 28 г.с. По отношение некистичната форма на ПВЛ (dWMI) няма значима разлика между двете групи, докато кистичната ПВЛ (cPVL) е около 4,5 пъти по-често срещана в групата под 28 г.с. Данните от проведеното проучване показват, че сумарната честота на ПВЛ (19,8%) и cPVL (около 6%) отговарят на описаните в литературата. Честотата на дифузното увреждане на бялото мозъчно вещество (dWMI) е 2,3 пъти по-висока спрямо тази на cPVL, или около 70% от случаите на увреждане на бялото мозъчно вещество (WMI) в изследваната група пациенти се дължат на dWMI, спрямо около 90% описани в литературата. Това поставя въпроса дали честотата им в изследваната популация е по-ниска или разликите се дължат на по-големия брой пациенти в група В. Вероятността за подценяване на dWMI при ултразвуковото проследяване е минимална, тъй като липсват пациенти от ранната „нормална“ група 1 в късната група с мозъчна атрофия, при положение, че dWMI е доказана патогенетичен фактор за развитието на последната.

3. Оценка влиянието на перинаталните показатели

Съществува статистически достоверна зависимост на показателите *начин на раждане, повишен лактат, необходимост от интубация в родилна зала и CRIB II score* с разпределението на пациентите в група 1 и група 2 (*табл. 5*):

Таблица 5. Сравнителен анализ на пациентите от група 1 и група 2 по изследваните категорични перинатални показатели

Показатели	Група 1 (норма)		Група 2		P
	n	%	n	%	
Пол					0,216
Мъже	83	58,5	29	48,3	
Интраутеринна хипотрофия	10	7,0	3	5,0	0,759
Многоплодна бременност	50	35,2	22	36,7	0,873
IVF	43	30,3	17	28,3	0,867
Показатели за майчино-фетална инфекция					
Левкоцитоза >15.0 G/l	36	25,4	19	31,7	0,389
Повишен CRP (> 7.0 mg/l)	67	57,8	37	69,8	0,173
СПОМ (> 18h)	30	21,1	14	23,3	0,949
Патология на бременността					
Прееклампсия	42	29,6	15	25,0	0,608
Незавършена / липсваща КСП	32	22,5	20	33,3	0,116
Начин на раждане					
Цезарово сечение	112	78,9	36	60,0	
По нормален път	30	21,1	24	40,0	
Раждане по нормален път в седалищно предлежание	15	10,6	6	10,0	1,000
Показатели за интрапартална асфиксия					
АПГАР 1' < 3	7	4,9	7	11,7	0,176
pH < 7,0	2	1,4	0	0,0	1,000
BE < -12 mEq/l	14	10,0	7	11,9	0,801
Lactate > 10 mmol/l	2	1,8	5	8,9	0,044
Необходимост от интубация в РЗ	19	13,4	21	35,0	0,001
CRIB II					
I ниво (0-5)	53	37,3	6	10,0	<0,001
II ниво (6-10)	76	53,5	39	65,0	0,132
III ниво (11-15)	13	9,2	14	23,3	0,007
IV ниво (>15)	0	0,0	1	1,7	0,120

* IVF – бременност, възникнала след ин витро фертилизация; CRP – С-реактивен протеин; СПОМ – спонтанно пукнат околоплоден мехур; КСП – кортикостероидна профилактика; CRIB II - показател за оценка на риска от смърт и тежест на заболяемостта.

- В група 1 сигнификантно по-висок относителен дял от пациентите са родени чрез Цезарово сечение и попадат в I ниво на CRIB II score.
- Обратно - в група 2 сигнификантно по-висок процент от пациентите са родени по нормален път. В тази група новородените са със завишените нива на кръвен лактат, необходимост от интубация в родилна зала и CRIB II score – III ниво.
- По останалите показатели в таблицата разликата в честотното разпределение между двете групи е статистически незначима.

Съществува статистически достоверна зависимост на показателите **СПОМ > 18h** (гранична сигнификантност $p < 0.1$) и **CRIB II score** с разпределението на пациентите в **група 3** и **група 4** (*табл. 6*):

Таблица 6. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по изследваните категорийни перинатални показатели

Показатели	Група 3		Група 4		P
	n	%	n	%	
Интраутеринна хипотрофия	2	7,1	6	6,5	1,000
Показатели за майчино-фетална инфекция					
Левкоцитоза (>15.0 G/l)	7	25,0	17	18,5	0,432
Повишен CRP (> 7.0 mg/l)	20	71,4	41	54,7	0,176
СПОМ (> 18h)	9	32,1	19	20,7	0,061
CRIB II					<0,001
I ниво (0-5)	0	0,0	46	50,0	<0,001
II ниво (6-10)	14	50,0	44	47,8	0,839
III ниво (11-15)	13	46,4	2	2,2	<0,001
IV ниво (>15)	1	3,6	0	0,0	0,069

* CRP – С-реактивен протеин; СПОМ – спонтанно пукнат околоплоден мехур; CRIB II - показател за оценка на риска от смърт и тежест на заболяемостта.

- В група 3 относителният дял на СПОМ (> 18h) е по-висок. В същата група е по-висок процентът новородени с CRIB II score - III ниво. По-високият относителен дял на IV ниво няма необходимата статистически значимост, най-вероятно поради липсата на статистическа представителност.
- В група 4 сигнификантно по-висок относителен дял новородени са с CRIB II score - I ниво.
- По останалите показатели в таблицата разликата в честотното разпределение в двете групи е статистически незначима.

При изследваните пациенти не се открива корелация между ранните УЗ-нарушения и наличието на патология на бременността (хеморагии през бременността, прееклампсия, HELLP, диабет, поли- или олигохидрамнион, фето-фетален трансфузионен синдром, интраутеринна смърт на близък, цервикална инсуфициенция), както и с показателите ИУХ, многоплодна бременност и бременност, възникнала след асистирана репродукция. По отношение показателите за инфекция при бременната (Leu > 15,0 G/l, CRP > 7,0 mg/l) не се установява значима разлика при групите с ранната ултразвукова оценка. Не са взети предвид в статистическия анализ микробиологичните показатели за инфекция при бременната, поради недостатъчния брой пациентки с актуални резултати от влагалищните секрети (под 20%). Единствената зависимост, която се открива с показателите за майчино-фетална инфекция е между СПОМ (> 18 часа) и абнормна късна ТФЕ – мозъчна атрофия като функция на ПВЛ и хидроцефалия като следствие от тежки ИВК.

Аntenatalна КСП е проведена при 77,5% от пациентите без ранни УЗ-изменения и при 66,7% от тези с абнормна ТФЕ до 36 г.с., без тази разлика да има сигнификантна статистическа значимост по отношение ранните неврологични увреждания.

При пациентите, включени в проучването, се установява значима корелация на раждането по нормален път със сигнификантните ИВК (ИВК III степен, РНІ) и ПВЛ, докато при тези без изменения в ранната ТФЕ и с минимални ИВК преобладаващият метод на родоразрешение е оперативният. Това потвърждава данните на други автори, че Цезаровото сечение е протективен фактор по отношение ИВК и вероятно ПВЛ при екстремно и много недоносени новородени.

Част от показателите за тежка интрапартална асфиксия: АПГАР < 3, рН < 7,0, ВЕ > (-12) не са прогностични показатели за сигнификантните неврологични увреждания в неонаталния период. Факторите, показващи значима корелация с патологията в група 2, са повишен кръвен лактат преди 24-ти час (>10 mmol/l), както и необходимост от интубация в родилна зала.

Данните от проучването потвърждават, че стойностите на CRIB II-score > 11 са сигнификантно свързани със следните неврологични усложнения в неонаталния период: значими ИВК, ПВЛ, церебрална атрофия на термин. Това определя CRIB II score като значим показател не само за оценка риска от смърт, но и за сигнификантни ранни и късни неонатални ултразвукови усложнения.

4. Оценка влиянието на ранната неонатална заболяемост

Резултатите от **табл. 7** показват, че разликата между **група 1** и **група 2** е статистически значима по три от разглежданите в таблицата показатели – **апаратна вентилация, белодробен кръвоизлив и персистиращ артериален канал (ПАК)**:

Таблица 7. Сравнителен анализ на пациентите от група 1 и група 2 по механична вентилация, белодробен кръвоизлив, ПАК и температурна нестабилност

Показатели	Група 1 (норма)		Група 2		P
	n	%	n	%	
Апаратна вентилация					0,002
nCPAP	75	52,8	16	26,7	0,001
IPPV	63	44,4	41	68,3	0,002
HFOV	4	2,8	3	5,0	0,435
Белодробен кръвоизлив	21	14,8	18	30,0	0,018
ПАК	19	13,4	16	26,7	0,027
Температурна нестабилност	31	21,8	16	26,7	0,470

* nCPAP – назална апаратна вентилация с продължително позитивно налягане; IPPV – апаратна вентилация с интермитентно положително налягане в дихателните пътища; HFOV – високочестотна апаратна вентилация с осцилации; ПАК – персистиращ артериален канал

- В група 1 по-често е провеждана неинвазивната апаратна вентилация (nCPAP).
- В група 2 са по-високи процентите на конвенционалната апаратна вентилация (IPPV), белодробен кръвоизлив и ПАК.
- По отношение температурната нестабилност (хипотермия / фебрилитет) разликата между изследваните групи е статистически незначима.

Съществува сигнификантна зависимост между принадлежността към **група 3** и **група 4**, и необходимостта от **апаратна вентилация (табл. 8)**. Зависимостта се изразява в:

- Статистически значимо по-висока честота на необходимост от конвенционална и/или високочестотна апаратна (IPPV / HFOV) вентилация при пациентите от група 3.
- Статистически значимо по-висок относителен дял на проведена неинвазивната (nCPAP) при пациентите от група 4.

Таблица 8. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по механична вентилация

Показатели	Група 3		Група 4 (норма)		P
	n	%	n	%	
Апаратна вентилация					<0,001
nCPAP	6	21,4	54	58,7	0,001
IPPV	19	67,9	37	40,2	0,010
HFOV	3	10,7	1	1,1	0,014

* nCPAP – назална апаратна вентилация с продължително позитивно налягане; IPPV – апаратна вентилация с интермитентно положително налягане в дихателните пътища; HFOV – високочестотна апаратна вентилация с осцилации

В изследваната група тежкият РДС, корелиращ с необходимостта от провеждане на по-агресивна апаратна вентилация (IPPV, HFOV), се среща по-често при пациентите със сигнификантни ИВК и ПВЛ, както и при тези с късни УЗ-нарушения. Това потвърждава данните от литературата, а именно, че тежкият РДС и по-агресивните режими на обдишване са ключови фактори за възникването на ранни и късни неонатални неврологични усложнения. Наличието на ПАК и белодробен кръвоизлив също са сигнификантно свързани с ранни неврологични увреждания (преди 36 г.с.), както е описано и в проучванията на други автори.

5. Оценка влиянието на късната неонатална заболеваемост

Анализът на зависимостта между **ПВЛ** и показателите **bronхо-пулмонална дисплазия (БПД), некротизиращ ентероколит (НЕК) и късен сепсис** показва, че:

- БПД се среща сигнификантно по-често при пациентите с ПВЛ (dWMI) спрямо тези без ПВЛ ($p < 0.05$). Не се открива подобна зависимост по отношение cPVL.
- По отношение НЕК и късен сепсис разликата между групите е статистически незначима.

Проведеният сравнителен анализ на пациентите от **група 1** и **група 2** по показателите **ретинопатия на недоносеното (ROP), късно начало на самостоятелно хранене с биберон и отклонения в слуховия скрининг** показва наличие на разлика с гранична сигнификантност ($p < 0.1$) между тях, единствено при първия показател. По-висока честота на ретинопатията се установява при недоносените от група 2 (**табл. 9**).

Таблица 9. Сравнителен анализ на пациентите от група 1 и група 2 по ретинопатия на недоносеното, късно начало на самостоятелно хранене с биберон и отклонения в слуховия скрининг

Показатели	Група 1 (норма)		Група 2		P
	n	%	n	%	
ROP	42	29,6	26	44,1	0,052
Късно начало на самостоятелно хранене с биберон (≥ 37 г.с.)	36	25,5	19	33,9	0,291
Отклонения в слухов скрининг	23	16,8	13	22,8	0,320

*ROP – ретинопатия на недоносеното

Регресионният анализ по отношение корелацията между **ROP** и **ПВЛ / ИВК** показва, че значимите ИВК увеличават риска за възникване на ROP около 3,8 пъти. Не се установява подобна зависимост между ПВЛ и ROP (**табл. 10**).

Таблица 10. Отношение на рисковете и 95% ДИ на IVH и PVL като фактори за възникване на ROP

Показател	Сравнение	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
IVH	III степен, РНІ / липсва или I-II степен	3,785	1,611	8,890	0,002
PVL	dWMI, cPVL / липсва	1,120	0,539	2,327	0,761

*IVH – интравентрикуларни хеморагии; PVL – перивентрикуларна левкомаляция

Проведеният сравнителен анализ на пациентите от **група 3** и **група 4** по показателите **ROP**, **късно начало на самостоятелно хранене с биберон**, **отклонения в слуховия скрининг**, **БПД**, **НЕК** и **късен сепсис** установи (**табл. 11**):

- Сигнификантна разлика между тях по показателите БПД, ROP, късно начало на самостоятелно хранене с биберон, отклонения в слуховия скрининг, със значимо по-високи относителни дялове при пациентите в група 3.
- Липса на статистически достоверна разлика по отношение НЕК и късен сепсис между група 3 и група 4.

Таблица 11. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по ретинопатия на недоносеното, късно начало на самостоятелно хранене с биберон и отклонения в слуховия скрининг

Показатели	Група 3		Група 4 (норма)		P
	n	%	n	%	
ROP	17	60,7	16	17,4	<0,001
Късно начало на самостоятелно хранене с биберон (≥ 37 г.с.)	15	57,7	19	20,9	0,001
Отклонения в слуховия скрининг	9	34,6	13	14,3	0,043
БПД	27	96,4	34	37,0	<0,001
НЕК	2	7,1	3	3,3	0,331
Късен сепсис	0	0,0	6	6,5	0,334

*ROP – ретинопатия на недоносеното; БПД – бронхо-пулмонална дисплазия; НЕК – некротизиращ ентероколит

Проведеният бинарен логистичен регресионен анализ по отношение зависимостите между **мозъчната атрофия** и **късната неонатална заболеваемост** установи, че:

- Наличието на атрофия увеличава риска за развитие на **ROP** около 7,3 пъти, като е в сила и обратното (**табл. 12**).

Таблица 12. Отношение на рисковете и 95% ДИ на мозъчна атрофия като фактор за възникване на ROP

Показател	Сравнение	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
Мозъчна атрофия	Да / не	7,341	2,895	18,615	<0,001

- Наличието на атрофия увеличава риска за възникване на **отклонения на слуховия скрининг** при изписването около 3,2 пъти (**табл. 13**).

Таблица 13. Отношение на рисковете и 95% ДИ на атрофията като фактор за възникване на отклонения на слуховия скрининг при изписването

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
Мозъчна атрофия	Да / не	3,176	1,170	8,624	0,023

- Атрофията увеличава риска за **късно установяване на самостоятелно хранене с биберон** (≥ 37 г.с.) около 5,2 пъти (**табл. 14**).

Таблица 14. Отношение на рисковете и 95% ДИ на атрофията като фактор за възникване на хранене изцяло с биберон ≥ 37 г.с.

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
Мозъчна атрофия	Да / не	5,167	2,043	13,069	0,001

При проведеното проучване се установява значима корелация между dWMI и БПД, което съвпада с данните от останалите проучвания. Не се установява зависимост между ПВЛ и късен сепсис / НЕК, което може да се обясни с изключително ниската честота на последните (микробиологично доказан сепсис, НЕК II и III стадий по Bell, съответно по 4,4%) в изследваната кохорта. Аналогично на установената корелация между dWMI и БПД, такава се открива и при пациентите с церебрална атрофия.

В проведеното проучване ретинопатията, отклоненията в слуховия скрининг, късното начало на самостоятелно хранене с биберон показват значима корелация с мозъчната атрофия и хидроцефалия на термин, подобно на описаните в литературата. Рисковите фактори и за възникване на ретинопатия и неврологични заболявания са сходни, което обяснява по-висока честота на паралелното им развитие. При пациентите със сигнификантни ИВК се наблюдава очакваната зависимост с ROP.

6. Оценка влиянието на медикаментозната терапия при новороденото

В хода на проведеното проучване е направен анализ на два потенциално невропротективни медикамента – Кафеин цитрат и Еритропоетин при стандартното им за Клиниката приложение. Кафеин цитрат се прилага непосредствено след раждането при недоносени новородени на апаратна вентилация в насищаща доза 20 мг/кг през първи ден и поддържаща доза 5 мг/кг/дн до 34 г.с. венозно или перорално. Еритропоетин се прилага при анемия на недоносеното по протокол (2 пъти седмично по 750-1000 Е/кг/седмично субкутанно), като за „лечение“ се приема приложение над 14 дни. Като потенциален рисков фактор за развитие на ПВЛ и мозъчна атрофия е анализиран ефектът от постнаталното приложение на кортикостероиди за лечение на БПД.

Проведеният сравнителен анализ на пациентите от **група 1** и **група 2** по отношение късно започване / липса на *терапия с Кафеин цитрат* показва, че разликата между двете групи по този показател е статистически незначима ($p = 0.602$).

Липсва зависимост между **ПВЛ** и *лечението с Еритропоетин* ($p = 0.760$).

По отношение корелацията между **ПВЛ** и *постнатално лечение с кортикостероиди (КС)*, се установи следното ($p = 0.041$):

- При пациентите **без ПВЛ** статистически достоверно по-голям относителен процент не са провеждали КС-терапия.
- При недоносените с **dWMI** сигнификантно най-нисък относителен дял имат пациентите без постнатална КС-терапия, спрямо тези с един или повече курса, чиито относителни дялове не се различават статистически помежду си.
- При новородените с **cPVL** няма статистическа разлика по отношение КС-терапия (липса, един или повече курса).

По отношение зависимостта на късните УЗ-нарушения от медикаментозната терапия при новороденото (късно започване / липса на *терапия с Кафеин цитрат, постнатално лечение с КС и лечение с Еритропоетин*) се установява, че разликата между двете групи (**група 3** и **група 4**) по първите два показателя е сигнификантна, а по третия статистически незначима (*табл. 15*):

Таблица 15. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по късно започване на Кафеин цитрат (след 6-ия час), постнатално лечение с КС и лечение с Еритропоетин

Показател	Група 3		Група 4 (норма)		P
	n	%	n	%	
Късно започване / Липса на терапия с Кафеин цитрат	3	10,7	33	35,9	0,010
Постнатално лечение с КС					<0,001
Няма	7	25,0	67	72,8	<0,001
1 курс	12	42,9	18	19,6	0,013
2 или повече курса	9	32,1	7	7,6	<0,001
Лечение с Еритропоетин					1,000
Има	14	50,0	44	47,8	
Няма или лечение под 14 дни	14	50,0	48	52,2	

* КС – кортикостероиди

- Късното започване/липсата на терапия с Кафеин цитрат и липсата на постнатално лечение с КС са с по-голям относителен дял при пациентите от група 4.
- По-голям процент от пациентите в група 3 са провеждали постнатално лечение с кортикостероиди (един и повече курса).

При лечението с Еритропоетин, в описания режим, не се установява невропротективен ефект, както по отношение ранните, така и спрямо късните мозъчни увреждания. Не се открива зависимост между приложението на Кафеин цитрат и групите, разпределени на база ранни ултразвукови критерии. Обратно на очакваното, липсата на терапия с Кафеин цитрат е със сигнификантно по-висока честота в групата без отклонения на термин. Обяснението е свързано с по-високите средни стойности на гестационна възраст и тегло в посочената група, както и липсата на респираторен дистрес, налагащ апаратна вентилация (съответно и приложение на Кафеин цитрат) при същите пациенти. Невропротективните ефектите на двата медикамента вероятно са зависими от началото на приложение, дозов режим, етап на неврологично развитие на недоносеното (г.с.) и продължителността на експозиция. Резултатите свързани с еритропоетиновата терапия, вероятно са негативни, защото дозата и времевите интервали на приложение се различават от описаните в литературата, като потенциално невропротективни режими (високи дози, ранно постнатално приложение).

Не се открива специфична корелация по отношение лечението с един или повече курса КС и мозъчните увреждания. Доказа се, че КС-терапия при БПД (стандартно за отделението е начало на КС-терапия минимум след 4-седмична постнатална възраст) е сигнификантно свързана с dWMI и мозъчна атрофия на термин. Това показва, че се налага преосмисляне на провежданата КС-терапия в НИО, съобразно неврологично развитие на недоносеното (г.с.), а именно, по-ранно начало на приложение (14-ти постнатален ден) и продължителност на експозиция (до 32 г.с. постконцепционна възраст), оценка на кумулативна доза (анте- и постнатални КС, стандартен или кратък курс на приложение).

7. Оценка влиянието на параклиничните показатели при новороденото

По отношение изследваните параклинични показатели, група 1 и група 2 се различават сигнификантно само по pCO_2 и хипернатриемия (табл. 16):

Таблица 16. Сравнителен анализ на пациентите от група 1 и група 2 по изследваните параклинични показатели при новороденото

Показатели	Група 1 (норма)		Група 2		P
	n	%	n	%	
pCO_2 (mmHg)					0,001
< 30	54	38,0	23	38,3	0,968
30 – 65	76	53,5	20	33,3	0,009
>65	12	8,5	17	28,3	<0,001
Кръвна захар (mmol/l)					0,154
< 1,1	8	5,6	0	0,0	
1,1 – 10	118	83,1	51	85,0	
>10	16	11,3	9	15,0	
Хипернатриемия (> 150 mmol/l)	2	1,4	6	10,0	0,009
Хипопротеинемия (< 40 g/l)	46	32,4	24	40,0	0,333
Левкопения, левкоцитоза (< 8 и > 30 G/l)	55	38,7	29	48,3	0,215
Повишен CRP (> 10 mg/l)	32	22,5	15	25,0	0,718
Микробиология (положителна)	39	27,5	19	31,7	0,610

* pCO_2 – парциално налягане на въглеродния диоксид в кръвта; CRP – С-реактивен протеин

- При пациентите от група 1 със статистически значимо по-голям относителен дял се установяват нива на pCO_2 30 - 65 mmHg.
- При пациентите от група 2 със статистически значимо по-голям относителен дял се установява хиперкапния ($pCO_2 > 65$ mmHg) и хипернатриемия ($Na^+ > 150$ mmol/l).
- По показателите кръвна захар, хипопротеинемия, левкопения / левкоцитоза, повишен CRP и положителна микробиология, разликата между двете групи е статистически незначима.

Резултатите от табл. 17 показват, че по отношение на изследваните параклинични показатели, група 3 и група 4 се различават сигнификантно само по отклоненията в белия кръвен ред, със статистически значимо по-голям относителен

дъл при пациентите от група 3. По показателите повишен CRP и положителна микробиология разликата между двете групи е статистически незначима.

Таблица 17. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по изследваните параклинични показатели при новороденото

Показатели	Група 3		Група 4 (норма)		P
	n	%	n	%	
Левкопения, левкоцитоза (< 8 и > 30 G/l)	19	67,9	32	34,8	0,002
Повишен CRP (> 10 mg/l)	6	21,4	21	22,8	1,000
Микробиология (положителна)	6	21,4	26	28,3	0,627

* CRP – C-реактивен протеин

Не се установява връзка между показателите за ранна неонатална инфекция (Leu, CRP, положителна микробиология) и УЗ-отклонения в първия етап на проучването. Единствената корелация, която се открива е между левкопения / левкоцитоза (при раждането) и патологията, характерна за група 3 (мозъчна атрофия / хидроцефалия на термин).

Тежката хипо-/хипергликемия и хипопротеинемията не са рискови фактори за неврологични увреждания в проведеното проучването. Хипернатриемията (> 150 mmol/l) показва значима корелация с ИВК и ПВЛ, както е описано от други авторски колективи. Подобна зависимост се установява и за хиперкапнията (> 65 mmHg), но не и за хипокапнията. Последното, вероятно, се дължи на несигнификантния брой новородени с тежка хипокапния в изследваната група.

8. Оценка влиянието на IL-6

При проведеното проучване IL-6 се изследва при постъпване на новороденото в НИО (0 - 6-ти постнатален час) с рутинните кръвни проби от артериална или венозна кръв.

Сравнителният анализ на пациентите от **група 1** и **група 2** по отношение потенциална корелация на IL-6 с ранни ултразвукови промени показва, че:

- При стойности на IL-6 >7.0 pg/ml няма статистически достоверна разлика между двете групи (p = 0.188). Аналогични са заключенията за стойностите на IL-6 > 100.0 pg/ml (p = 1.000).
- Различие с гранична сигнификантност (p = 0.069) има само при комбинация от повишен IL-6 с необходимост от провеждане на конвенционална или високочестотна апаратна вентилация (IPPV / HFOV). Новородените с тази комбинация имат значимо по-висок относителен дял в група 2.
- Не се установява статистически достоверна разлика между средните стойности на IL-6, както при сравняване на група 1 и група 2 (p = 0.393), така и по отношение отделните показатели - ИВК и ПВЛ (p = 0.677).
- Проведеният статистически анализ не установи сигнификантна зависимост между IL-6 и показателите **ИВК** и **ПВЛ** (*табл. 18, табл. 19*).

Таблица 18. Анализ на зависимостта между IL-6 > 7,0 pg/ml и показателите IVH и PVL

Показатели	IL-6 ≤ 7.0		IL-6 > 7.0		P
	n	%	n	%	
IVH					0,761
Липсва	15	62,5	33	55,0	
I-II степен	8	33,3	21	35,0	
III степен, PNI	1	4,2	6	10,0	
PVL					0,539
Липсва	21	87,5	47	78,3	
dWMI, cPVL	3	12,5	13	21,7	

*IVH – интравентрикуларна хеморагия; PVL – перивентрикуларна левкомалация

Таблица 19. Анализ на зависимостта между IL-6 > 100,0 pg/ml и показателите IVH и PVL

Показатели	IL-6 ≤ 100		IL-6 > 100		P
	n	%	n	%	
IVH I-II степен	19	35,2	10	33,3	0,861
IVH III степен, PNI	4	7,4	3	10,0	0,681
dWMI, cPVL	11	20,4	5	16,7	0,778

**IVH – интравентрикуларна хеморагия; PNI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт; dWMI – дифузно увреждане на бялото мозъчно вещество (PVL I степен); cPVL – кистична перивентрикуларна левкомалация*

При пациентите от **група 3** и **група 4**, анализът доведе до подобни резултати на тези, описани при ранните ултразвукови групи:

- При стойности на IL-6 > 7.0 pg/ml няма статистически достоверна разлика между двете групи (p = 1.000). Аналогични са заключенията и за стойностите на IL-6 > 100.0 pg/ml (p = 0.773).
- Не се установява наличие на статистически достоверна разлика между средните стойности на IL-6 при сравнението на група 3 и група 4 (p = 0.964).
- Проведеният статистически анализ не установи сигнификантна зависимост между IL-6 (> 7,0; > 100,0) и мозъчната атрофия (p = 0.493; p = 0.520).

Не се открива корелация между патологията, характерна за група 2 (sIVH, dWMI, PVL) и група 3 (мозъчна атрофия, хидроцефалия на термин) и завишените нива на IL-6 над 7,0 pg/ml (нормална стойност на показателя под тази граница), нито с тези над 100,0 pg/ml (описана в проучванията на други автори). Единствено комбинацията от завишени стойности на IL-6 и провеждане на апаратна вентилация (IPPV/HFOV) показва корелация с патологията, характерна за група 2. Това е може да се дължи на факта, че апаратната вентилация активира възпалителен отговор и е самостоятелен рисков фактор за възникването на сигнификантни ИВК и ПВЛ.

9. Корелация на IL-6 с други показатели

Целта на анализа по отношение зависимостта на IL-6 от други фактори е да се предвидят причините за фалшиво положителни или отрицателни резултати на IL-6. Това би повлияло оценката на корелацията между IL-6 и неврологични увреждания при недоносеното, което е една от основните задачи на проучването.

Сравнителният анализ на средните стойности на IL-6 по *гестационни седмици* не показва сигнификантна разлика ($p > 0,05$).

Не се установява значима разлика по показателите *гестационна възраст, тегло при раждане и CRIB II score* при пациентите с нормален и повишен IL-6 (*табл. 20*).

Таблица 20. Сравнителен анализ на пациентите с нормален и повишен IL-6 по показателите гестационна възраст, тегло при раждане и CRIB II score

Показател	IL-6 ≤ 7.0			IL-6 > 7.0			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Гестационна възраст (г.с.)	24	28,33	1,69	60	28,20	1,65	0,786
Тегло при раждане (грама)	24	1140,63	258,68	60	1175,00	336,20	0,654
CRIB II score	24	7,71	2,37	60	7,58	2,90	0,852

*CRIB II score – клиничен индекс за риск при новородени

Статистически достоверни и с гранична сигнификантност разлики се наблюдават по показателите *положителна микробиология и необходимост от апаратна вентилация*. И двата показателя се установяват с по-висока честота при новородените с повишен IL-6 (*табл. 21*).

Не са изследвани насочено праговите стойности на IL-6 по отношение всеки един показател в *табл. 21*, което също би могло да има отношение към корелационните зависимости на IL-6 с другите показатели.

Таблица 21. Сравнителен анализ на пациентите с нормален и повишен IL-6 по някои от основните изследвани категорични показатели

Показатели	IL-6 ≤ 7.0		IL-6 > 7.0		P
	n	%	n	%	
CRP > 10 mg/l	4	16,7	19	31,7	0,188
Положителна микробиология	5	20,8	27	45,0	0,048
Левкопения и левкоцитоза (<8 и >30 G/l)	8	33,3	27	45,0	0,463
(суб)фебрилитет / хипотермия	7	29,2	13	21,7	0,572
Апаратна вентилация	10	41,7	39	65,0	0,085
КСП					0,781
Завършена	19	79,2	44	73,3	
Незавършена, липсваща	5	20,8	16	26,7	
СПОМ > 18h	1	16,7	4	50,0	0,301
Прееклампсия	8	33,3	18	30,0	0,798
Пол					0,634
Мъжки	14	58,3	31	51,7	
Начин на раждане					0,201
Цезарово сечение	19	79,2	38	63,3	
Нормален път	5	20,8	22	36,7	
АПГАР 1' ≤ 3	0	0,0	4	6,7	0,321
pH ≤ 7,00	0	0,0	1	1,7	1,000
BE < (-12) mEq/l	1	4,2	9	15,0	0,268
Лактат ≥ 10 mmol/l	0	0,0	2	3,3	1,000
Белодробна хеморагия	5	20,8	10	16,7	0,754
ПАК	6	25,0	10	16,7	0,375
БПД	17	70,8	35	59,3	0,454
ROP	9	37,5	24	40,7	1,000
Отклонения в слухов скрининг	3	13,6	12	21,8	0,434
dWMI	2	8,3	7	11,7	0,651
cPVL	1	4,2	6	10,0	0,388
IVH I-II степен	8	33,3	21	35,0	0,883
IVH III степен, PHI	1	4,2	6	10,0	0,388
Мозъчна атрофия	4	17,4	7	11,9	0,493

*CRP – С-реактивен протеин; КСП – кортикостероидна профилактика; СПОМ – спонтанно пукнат околоплоден мехур; ПАК – персистиращ артериален канал; БПД – бронхо-пулмонална дисплазия; ROP – ретинопатия на недоносеното; dWMI – дифузно увреждане на бялото мозъчно вещество; cPVL – кистична перивентрикуларна левкомаляция; IVH – интравентрикуларни хеморагии; PHI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт

10. Анализ на ултразвуковите отклонения

Съществува статистически значима зависимост между принадлежността към двойките групи 1, 2 (ранни ТФЕ) и 3, 4 (ТФЕ на термин), (*табл. 22*). Не се открива зависимост между ПВЛ и ИВК (*табл. 23*).

Таблица 22. Анализ на зависимостта на групи 3 и 4 от групи 1 и 2 ($p < 0,001$)

Групи	Честота	Група 3 (абнормна)	Група 4 (норма)
Група 1 (норма)	n	12	92
	%	42,9	100,0
Група 2 (абнормна)	n	16	0
	%	57,1	0,0

Таблица 23. Зависимост между PVL и IVH

Показатели	Честота	PVL		
		Липсва	dWMI	cPVL
IVH				
Липсва	n	85	10	4
	%	52,5 ^a	35,7 ^a	33,3 ^a
Лека степен (I-II)	n	57	14	6
	%	35,2 ^a	50,0 ^a	50,0 ^a
Значим (III степен, PNI)	n	20	4	2
	%	12,3 ^a	14,3 ^a	16,7 ^a

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** dWMI – дифузно увреждане на бялото мозъчно вещество; cPVL – кистична перивентрикуларна левкомалация; IVH – интравентрикуларни хеморагии; PNI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт

Проведеният статистически анализ на зависимостта между **ИВК** и показателите **RI_{АСА}**, и **мозъчна атрофия**, показва следното (*табл. 24*):

- Сигнификантна разлика между трите категории на **ИВК** (липса, леки степени, значими) има само по отношение мозъчната атрофия.
- Относителната честота на мозъчната атрофия се увеличава значимо и пропорционално с повишение степента на ИВК.

Таблица 24. Зависимост между IVH и показателите RI_{ACA} и мозъчна атрофия

Показатели	Честота	IVH		
		Липсва	Лека степен (I-II)	Значим (III, PNI)
RI_{ACA}				
< 0,65	n	8	7	5
	%	11,4 ^a	12,3 ^a	26,3 ^a
0,65 – 0,85	n	49	38	13
	%	70,0 ^a	66,7 ^a	68,4 ^a
>0,85	n	13	12	1
	%	18,6 ^a	21,1 ^a	5,3 ^a
Мозъчна атрофия	n	5	16	7
	%	7,0 ^a	38,1 ^b	100,0 ^c

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** IVH – интравентрикуларни хеморагии; RI_{ACA} – резистивен индекс на a. cerebri anterior

Значимите **ИВК** увеличават риска за възникване на хидроцефалия около 8 пъти (**табл. 25**), а наличието на **ПВЛ** - за възникване на мозъчна атрофия около 4 пъти. По отношение мозъчната атрофия ИВК не се явяват сигнификантен фактор (**табл. 26**).

Таблица 25. Отношение на рисковете и 95% ДИ на sIVH като фактор за възникване на хидроцефалия

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
IVH	III, PNI / липсва или лека степен	8,019	3,159	20,357	<0,001

*IVH – интравентрикуларни хеморагии; PNI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт

Таблица 26. Отношение на рисковете и 95% ДИ на sIVH и PVL като фактори за възникване на мозъчна атрофия

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
IVH	III степен, PNI / липсва или лека степен	1,735	0,591	5,091	0,316
PVL	dWMI, cPVL / липсва	3,993	1,657	9,622	0,002

*IVH – интравентрикуларни хеморагии; PNI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт; PVL – перивентрикуларна левкомаляция; dWMI – дифузни увреждания на бялото мозъчно вещество; cPVL – кистична перивентрикуларна левкомаляция

Проведе се анализ на ултразвуковите *показатели за мозъчна атрофия* (АНW, СС, SCD, IHF, TOD) като зависими от **ИВК** и **ПВЛ** по отделно. След статистическата обработка се установи следното:

- Както ИВК, така и ПВЛ са сигнификантни рискови фактори за възникване на дилатиран преден рог на латералните вентрикули (**АНW** $\geq 0,3$ cm), (*табл. 27*).

Таблица 27. Отношение на рисковете и 95% ДИ на sIVH и PVL като фактори за възникване на АНW TEA $\geq 0,3$ cm

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
IVH	III степен, PNI / липсва или лека степен	4,587	1,941	10,838	0,001	4,618	1,927	11,069	0,001
PVL	dWMI, cPVL / липсва	2,491	1,205	5,148	0,014	2,512	1,184	5,330	0,016

*IVH – интравентрикуларни хеморагии; PNI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт; PVL – перивентрикуларна левкомалация; dWMI – дифузни увреждания на бялото мозъчно вещество; cPVL – кистична перивентрикуларна левкомалация

- **ИВК** увеличава риска за възникване на дилатиран преден рог на латералните вентрикули с около 4,6 пъти, а **ПВЛ** – около 2,5 пъти.
- **ПВЛ** е статистически достоверен рисков фактор за възникване на разширени ВЛП. Наличието на ПВЛ увеличава риска за последното 2,6 пъти (*табл. 28*).

Таблица 28.1 Отношение на рисковете и 95% ДИ на PVL като фактор за възникване на разширени ВЛП

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
PVL	dWMI, cPVL / липсва	2,553	1,226	5,319	0,012

*PVL – перивентрикуларна левкомалация; dWMI – дифузни увреждания на бялото мозъчно вещество; cPVL – кистична перивентрикуларна левкомалация

- ПВЛ е статистически значим рисков фактор за изтъняване на корпус калозум на термин ($CC\ TEA \leq 0,15$ см). Наличието на ПВЛ увеличава риска за последното 3,3 пъти (*табл. 29*).

Таблица 29. Отношение на рисковете и 95% ДИ на PVL като фактор за възникване на $CC\ TEA \leq 0,15$

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
PVL	dWMI, cPVL / липсва	3,311	1,247	8,794	0,016

**PVL – перивентрикуларна левкомалация; dWMI – дифузни увреждания на бялото мозъчно вещество; cPVL – кистична перивентрикуларна левкомалация*

- Няма статистически достоверна зависимост между ПВЛ / ИВК и дилатацията на окципиталния рог ($TOD \geq 2,4$ см), ($p > 0,05$).

При проведеното проучване не се наблюдава корелация между ИВК и ПВЛ, описано с честота около 5% от други автори. Потвърдени са зависимостите между сигнификантните ИВК и хидроцефалия и е оценен рискът за възникване на последната. Не се открива корелация между ранните УЗ-отклонения и резистивния индекс (RI_{ACA}). Доказа се, че ПВЛ е водещ рисков фактор за възникване на мозъчна атрофия, както и на повечето ѝ детерминанти (разширени ВЛП, преден вентрикулен рог, изтъняване на корпус калозум).

11. Оценка на риска за ранни и късни ултразвукови усложнения

11.1 Първи етап (1-ви ден - 36 г.с.): оценка на риска за възникване на сигнификантни ИВК (sIVH, ИВК III степен и РНІ) и ПВЛ (dWMI, cPVL)

За да се установят факторите, влияещи върху възникването на сигнификантни ИВК и ПВЛ, и оцени тяхното количествено въздействие се приложи статистическа обработка чрез множествен бинарен логистичен регресионен анализ. Като потенциални фактори са анализирани следните показатели:

- ✓ **Перинатални:** гестационна възраст, пол, тегло и обиколка на глава при раждане, ИУХ, двуплодна (триплодна) бременност, IVF-бременност, Leu и CRP на майката, СПОМ > 18 часа, наличие на завършена КСП, патология на бременността, начин на раждане, предлежание (седалищно), АПГАР скор, рН, BE, Lactate при новороденото, необходимост от интубация в РЗ, CRIB II score
- ✓ **Ранна заболяемост:** белодробна хеморагия, ПАК, температурна нестабилност, тежест на респираторен дистрес на база режим на проведената апаратна вентилация
- ✓ **Лечение при новороденото:** късно начало (липса) на терапия с Кафеин цитрат
- ✓ **Лабораторни показатели при новороденото (до 72-ри час):** общ белтък, кръвна захар, pCO₂, Na⁺, Leu, CRP, IL-6, положителна микробиология
- ✓ **Допълнителни ултразвукови показатели:** RI_{АСА}

В индивидуален план прилагането на бинарната логистична регресия показва следните резултати (*табл. 30*):

- Сигнификантно свързани с риска за възникване на патологията, характерна за **група 2**, са 11 показатели, от които 10 са рискови фактори и само един (теглото при раждане) – протективен.
- С най-голямо рисково влияние е обиколката на главата (ОГ) при раждане. Новородените с $ОГ \leq 28,5$ см имат около 6 пъти по-висок риск да развият усложненията, характерни за група 2, спрямо тези с $ОГ > 28,5$ см.
- Увеличението на теглото при раждане (единственият протективен фактор) с 10 грама намалява риска за разглежданата патология с около 2%.

След отчитане *комбинираното влияние* на изследваните показатели и елиминиране замъгляващите фактори, във финалния вариант на уравнението влизат 5 от изследваните показатели – обиколка на главата при раждане, вагинален начин на раждане, CRIB II score, ПАК и апаратна вентилация. На *табл. 30* се вижда, че:

- Всички признаци запазват рисковото си влияние и статистическа достоверност.

Таблица 30. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели, като фактори за възникване на патологията от група 2

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Обиколка на главата (см)	≤ 28,5 / > 28,5	5,978	2,248	15,899	<0,001	3,056	1,030	9,061	0,044
Начин на раждане	По нормален път / Цезарово сечение	2,489	1,293	4,792	0,006	2,822	1,355	5,877	0,006
CRIB II score	≥ 5 / < 5	5,360	2,159	13,307	<0,001	2,782	1,005	7,703	0,049
ПАК	Да / Не	2,354	1,113	4,978	0,025	2,081	0,883	4,900	0,094
Апаратна вентилация (IPPV/HFOV)	Да / Не	3,078	1,591	5,958	0,001	2,065	0,992	4,298	0,053
Na ⁺	≥ 146,5 / < 146,5	3,696	1,872	7,296	<0,001				
Интубация в РЗ	Да / Не	3,486	1,701	7,144	0,001				
Гестационна възраст (г.с.)	≤ 28,5 / > 28,5	3,264	1,700	6,265	<0,001				
АПГАР 1-ва мин	≤ 4 / > 4	2,647	1,330	5,270	0,006				
Белодробен кръвоизлив	Да / Не	2,469	1,201	5,077	0,014				
Тегло при раждане	Увеличение с 10 грама	0,984	0,974	0,994	0,002				

* CRIB II score – клиничен индекс за оценка на риска; ПАК – персистиращ артериален канал; IPPV – апаратна вентилация с интермитентно положително налягане; HFOV – високочестотна осцилаторна апаратна вентилация; Na⁺ - кръвен натрий; РЗ – родилна зала

- Граничната сигнификантност ($p < 0.1$) на последните два показателя се дължи, по всяка вероятност, на повишените изисквания към размера на групите при комбинирана оценка на влиянието на множество фактори.
- С най-голямо рисково влияние остава факторът обиколката на главата при раждане $\leq 28,5$ см. Новородените с ОГ $\leq 28,5$ см имат 3 пъти по-голям риск за развитие на сигнификантни ИВК и ПВЛ.
- Пациентите, родени по нормален път имат 2,8 пъти по-голям риск за развитие на сигнификантни ИВК и ПВЛ.
- Новородените с CRIB II score ≥ 5 имат 2,8 пъти по-голям риск за развитие на сигнификантни ИВК и ПВЛ.
- Новородените с необходимост от провеждане на апаратна вентилация в режим IPPV / HFOV имат 2,1 пъти по-голям риск за развитие на сигнификантни ИВК и ПВЛ.

Като фактори за възникване на ПВЛ допълнително са тествани показателите: БПД, късен сепсис, НЕК, постнатално приложение на кортикостероиди, късно начало или липса на терапия с Кафеин цитрат, лечение с Еритропоетин.

В *табл. 31* са включени само показателите, показващи сигнификантен риск - БПД и постнатално приложение на кортикостероиди. И двата показателя са рискови фактори за възникване на ПВЛ.

Таблица 31. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели, като фактори за възникване на PVL

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
БПД	Да / Не	3,510	1,521	8,100	0,003	3,510	1,521	8,100	0,003
КС - постнатално	Да / Не	2,380	1,167	4,855	0,017				

* БПД – бронхо-пулмонална дисплазия; КС - кортикостероиди

При отчитане *комбинираното влияние* на селектираните показатели и елиминирани замъгляващите фактори, във финалния вариант на уравнението влиза само БПД. Рисковото му влияние за възникване на ПВЛ е около 3,5 пъти.

11.2 Втори етап (36-40 г.с.): оценка на риска за възникване на мозъчна атрофия и хидроцефалия

Бинарният логистичен регресионен анализ цели да се установят факторите свързани с атрофия / хидроцефалия на термин, както и да се оцени тяхното количествено въздействие. За контроли служат пациентите от група 4. Като потенциални фактори са анализирани следните показатели:

- ✓ **Перинатални:** гестационна възраст, пол, тегло и ОГ при раждането, ИУХ, многоплодна бременност, IVF-бременност, Leu и CRP при майката, СПОМ > 18 часа, завършена КСП, патология на бременността, начин на раждане, предлежание (седалищно), APGAR, рН, ВЕ, Lactate, необходимост от интубация в РЗ, CRIB II score
- ✓ **Ранна неонатална заболяемост:** белодробна хеморагия, ПАК, температурна нестабилност, тежест на респираторен дистрес на база необходимостта от апаратна вентилация
- ✓ **Лечение при новороденото:** късно начало или липса на терапия с Кафеин цитрат, КС-терапия, приложение на Еритропоетин
- ✓ **Лабораторни показатели при новороденото (< 72-ри час):** общ белтък, кръвна захар, рСО₂, Na⁺, Leu, CRP, IL-6, положителна микробиология
- ✓ **Допълнителни ултразвукови показатели:** IVH I-II степен, IVH III степен, РНІ, dWMI, cPVL, RI_{АСА}

В индивидуален план прилагането на бинарната логистична регресия дава следните резултати (*табл. 32*):

- Сигнификантно свързани с риска за възникване на атрофия / хидроцефалия на термин, са 12 от изследваните показатели като само два - теглото при раждане и общ белтък в кръвта на новороденото имат протективно влияние, а останалите 10 – рисково.

За да се отчете *комбинираното влияние* на изследваните признаци и елиминират замъгляващите фактори, първите се поставят съвместно в регресионното уравнение. Във финалния вариант на уравнението остават три от показателите – бронхо-пулмонална дисплазия, АПГАР скор и теглото при раждане. На *табл. 32* се вижда, че:

- Трите признака запазват първоначалната си посока на влияние и статистическа достоверност (вторият показател е с гранична сигнификантност ($p < 0.1$), но това по всяка вероятност се дължи на повишените изисквания към размера на групите при оценка на комбинираното влияние).

Таблица 32. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели, като фактори за възникване на патологията характерна за група 3

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
БПД	Да / Не	46,059	5,987	354,338	<0,001	10,251	1,140	92,187	0,038
АПГАР на I-ва минута	$\leq 6 / > 6$	20,769	2,706	159,417	0,004	7,557	0,864	66,119	0,068
Тегло при раждане	Увеличение с 10 грама	0,937	0,912	0,963	<0,001	0,963	0,936	0,990	0,008
Гестационна възраст (г.с.)	$\leq 27,5 / > 27,5$	13,929	5,135	37,784	<0,001				
CRIB II score	$\geq 8 / < 8$	13,200	4,714	36,963	<0,001				
Обиколка на главата (см.)	$\leq 27,5 / > 27,5$	12,963	3,645	46,096	<0,001				
ROP	Да / Не	7,341	2,895	18,615	<0,001				
Na ⁺ (mmol/l)	$\geq 144,5 / < 144,5$	3,910	1,607	9,516	0,003				
Кръвна захар (mmol/l)	$\geq 6,95 / < 6,95$	3,901	1,605	9,481	0,003				
Белодробен кръвоизлив	Да / Не	3,704	1,386	9,895	0,009				
CRP на майката (mg/L)	$\geq 16,5 / < 16,5$	3,173	1,288	7,820	0,012				
Общ белтък (g/l)	Увеличение с 1 g/l	0,908	0,841	0,980	0,014				

*БПД – бронхо-пулмонална дисплазия; CRIB II score – клиничен индекс за риск при новородени; ROP – ретинопатия на недоносеното; Na⁺ - кръвен натрий; CRP – С-реактивен протеин

- БПД увеличава риска за възникване на мозъчна атрофия / хидроцефалия на термин 10,2 пъти.
- АПГАР скор на първа минута под 6 увеличава риска за възникване на мозъчна атрофия / хидроцефалия на термин 7,6 пъти.
- Увеличението на теглото при раждане с 10 грама намалява риска за възникване мозъчна атрофия / хидроцефалия с около 4%.

12. Болничен престой

Сравнителният анализ на болничния престой за пациентите от **група А** и **група В**, общо за цялата извадка и по групи показва, че средната му продължителност е сигнификантно по-голяма при новородените от група А, спрямо тази при новородените от група В (*табл. 33*). Най-висока средна продължителност на болничен престой показват пациентите в група 3, следвани от тази в група 2, а най-ниската – в група 4.

Таблица 33. Сравнителен анализ на болничния престой в групи А и В, общо за цялата извадка и по групи 1, 2, 3, 4

Група	Група А (24 ⁰⁷ - 27 ⁶⁷ Г.с.)			Група В (28 ⁰⁷ - 31 ⁶⁷ Г.с.)			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Общо	62	83,11	28,40	139	51,96	16,70	<0,001
1	34	79,29	25,01	108	50,04	15,91	<0,001
2	28	87,75	31,90	31	58,68	17,86	<0,001
3	20	101,55	29,73	8	74,50	24,64	0,032
4	14	70,43	14,37	78	47,06	15,57	<0,001

Средната продължителност на болничния престой на пациентите от **група 2** е статистически значимо по-голяма от тази на пациентите от **група 1** (*табл. 34*).

Аналогични за резултатите за пациентите от късната абнормна ултразвукова група (**група 3**) - средна продължителност на болничен престой е статистически значимо по-голяма от тази на новородените от **група 4** (*табл. 35*).

Таблица 34. Сравнителен анализ на пациентите от група 1 и група 2 по болничен престой

Показател	Група 1 (норма)			Група 2 (абнормна)			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Болничен престой	142	57,04	22,26	59	72,47	29,21	<0,001

Таблица 35. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по болничен престой

Показател	Група 3 (абнормна)			Група 4 (норма)			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Болничен престой	28	93,82	30,56	92	50,62	17,49	<0,001

При проведеното проучване се установява среден болничен престой 83,1 дни в групата под 28 г.с., спрямо 51,9 дни в групата с гестационна възраст 28 - 32 г.с. По отношение придружаващата неврологична патология се установява, че с най-дълъг болничен престой са пациентите с мозъчна атрофия / хидроцефалия – 93,8 дни, следвани от тези със сигнификантни ИВК и ПВЛ – 72,4 дни. Двете групи, приети за норма по отношение ранни и късни ултразвукови находки, са с 57,0 и 50,6 дни среден болничен престой съответно. Резултатите в проучването не се различават от тези, описани в литературата.

13. Късна прогноза

Сравнителният анализ на пациентите от **група А** и **група В** по изследваните показатели от **късното проследяване** показва, че (**табл. 36**):

- Двете групи се различават статистически достоверно по два от показателите - детска церебрална парализа (ДЦП) и актуално тегло (към момента на проследяване, сравнено с растежните криви за коригираната възраст).
- При новородените от група А значимо по-висока е честота на ДЦП и постнатална хипотрофия (на 18-24 месеца коригирана възраст).
- Пациентите от група В статистически значимо са без данни за ДЦП и постнатална хипотрофия на 18-24 месечна коригирана възраст.
- По останалите показатели (зрителни, слухови и речеви дефицити) разликата между разглежданите групи е статистически незначима.

Таблица 26. Сравнителен анализ на пациентите от група А и група В по изследваните показатели от късното проследяване

Показатели	Група А (24 ^{0/7} - 27 ^{6/7})		Група В (28 ^{0/7} - 31 ^{6/7})		P
	n	%	n	%	
Детска церебрална парализа					0,003
Няма	29	78,4	91	95,8	0,002
Лека степен / GMFCS 1-2	6	16,2	2	2,1	0,002
Тежка / GMFCS ≥ 3	2	5,4	2	2,1	0,322
Зрителни нарушения					0,383
Няма	31	83,8	85	89,5	
Леки рефрактерни нарушения	6	16,2	10	10,5	
Слухови отклонения					0,280
Няма	36	97,3	95	100,0	
Леко понижен слух	1	2,7	0	0,0	
Експресивна реч					0,423
Норма	33	89,2	81	85,3	
Леко изоставане	3	8,1	13	13,7	
Не говори	1	2,7	1	1,1	
Постнатална хипотрофия (на 18-24 месеца)					0,001
Няма	24	64,9	86	90,5	<0,001
< 15 %	5	13,5	1	1,1	0,002
< 3 %	8	21,6	8	8,4	0,038

* GMFCS – система за класификация на нарушенията в групата моторика при ДЦП

При пациентите от **група 1** и **група 2** сравнителният анализ по отношение изследваните показатели от късното проследяване показва, че (*табл. 37*):

- Статистически достоверни разлики има само по отношение ДЦП.
- Децата без церебрална парализа имат значимо по-голям относителен дял в група 1, докато тези с лека и тежка степен ДЦП (всички степени по GMFCS) – в група 2.
- По останалите показатели – зрителни, слухови и речеви нарушения, както и данни за постнатална хипотрофия, разликата между разглежданите групи е статистически незначима.

Таблица 37. Сравнителен анализ на пациентите от група 1 и група 2 по изследваните показатели от късното проследяване

Показатели	Група 1 (нормална)		Група 2 (sIVH, PVL)		P
	n	%	n	%	
Детска церебрална парализа					0,001
Няма	99	96,1	21	72,4	<0,001
Лека степен / GMFCS 1-2	3	2,9	5	17,2	0,004
Тежка / GMFCS ≥ 3	1	1,0	3	10,3	0,010
Зрителни нарушения					0,118
Няма	93	90,3	23	79,3	
Леки	10	9,7	6	20,7	
Слухови отклонения					1,000
Няма	102	99,0	29	100,0	
Леко понижен слух	1	1,0	0	0,0	
Експресивна реч					0,143
Норма	87	84,5	27	93,1	
Леко забавяне	15	14,6	1	3,4	
Не говори	1	1,0	1	3,4	
Постнатална хипотрофия (на 18-24 месеца)					0,234
Няма	87	84,5	23	79,3	
< 15 %	3	2,9	3	10,3	
< 3 %	13	12,6	3	10,3	

* GMFCS – система за класификация на нарушенията в грубата моторика при ДЦП

Резултатите от **табл. 38** показват, че **ПВЛ** е значим фактор за възникване на ДЦП. Наличието на ПВЛ увеличава риска от възникване на ДЦП около 24 пъти.

Таблица 38. Отношение на рисковете и 95% ДИ на IVH и PVL като фактори за възникване на ДЦП

Показател	Сравнение	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
IVH	III степен, PNI / липсва или лека степен	2,511	0,245	25,716	0,438
PVL	dWMI, cPVL / липсва	24,429	2,376	251,136	0,007

*IVH – интравентрикуларни хеморагии; PNI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт; PVL – перивентрикуларна левкомалация; dWMI – дифузно увреждане на бялото мозъчно вещество; cPVL – кистична перивентрикуларна левкомалация

Показателите ИВК и ПВЛ не са сигнификантни фактори за възникване на зрителни и речеви нарушения ($p > 0.05$). Наличните данни (само едно дете със слухови нарушения при късното проследяване) не позволяват да се определи с необходимата статистическа достоверност дали показатели ИВК и ПВЛ са фактори за възникване на такива нарушения.

Сравнителният анализ на пациентите от **група 3** и **група 4** по изследваните показатели от късното проследяване показва, че (**табл. 39**):

- Статистически достоверно различие има само по отношение ДЦП.
- Децата без церебрална парализа имат значимо по-голям относителен дял в група 4, докато тези с лека и тежка степен ДЦП – в група 3.
- По останалите показатели – зрителни, слухови и речеви нарушения, както и данни за постнатална хипотрофия, разликата между разглежданите групи е статистически незначима.

С гранична сигнификантност ($p < 0.1$) може да се твърди, че мозъчната атрофия е рисков фактор за възникване на речеви и зрителни нарушения, увеличаваща риска за възникването им около 3,5 пъти (**табл. 40**).

Таблица 39. Сравнителен анализ на пациентите от група 3 и група 4 по изследваните показатели, свързани с късните последици

Показатели	Група 3 (абнормна)		Група 4 (норма)		P
	n	%	n	%	
Детска церебрална парализа					<0,001
Няма	11	68,8	69	100,0	<0,001
Лека степен / GMFCS 1-2	3	18,8	0	0,0	<0,001
Тежка / GMFCS ≥ 3	2	12,5	0	0,0	0,003
Зрителни нарушения					0,088
Няма	12	75,0	63	91,3	
Леки	4	25,0	6	8,7	
Слухови отклонения					0,188
Няма	15	93,8	69	100,0	
Леко понижен слух	1	6,3	0	0,0	
Експресивна реч					0,088
Норма	11	68,8	61	88,4	
Леко забавяне	4	25,0	7	10,1	
Не говори	1	6,3	1	1,4	
Постнатална хипотрофия (на 18-24 месеца)					0,346
Норма	13	81,3	62	89,9	
< 15 %	0	0,0	2	2,9	
< 3 %	3	18,8	5	7,2	

* GMFCS – система за класификация на нарушенията в грубата моторика при ДЦП

Таблица 40. Отношение на рисковете и 95% ДИ на мозъчна атрофия като фактор за възникване на зрителни и речеви нарушения

Показател	Сравнение	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
Зрителни нарушения	Да / Не	3,500	0,856	14,303	0,081
Речеви нарушения	Да / Не	3,466	0,955	12,574	0,059

Направи се анализ на потенциална зависимост между показатели от късното проследяване и ултразвуков скор на термин (**CUS score**). Резултатите показват, че:

- Статистически достоверна зависимост има с два от показателите - детска церебрална парализа ($p < 0.001$) и зрителни нарушения (с гранична сигнификантност, $p < 0.1$), (**табл. 41**).

Таблица 41. Зависимост между ултразвуков скор и изследваните показатели от късното проследяване

Показатели	Честота	CUS score		
		Нисък риск	Висок риск	Много висок риск
Детска церебрална парализа				0,001
Няма	n	103	15	2
	%	95,4 ^a	75,0 ^b	50,0 ^b
Лека / GMFCS 1-2	n	3	4	1
	%	2,8 ^a	20,0 ^b	25,0 ^b
Тежка / GMFCS ≥ 3	n	2	1	1
	%	1,9 ^a	5,0 ^{ac}	25,0 ^{bc}
Зрителни нарушения				0,068
Няма	n	98	15	3
	%	90,7	75,0	75,0
Леки рефрактерни нарушения	n	10	5	1
	%	9,3	25,0	25,0
Слухови отклонения				1,000
Няма	n	107	20	4
	%	99,1	100,0	100,0
Леко понижен слух	n	1	0	0
	%	0,9	0,0	0,0
Експресивна реч				0,383
Норма	n	92	18	4
	%	85,2	90,0	100,0
Леко забавяне	n	15	1	0
	%	13,9	5,0	0,0
Не говори	n	1	1	0
	%	0,9	5,0	0,0

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** GMFCS – система за класификация на нарушенията в грубата моторика при ДЦП

- Децата **без церебрална парализа** имат значимо по-голям относителен дял в групата с нисък риск на база CUS score, спрямо тези с висок и много висок риск.
- При децата с **лека степен на ДЦП (GMFCS 1-2)** със статистически достоверно по-високи проценти са тези, оценени с висок и много висок риск по CUS score.

- При децата с **тежка степен на ДЦП (GMFCS \geq 3)** се установява сигнификантна корелация с много висок риск според CUS score на термин.
- Децата **без зрителни нарушения** са с по-висок процент в групата на нисък риск, спрямо тези в групите с висок и много висок риск по CUS score. Респективно при децата **със зрителни нарушения** с по-големи относителни дялове са попадналите в групите с висок и много висок риск според CUS score.
- По останалите показатели – слухови и речеви нарушения, разликата между разглежданите групи спрямо CUS score е статистически незначима.

При проведеното проучване се потвърди връзката на екстремната недоносеност с повишена честота и степен ДЦП: честотата на ДЦП в групата < 28 г.с. е 21,8%, спрямо 4,2% в групата с гестационна възраст 28-31 г.с.

Уврежданията, характерни за група 2 (sIVH, PVL), също показват сигнификантна корелация с честотата на ДЦП: 27,5% в група 2 спрямо 3,9% в групата с минимални ранни УЗ-отклонения. При субгрупов анализ се установява, че ПВЛ, а не ИВК, е водещ рисков фактор за ДЦП при пациентите, включени в проучването. Наличието на ПВЛ увеличава риска от церебрална парализа 24 пъти.

С най-категорична стойност са резултатите при късната УЗ-диагностика (група 3, атрофия / хидроцефалия на термин) по отношение връзката между тях и ДЦП: 31,3% честота на ДЦП в абнормната група, спрямо 0% в групата с нормална ТФЕ на термин. Мозъчната атрофия повишава риска от речеви и зрителни нарушения 3,5 пъти.

Нито една от групите (по гестационна възраст и по патологични УЗ-резултати) не показва корелация със слухови нарушения в детството.

В изследваната група пациенти се установява зависимост между постнаталната хипотрофия и гестационна възраст при раждането под 28 г.с.

Модифицираният показател за ултразвукова оценка на термин (CUS score), по отношение риска от неблагоприятна късна прогноза, показва корелация с ДЦП и зрителни нарушения в детска възраст. Честотата и тежестта на ДЦП се повишават пропорционално на степента на риск, оценена по CUS score на термин. С гранична сигнификантност е корелацията между по-високо ниво на CUS score и зрителни (рефрактерни) нарушения в детска възраст.

V. ИЗВОДИ

На база проведеното проучване и статистическата обработка на получените резултати могат да се направят следните изводи:

1. Рисковите фактори за ранни неврологични увреждания – сигнификантни мозъчни хеморагии (sIVH) и увреждания на бялото мозъчно вещество (dWMI / sPVL), са следните:

- ✓ **Перинатални показатели:** гестационна възраст < 28^{4/7} г.с., обиколка на главата при раждане < 28,5 см, вагинално раждане, АПГАР на 1 минута < 4, необходимост от интубация в родилна зала, CRIB II score > 5.
- ✓ **Ранна неонатална заболеваемост:** персистиращ артериален канал, белодробна хеморагия, тежък респираторен дистрес, изискващ по-агресивни режими на апаратна вентилация (IPPV / HFOV).
- ✓ **Късна неонатална заболеваемост:** бронхо-пулмонална дисплазия.
- ✓ **Медикаментозна терапия при новороденото:** постнатално приложение на кортикостероиди.
- ✓ **Параклинични показатели при новороденото (до 72-ри час):** хипернатриемия (> 150 mmol/l), хиперкапния (pCO₂ > 65 mmHg).

2. Рисковите фактори за неврологични усложнения на термин – мозъчна атрофия и постхеморагична вентрикулна дилатация, са следните:

- ✓ **Перинатални показатели:** гестационна възраст ≤ 27^{4/7} г.с., обиколка на главата при раждане ≤ 27,5 см, АПГАР на 1-ва минута ≤ 6, спонтанно пукнат околоплоден мехур > 18ч, CRP при майката > 16,5 mg/l, CRIB II score ≥ 8.
- ✓ **Ранна неонатална заболеваемост:** белодробна хеморагия, тежък респираторен дистрес, налагащ провеждане на апаратна вентилация в режим IPPV / HFOV.
- ✓ **Късна неонатална заболеваемост:** бронхо-пулмонална дисплазия.
- ✓ **Медикаментозна терапия при новороденото:** постнатално приложение на кортикостероиди.

- ✓ **Параклинични показатели при новороденото** (до 72-ри час): левкопения / левкоцитоза ($\text{Leu} < 8 / > 30 \text{ G/l}$), хипернатриемия ($> 144,5 \text{ mmol/l}$), хипергликемия $> 6,95 \text{ mmol/l}$.
- ✓ **Ултразвукови показатели:** сигнификантните интравентрикуларните хеморагии (sIVH) и уврежданията на бялото мозъчно вещество (dWMI, cPVL). Сигнификантните ИВК увеличават риска за възникване на хидроцефалия 8 пъти. Перивентрикуларната левкомалация (ПВЛ) е рисков фактор за увеличени размери на преден рог на латералните вентрикули (АНW), външни ликворни пространства (увеличени SCD и IHF) и изтъняване на корпус калозум. ПВЛ увеличава риска за възникване на мозъчна атрофия 4 пъти.

3. Оценка влиянието на ранните ултразвукови усложнения (ИВК, ПВЛ) и отклоненията, установени на термин (мозъчна атрофия, хидроцефалия), върху:

3.1. Продължителност на болничен престой

Средният болничен престой на пациентите с **абнормна ранна** трансфонтанелна ехография (ТФЕ) - IVH III степен, PNI, dWMI, cPVL, е статистически значимо по-дълъг от този на пациентите от с **нормална ранна ТФЕ**.

Аналогични са изводите по отношение средният болничен престой при пациентите от с данни за **мозъчна атрофия или хидроцефалия** сравнен с този на пациентите с **нормална ТФЕ на термин**.

3.2. Дългосрочната прогноза (на 18-24 месеца)

Детската церебрална парализа (ДЦП) показва значима корелация с екстремната недоносеност при раждане ($24^{0/7} - 27^{6/7}$ г.с.). Сигнификантините ИВК (sIVH), ПВЛ (dWMI, cPVL), мозъчна атрофия и хидроцефалия са рискови фактори за възникване на ДЦП (всички степени по GMFCS). Ултразвуков скор - II ниво (изчислен на термин) показва значима корелация с ДЦП (всички степени по GMFCS), а III ниво с 4-5 степен ДЦП по GMFCS.

Мозъчната атрофия е рисков фактор за възникване на **зрителни нарушения**. Ултразвуков скор (CUS score) II / III ниво би могъл да служи като показател за оценка на риска от възникване на зрителни нарушения в детството. Сигнификантините ИВК

(sIVH) и ПВЛ (dWMI, cPVL) не са рискови фактори за възникване на рефрактерни зрителни нарушения.

Не могат да бъдат оценени рисковите фактори за възникване на **слухови нарушения** при изследваната група, поради незначителната им честота при късното проследяване в настоящата извадка.

Мозъчната атрофия, установена на термин е рисков фактор за възникване **нарушения в експресивната реч**.

Постнаталната хипотрофия (в детството) показва значима корелация с екстремната недоносеност при раждане ($24^{0/7}$ - $27^{6/7}$ г.с.).

4. Корелационни зависимости на IL-6 с:

4.1. Ранни и късни ултразвукови промени

Не се открива статистически достоверна зависимост между повишените стойности на IL-6 (> 7 pg/ml, > 100 pg/ml) с ранните (sIVH, dWMI, c PVL) и късни (мозъчна атрофия, хидроцефалия) ултразвукови увреждания.

Повишените нива на IL-6, само в комбинация с проведена конвенционална или високочестотна апаратна вентилация (IPPV / HFOV) могат да се използват като прогностичен показател по отношение сигнификантните ранни ултразвукови отклонения.

4.2. Клинични и параклинични показатели

Повишените нива на IL-6 са прогностичен показател за тежък респираторен дистрес и необходимост от провеждане на апаратна вентилация в режим IPPV / HFOV.

Установява се сигнификантна корелация между повишените стойности на IL-6 и положителна микробиология при новороденото. Необходимо е допълнително проучване на праговите стойности на IL-6 като показател за ранен неонатален сепсис.

Повишените нива на IL-6 не показват корелация с други, изследвани показатели за ранна неонатална инфекция (повишен CRP, левкоцитоза / левкопения), както и с перинаталните показатели, персистиращ артериален канал и късната неонатална заболяемост (бронхо-пулмонална дисплазия, ретинопатия на недоносеното).

Пациентите от група А ($24^{0/7}$ - $27^{6/7}$ г.с.) и група В ($28^{0/7}$ - $31^{6/7}$ г.с.) не се различават статистически по средни стойности на IL-6.

VI. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България е проведена комплексна оценка на зависимостите между неонаталните неврологични увреждания при недоносени, ПЛ-6 и някои дългосрочни последици в детска възраст (18-24 месеца) – детска церебрална парализа, зрителни, слухови, речеви нарушения и изоставане в растежа.
2. Установена е степента на риск на отделните показатели, определящи вероятността за ранни и късни неонатални неврологични увреждания, свързани с недоносеността.
3. Оценена е връзката между ранните неврологични увреждания при недоносени (интравентрикуларни кръвоизливи и перивентрикуларна левкомалация) и мозъчната атрофия на термин.
4. Въведен е ултразвуков скор (изчислен в 40 г.с.) за оценка на риска от някои дългосрочни последици, свързани с недоносеността (детска церебрална парализа, зрителни нарушения).
5. Анализирани са възможностите на резистивния индекс (RI_{ACA}) при недоносени новородени, като прогностичен показател за възникване на интравентрикуларни хеморагии.
6. Проведен е анализ на корелационните зависимости на ПЛ-6 с перинатални, ранни и късни неонатални показатели.

Приноси с потвърдителен характер

1. Направена е разширена оценка на рисковите фактори за ранни и късни неонатални неврологични увреждания, свързани с недоносеността.
2. Установена е високата прогностична стойност на ПЛ-6 по отношение ранен неонатален сепсис и тежко протичащ респираторен дистрес след раждането (с необходимост от апаратна вентилация в режим IPPV / HFOV).

Научно – приложни приноси

1. Предложена е формула за оценка на риска от сигнификантни интравентрикуларни кръвоизливи и перивентрикуларна левкомалация, на база най-значимите рискови фактори за възникването им, установени при настоящето проучване.
2. Предложена е формула за оценка на риска по отношение мозъчна атрофия на термин, на база най-значимите рискови фактори за възникването й, установени при настоящето проучване.

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

1. **Димитрова, В.** и съавт. IL-6 - перинатален биомаркер за неврологични увреждания при недоносени деца?; IL-6 - perinatal biomarker predicting neurological injuries in premature infants? / V. Dimitrova, P. Radulova, S. Hitrova, T. Pramatarova, L. Vakrilova, B. Slancheva, S. Mihailova, N. Ivanov. // Akush. i ginekol., 60, 2021, N 3, ISSN 0324-0959, с. 27-35, 1 tabl., 7 fig., Sum. Bulg., Engl. 20 ref.
2. **Димитрова, В.** и съавт. Корелация между перинаталните биомаркери за възпаление (IL-6) и невросонографските отклонения при недоносени новородени. Correlation between perinatal biomarkers of inflammation (IL-6) and cranial ultrasound abnormalities in preterm infants / V. Dimitrova, P. Radulova, S. Hitrova, T. Pramatarova, L. Vakrilova, B. Slancheva. // Pediatria, 61, 2021, N 3, ISSN 0479-7876, с. 24-28, 1 tabl., 9 fig., Sum. Engl. 20 ref.
3. Radulova P, Vakrilova L, Hitrova-Nikolova S, **Dimitrova V.** Lung ultrasound in premature infants as an early predictor of bronchopulmonary dysplasia. J Clin Ultrasound. 2022 Nov;50(9):1322-1327. doi: 10.1002/jcu.23207.
4. **В. Димитрова**, П. Радулова, Ст. Хитрова, Т. Праматарова и съавт. Корелация на IL-6 със значими неврологични ултразвукови промени. Сборник резюмета, IV^{ти} национален конгрес по неонатология, Старосел, 08-10.10.2021.
5. **В. Димитрова**, Б. Слънчева, Т. Праматарова, Л. Вакрилова, П. Радулова, С. Хитрова и колектив. Оценка на риска от ранни и късни неврологични отклонения при недоносени новородени (под 31^{6/7} г.с.). Сборник резюмета, VIII^{ма} национална конференция по неонатология, Хисаря, 21-23.04.2023.
6. **В. Димитрова**. Невропротективни ефекти на Кафеин цитрат. VIII^{ма} национална конференция по неонатология, Хисаря, 21-23.04.2023.
7. **В. Димитрова**, П. Радулова, С. Хитрова, Т. Праматарова, Л. Вакрилова, Б. Слънчева. Неврологична прогноза при недоносени новородени (24^{0/7} – 31^{6/7} г.с.). Корелация с перинатални показатели. XL Национална акушерска конференция, Златни пясъци, 15-18.06.2023.

Участие в един проект “ГРАНТ-2020“, договор №145/24.06.2020г., финансиран от МУ-София по темата на дисертационния труд: „IL 6 – един прогностичен фактор за късни неврологични увреждания при недоносени новородени /26-32г.с/“.