



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.**

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ	7
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	9
1. Ефекти на недоносеността върху оцеляването и дългосрочната прогноза	9
2. Рискови фактори за мозъчни увреждания	10
3. Мозъчни увреждания при недоносени новородени	12
3.1. Ишемични увреждания на бялото мозъчно вещество.....	13
3.1.1. Патогенеза и рискови фактори	13
3.1.2. Диагноза и класификация.....	16
3.1.3. Прогноза	18
3.2. Интравентрикуларни и церебеларни хеморагии.....	19
3.2.1. Патогенеза и рискови фактори	20
3.2.2. Диагноза и класификация.....	23
3.2.3. Церебеларни хеморагии.....	24
3.2.4. Прогноза	26
4. Детска церебрална парализа (ДЦП).....	27
5. Трансфонтанелна ехография (ТФЕ) - асоциация с неврологични последици.....	29
6. Перинатални маркери за невронална увреда - значение на проинфламаторните цитокини. Интерлевкин 6 (IL-6).....	34
7. Потенциални невропротективни стратегии	36
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	46
IV. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ	47
1. Клиничен контингент и етапи на проучването	47
2. Изследователски методи.....	49
2.1. Клинични методи.....	49
2.2. Лабораторни методи.....	55
2.3. Статистическите методи за представяне и анализ на данните	61
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	62
1. Групи пациенти и етапи на проучването	62
2. Характеристика на изследвания контингент.....	67
3. Оценка влиянието на перинаталните показатели	74
4. Оценка влиянието на ранната неонатална заболеваемост.....	81
5. Оценка влиянието на късната неонатална заболеваемост.....	84

6.	Оценка влиянието на медикаментозната терапия при новороденото	89
7.	Оценка влиянието на параклиничните показатели при новороденото	95
8.	Оценка влиянието на ПЛ-6.....	99
9.	Корелация на ПЛ-6 с други показатели	104
10.	Анализ на ултразвуковите отклонения.....	109
11.	Оценка на риска за ранни и късни ултразвукови усложнения	114
12.	Болничен престой	120
13.	Късна прогноза	122
VI.	ИЗВОДИ	132
VII.	ПРИНОСИ.....	136
VIII.	КНИГОПИС	138
	ПРИЛОЖЕНИЯ	158

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
ВМ	Вентрикуломегалия
г.с.	Гестационна седмица
ДЦП	Детска церебрална парализа
ИВК	Интравентрикуларен кръвоизлив
ИУХ	Интраутеринна хипотрофия
КМБ	Кръвно-мозъчна бариера
КС	Кортикостероид(и)
КСП	Кортикостероидна профилактика
МКТ	Мозъчен кръвоток
НЕК	Некротизиращ ентероколит
НИО	Неонатално интензивно отделение
НПР	Нервнопсихическо развитие
ОГ	Обиколка на главата
ПАК	Персистиращ артериален канал
ПВЛ	Перивентрикуларна левкомалация
ППОМ	Преждевременно пукнат околоплоден мехур
ПХ	Парентерално хранене
РДС	Респираторен дистрес синдром
РЗ	Родилна зала
СЗО	Световна здравна организация
СПОМ	Спонтанно пукнат околоплоден мехур
ТФЕ	Трансфонтанелна ехография
УЗ	Ултразвуково изследване
ХЕ	Хиперехогенност
ХЦ	Хидроцефалия
ЦНС	Централна нервна система
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс

AHW	Напречен размер на преден рог, на латералните вентрикули
BDNF	Мозъчно-продуциран неутрофилен фактор
BE	Дефицит на бази/основи в кръвта
CC	Corpus callosum, Корпус калозум
CCNS	Committee of the Child Neurology Society
CH	Церебеларна хеморагия
CPAP/nCPAP	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
ELBW	Недоносени с екстремно ниско тегло при раждане
EOP	Енцефалопатия на недоносеното
FGF	Фибробластен растежен фактор
FiO ₂	Фракция на кислород в подаваната газова смес
GDNF	Глиално-продуциран неутрофилен фактор
GMFCS	Система за оценка на моторните функции при ДЦП
GR	Глюкокортикоиден рецептор
HELLP	Хемолiza, повишени трансаминази, нисък тромбоцитен брой
HFOV	Високочестотна осцилаторна вентилация
INF- γ	Интерферон γ
IGF-1	Инсулиноподобен растежен фактор - 1
IHF	Интерхемисферна бразда
IL-6	Интерлевкин - 6
iNO	Инхалаторен азотен оксид
IPPV	Апаратна вентилация с интермитентно положително налягане
IQ	Коефициент на интелигентност
IVH	Интравентрикуларен кръвоизлив
Leu	Левкоцити
LISA	Минимално инвазивно приложение на сърфактант

LOS	Късен сепсис
MAP	Средно налягане в дихателните пътища
MDI	Индекс на умствено развитите
MR	Минералкортикоиден рецептор
n=	Брой случаи
NaHCO ₃	Натриев бикарбонат
pCO ₂	Парциално налягане на въглеродния диоксид в кръвта
PDI	Индекс за психомоторно развитие
pH	Отрицателен десетичен log от концентрацията на H ⁺
PHI	Перивентрикуларен хеморагичен инфаркт
pO ₂	Парциално налягане на кислорода в кръвта
PPV	Положителна предиктивна стойност
PVL	Перивентрикуларна левкомалация
pWMI	Точковидно увреждане на бялото мозъчно вещество
RI	Резистивен индекс
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)
SNAPPE-II	Скала за оценка на риска при новородени
SpO ₂	Кислородна сатурация на кръвта
TCD	Надлъжен размер на церебелума
TEA	Термин-еквивалентна възраст
TNF- α	Тумор некрозис фактор - α
TOD	Таламо-окципитална дистанция на латералните вентрикули
VEGF	Васкуларно-ендотелиален растежен фактор
VI	Вентрикулен индекс по Levene
VLBW	Недоносени с много ниско тегло
V _T	Дихателен обем
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 последици 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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Ефекти на недоносеността върху оцеляването и дългосрочната прогноза

Честотата на недоносеността в световен мащаб по данни на Световната здравна организация (СЗО) е средно 9,6% (4-16%). Средната честота на недоносеността за Европа е 8,7%, за България – 12,22% [17], [91], [344]. Тя е водеща причина за детска (12%) и неонатална смъртност (35-70% в зависимост от критериите на здравната система и границата за жизнеспособност на плода) [23], [37].

В резултат на подобрените акушерски и неонатални грижи се отбелязва спад в перинаталната, неонаталната и постнеонаталната смъртност. Все повече екстремно недоносени оцеляват – от под 10% преди 50 години до над 90% при съвременното интензивно лечение [94], [240].

Подобрената преживяемост на екстремно недоносените е свързана с по-висока честота на тежките нарушения на централна нервна система (ЦНС) и сензорните функции. Тези увреждания могат да бъдат класифицирани в три групи: тежък когнитивен дефицит (с коефициент на интелигентност, IQ < 55), тежки моторни нарушения (по класификационна система на ДЦП за груба моторика, GMFCS \geq 3), слепота или значително намален слух / глухота [14], [228], [275], [299]. Около 14,7% от всички недоносени имат дългосрочни последици (3,6% невросензорни, 3,2% невро-моторни, 3,2% психо-моторни дефицити, 2,5% изоставане в речевото развитие, по <1% епилепсия, забавено прохождение, хидроцефалия) [59], [148]. Според едно от най-мощните проучвания (NICHD NRN, САЩ), обхващащо два етапа на изследване (2002-2004, 2006-2011) средната честота на оцелелите недоносени на 18-22 месечна възраст без тежки увреждания (IQ < 3 SD, ДЦП по GMFCS \geq 3, слепота, глухота) е съответно: 3,4% за 22 г.с., 17,9% за 23 г.с., 44,7% за 24 г.с., 61,1% за 25 г.с., 75,6% за 26 г.с. [173].

Спрямо здравната политика в някои държави се установява повишен процент оцелели екстремно недоносени без тежки увреждания на 36-месечна възраст – съответно 80,9% за 24 г.с. и 95,8% за 26 г.с. [224], [243], [330]. Въпреки това средната честота на ДЦП при екстремно недоносените остава в границите 6-15% без съществена динамика през последните 25 години [119].

2. Рискови фактори за мозъчни увреждания

Мозъкът на недоносеното новородено е с повишена чувствителност спрямо увреждащи фактори. През трети триместър сивото и бялото мозъчно вещество увеличават размера си 4-5 пъти [152]. Перинаталните мозъчни увреждания са с многофакторна генеза, с 3 водещи причини: недоносеност, хипоксия, инфекции [13], [202], [354].

Разработени са различни скали за оценка на риска при новородени след раждането - CRIB, CRIB II, SNAPPE-II. CRIB II score (клиничен индекс на риск при новородени) показва най-добри предиктивни възможности от трите скорови системи [6], [143]. CRIB II score е показател за оценка на риска от смърт и тежест на заболяемостта. При I (оценка 0-5) и II (оценка 6-10) ниво на CRIB II score се открива значително по-нисък риск за неблагоприятен изход при новороденото спрямо ниво III (оценка 11-15) и IV (оценка > 15) на показателя (съответно 0%, 4,8%, 68,3%, 100% за всяко от нивата). CRIB II (≥ 11) има по-висок прогностичен потенциал (чувствителност 94,9%, положителна предиктивна стойност, PPV 74%) спрямо гестационната възраст (≤ 28 г.с., PPV 66.1%) и теглото (≤ 1100 грама, PPV 57,4%) самостоятелно [132].

Предлагат се и динамични модели, предсказващи риск от смърт и неврологични последици при недоносените с гестационна възраст $22^{0/7} - 32^{0/7}$ г.с. и тегло 401-1000

грама, на базата на променливи, взети при раждането, на 7-ми и 28-ми ден, и 36 г.с. постнатална възраст [9], [239], [247]. За оценката на риска от неблагоприятна неврологична прогноза в съображение влизат следните показатели:

- ✓ Недоносеност (тегло, гестационна възраст), интраутеринна хипотрофия (ИУХ) < 10 %
- ✓ Пол, раса
- ✓ Нисък майчин социален статус, необразована майка
- ✓ Многоплодна бременност
- ✓ Липса на антенатална кортикостероидна профилактика (КСП) и токолиза
- ✓ Необходимост от антибиотично лечение на майката (преди раждането)
- ✓ Антепартална хеморагия - след 20 г.с.
- ✓ Артериална хипертония (пreeклампсия, еклампсия) при бременната
- ✓ Раждане извън III ниво болница, неонатален транспорт
- ✓ Начин на раждане – по нормален път, спешно родоразрешение с Цезарово сечение
- ✓ Нисък АПГАР-скор на 1-ва и 5-та минута
- ✓ Необходимост от ресусцитация в родилна зала - интубация, сърдечен масаж
- ✓ Сърфактант-терапия – брой приложени дози
- ✓ Необходимост от апаратна вентилация – неинвазивна (nCPAP), конвенционална (IPPV), високочестотна (HFOV), продължителност, фракция на подаван кислород (FiO₂)
- ✓ Постнатални инфекции – положителни микробиологични проби и микробиологично-негативни инфекции, антибиотична терапия (над 5 дни)
- ✓ Продължително парентерално хранене (ПХ)
- ✓ Некротизиращ ентероколит (НЕК) – доказан, II и III степен по Bell

- ✓ Персистиращ артериален канал (ПАК) – налагащ медикаментозно или хирургично лечение
- ✓ Бронхо-пулмонална дисплазия (БПД) – необходимост от кислород, nCPAP, IPPV, HFOV, постнатално кортикостероидно (КС) лечение
- ✓ Ултразвукови промени – интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК / IVH) – III степен, перивентрикуларен хеморагичен инфаркт (PHI = ИВК IV степен по класификацията на Papile), поренцефалия, перивентрикуларна левкомация (ПВЛ / PVL), постхеморагична вентрикулна дилатация (ВД), хидроцефалия (ХЦ)
- ✓ Отклонения в слуховия скрининг
- ✓ Ретинопатия на недоносеността (ROP) – степен, необходимост от лечение

3. Мозъчни увреждания при недоносени новородени

Известно е, че недоносеността се свързва с повишен риск от развитие на ДЦП, зрителни, слухови и когнитивни дефицити, епилепсия [346]. Честотата на тези нарушения се повишава стъпаловидно с понижаване гестационната възраст и теглото при раждане, но дори при късно недоносените (34-36 г.с.) има 7 пъти по-висок риск от мозъчни увреждания и изоставане в НПП спрямо доносените [2], [8], [24], [238]. Водеща причина за дългосрочните когнитивни нарушения и ДЦП са исхемичните уврежданията на бялото мозъчно вещество (WMI / PVL).

Сигнификантните интравентрикуларни кръвоизливи (sIVH) и кистичната перивентрикуларна левкомация (cPVL) се приемат за тежки ранни неврологични усложнения и показват значима корелация с нарушеното НПП в детството [157].

3.1. Ишемични увреждания на бялото мозъчно вещество

Перивентрикуларната левкомалация (ПВЛ / PVL / WMI) е най-честата форма на ишемично мозъчно увреждане при недоносените с типична двустранна находка [64]. През последните години намалява честотата на кистични форми на ПВЛ (сPVL, около 1%) за сметка на дифузните увреждания на бялото мозъчно вещество (dWMI, церебрална левкоенцефалопатия) [340].

В Световен мащаб честотата на уврежданията на бялото мозъчно вещество (WMI) е 19,8-34,1% (14,7% по ултразвукови данни и 32,8% по данни от ядрено-магнитен резонанс, ЯМР), като честотата на сPVL варира между 1 и 23%. Честотата на WMI нараства с понижаване на гестационната възраст, като под 32 г.с. възлиза на 27,4%, под 28 г.с. – на 39,6% (6,1% сPVL) [295], [301], и достига до 50% при недоносените с тегло под 1500 грама [176]. В Япония честотата на ишемичните WMI е най-ниска – около 2,7-3,3% [320].

3.1.1. Патогенеза и рискови фактори

Продължителната хипоксия-ишемия при недоносени новородени се свързва с тежка невронална загуба в областта на базалните ганглии и хипокамп, дифузна загуба на олигодендрцити в перивентрикуларното бяло мозъчно вещество, докато кората остава относително незасегната [75]. Недоносените са по-чувствителни към ишемични WMI поради три основни причини: особеностите на кръвотока в перивентрикуларното бяло мозъчно вещество, интраутеринни инфекции (синергично действие с ишемичните процеси) и незрелост на олигодендрцитите [11], [179].

В научната литература се описва наличието на гранични („вододелни“) зони между пенетриращите артерии като зони на анатомична чувствителност към церебрална

исхемия при недоносените (под 32 г.с.) [339]. Актуалните проучвания не подкрепят локалните особености на кръвоснабдяването като причина за WMI. Те отчитат наличието на популация незрели олигодендроцити (пре-олигодендроцити) с повишена чувствителност към хипоксия-исхемия, свободни кислородни радикали, цитокини и глутамат, като водещ фактор за развитието на ПВЛ при недоносените [64], [339].

Резултатите от проучванията са противоречиви по отношение връзката на системната хипотензия с WMI. Някои автори отчитат, че системното артериално налягане е слаб показател за нарушен церебрален кръвоток при недоносените. Като значим показател за церебрална хипоперфузия се приема пониженият кръвоток на *v. cava superior* (дори при нормално артериално налягане). Липсват категорични данни, че корекцията на хипотензията чрез обемно заместване или инотропна поддръжка подобрява неврологичната прогноза [218].

Хориоамнионитът усложнява около 25% от недоносените бременности и показва сигнификантна връзка с преждевременното раждане. Феталният плацентарен васкулит, високите нива проинфаматорни цитокини в амниотичната течност и във феталното кръвообращение показват значителна корелация с WMI. Тези данни водят до предположението, че проинфламаторните цитокини, освобождавани при интраутеринна инфекция играят водеща роля за отключване на преждевременна родова дейност и тригерират невроналната увреда при недоносените новородени [304].

Активираната микроглия продуцира потенциално токсични медиатори и цитокини, които водят до повишен пермеабилитет на кръвно-мозъчната бариера (КМБ), последвано от повишено навлизане на макрофаги и левкоцити в церебралната тъкан. Макрофагите и астроцитите отделят високи нива TNF- α , IL-6, IFN- γ . Потискането на микроглиалната активност от тетрациклинови антибиотици и екзогенното приложение на IL-10 понижава невронната загуба [140].

Перинаталните хипоксия и възпаление имат синергичен ефект върху невроналното развитие. Екзогенният внос или свръхекспресията на цитокини повишава хипоксичното и ексцитотоксично увреждане на бялото мозъчно вещество [129]. Инхибирането на проинфламаторните цитокини води до редуциране на исхемичната мозъчна увреда. Цитокините могат да индуцират клетъчната апоптоза, възпалителен отговор в съдовия ендотел, левкоцитна адхезия и инфилтрация в исхемичния мозък, локална астроглиоза и микроглиална активация с последващо освобождаване на азотен оксид, супероксид и други инфламаторни медиатори. Предполага се, че персистирането на ниски нива церебрални цитокини, в резултат от инфекция, травма или продължителна апаратна вентилация, води до понижена невронална възбудимост и увреждане на кортикалните неврони [327].

Повишените нива на проинфламаторни цитокини - интерлевкин 6 (IL-6) и тумор некрозис фактор- α (TNF- α) в кръв от пъпна връв или амниотична течност се свързват с отклонения в церебралните ултразвукови образи, характерни за WMI, както и с късни неврологични отклонения. Недоносените с WMI имат повишени нива на IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α в цереброспиналната течност и в лезии на бялото мозъчно вещество [58].

Нивата на извънклетъчен глутамат в сивото мозъчно вещество се повишават значително след тежка хипоксия-исхемия. Ефектът му върху сивото мозъчно вещество се определя спрямо разпространението на рецепторите за глутамат. В бялото мозъчно вещество липсват рецептори за глутамат. Експериментално е доказано, че експозицията на високи дози глутамат води до значителна загуба на незрели олигодендроцити [135].

Незрелите олигодендроцити са с повишена чувствителност към свободни кислородни радикали и продукти от липидна пероксидация. При някои състояния на бременността (пreekламписия) се генерират повече свободни кислородни радикали на фона на намалена антиоксидантна защита в незрялата церебрална тъкан [15], [184].

Фебрилитетът при майката се свързва с неблагоприятен неврологичен изход при новородени и задълбочава невроналната увреда след хипоксия-исхемия [161].

Тежката форма на БПД, се свързва с увеличаване честотата на ПВЛ, пропорционално на максималните прилагани FiO_2 и налягане при продължителна апаратна вентилация [159]. Продължителната апаратна вентилация над 14 дни (спрямо тази с продължителност под 7 дни) се асоциира с неонатални усложнения като ROP и WMI [96]. Установена е корелация между БПД, ROP и dWMI [266]. Късният неонатален сепсис е предпоставка за увреждания на бялото мозъчно вещество по типа на ПВЛ [172].

Метаанализ върху 186 проучвания оценява влиянието на 95 рискови фактора за развитието на WMI. Мозъчните хеморагии показват умерена асоциация с ПВЛ. Сигнификантна корелация с WMI показват хипокарбията, спонтанно пукнат околоплоден мехур (СПОМ) > 18ч, хориоамнионит, фетална редукция на многоплодна бременност, пренатално приложение на Индометацин, липса на КСП, перинатална асфиксия, апаратна вентилация (вид и продължителност), шок, ПАК с необходимост от хирургично лигиране, сепсис, НЕК, неонатални хирургични интервенции. Стремещът към минимално инвазивна апаратна вентилация намалява степента на асоциация между апаратната вентилация и WMI [48], [55].

3.1.2. Диагноза и класификация

Съвременната литература описва три форми на ПВЛ – класическа макрокистична форма (некроза с макроскопски кисти > 5 мм и дребнокистична с размер на кистите 2-3 мм, cPVL), некистична форма (с некроза и глиална скарификация, микрокистична с размер на кистите < 1 мм, pWMI) и дифузна астроглиоза без скарификация (dWMI), която може да бъде както самостоятелно диагностицирана, така и да съпътства кистичните форми [64]. Дифузната форма на WMI се открива с различна честота при

недоносени спрямо постнаталната възраст на ЯМР-диагностика: 21% през първа седмица, 53% през следващите няколко седмици, 79% на термин [341].

Ултразвуковият (УЗ) скрининг при недоносените е подходящ диагностичен метод за ранно откриване на рисковите новородени, както и серийното им проследяване. Актуално проучване установява, че при екстремно недоносени новородени в 15-20% от случаите малките кистични промени са бързопреходни и могат да бъдат пропуснати (изчезват преди 35 г.с.) [301]. Типична за ПВЛ е двустранната находка. Първоначално се наблюдава двустранна патологична перивентрикуларна хиперехогенност (ХЕ), последвана от оформяне на малки кисти след 14-21 дни. След третия месец не се визуализират кисти, появяват се признаци на мозъчна атрофия: постисхемична вентрикулна дилатация и разширени външни ликворни пространства (ВЛП) – разширена интерхемисферна бразда (ИHF) и увеличена сино-кортикална дистанция (SCD).

Според ултразвуковата находка се различават 4 степени на ПВЛ / WMI (De Vries et al.) [105]:

- ✓ I степен (dWMI) – нефизиологична (патологична) перивентрикуларна хиперехогенност, персистираща повече от 7 дни
- ✓ II степен – малки кисти непосредствено до латералния вентрикулен ръб
- ✓ III степен – разпространени фронто-парието-окципитални перивентрикуларни кисти
- ✓ IV степен – разпространени кисти в подкоровото бяло мозъчно вещество

Диагностиката на ПВЛ I степен (dWMI) е трудна поради възможна субективност при оценката на перивентрикуларната ХЕ. Подходящо е използването на ултразвукови апарати с висока резолюция (≥ 7.5 MHz, за предпочитане линейни ≥ 9 MHz) и последователност при оценката. Дифузните WMI често търпят динамика на промените от персистираща нефизиологична перивентрикуларна ХЕ към белези на атрофия на

бялото мозъчно вещество – лека ex vacuo вентрикуломегалия с неправилни очертания, разширяване на ВЛП и нарушен растеж и нагъване на мозъка [175], [311].

Златен стандарт в диагностиката на dWMI е Ядрено-магнитния резонанс (ЯМР) [13], [211]. С подобряване на сканиращите техники и резолюция на УЗ-апарати нарастват възможностите за прецизна диагноза на целия спектър WMI, включително dWMI [52].

3.1.3. Прогноза

Прогнозата на ПВЛ корелира с ултразвуковите промени. Трите форми на WMI имат различна късна неврологична прогноза: cPVL е свързана с ди- и квадриплегии, докато dWMI предимно с когнитивни и поведенчески отклонения [52]. При dWMI леко се повишава честотата на моторните дефицити, под 4% от случаите прогресират до ДЦП. Кистичните форми се свързват с повишен риск от спастична ДЦП (42,5-59% при ПВЛ II степен, 75-95% при ПВЛ III степен, >95% при ПВЛ IV степен), зрителни и слухови увреждания, когнитивен дефицит, епилепсия, микроцефалия [106], [157].

Прогнозата на перивентрикуларната ХЕ зависи от правилната диференциация между физиологичната и патологична ХЕ, както и продължителността на изява. При персистираща нефизиологична ХЕ над 14 дни се установява корелация с леките степени ДЦП, което не се потвърждава от всички автори [74], [175].

Двустранните парието-окципитални или фронто-парието-окципитални кисти корелират със спастична ди- и квадриплегия, когнитивен дефицит и централно нарушение на зрението. Фронталните кисти не показват повишен риск от спастична ДЦП, независимо от размера си. Не се открива значима разлика в късната прогноза при формите на WMI с изчезващи, спрямо случаите с продължително персистиращи кисти [301].

Множество проучвания показват връзката между мозъчната атрофия (като следствие от dWMI) при УЗ-проследяване с последващата микроцефалия, намалени мозъчни обеми на ЯМР и неблагоприятна късна неврологична прогноза [68], [142], [175], [259]. Проучване върху 4193 недоносени (под 27 г.с.) установява трикратно повишена честота на забавено НПП, ДЦП, когнитивен дефицит, поведенчески и емоционални проблеми, в групата с вентрикуломегалия (не постхеморагична) спрямо контролната група [265].

3.2. Интравентрикуларни и церебеларни хеморагии

Интравентрикуларните (ИВК / IVH) и церебеларните кръвоизливи (СН) са най-честите мозъчни хеморагии при недоносените. Интравентрикуларните кръвоизливи са сред водещите причини за неонатална смъртност и трайни неврологични увреждания в групата деца, родени преди 32 г.с. [274]. Мозъчното увреждане вследствие ИВК се дължи на предшестващият хипоксично-исхемичен инцидент, повишеното интракраниално налягане при масивна хеморагия, нарушена мозъчна перфузия, деструкция на герминативния матрикс (с образуване на кисти и дефицит на невронални прекурсори), увреждане на перивентрикуларното бяло мозъчно вещество и постхеморагична хидроцефалия [12].

Честотата на ИВК при недоносени под 32 г.с. е 3-25%, съответно 25-45% при недоносените с тегло под 1500 грама, като 10-15% от ИВК са тежки (III степен и IV степен / РНІ, 7,7% под 32 г.с., 16,2% под 28 г.с.) [162], [185], [212]. Приблизителната честота на едностранните паренхимни хеморагии (РНІ) варира между 3% и 15% [147]. При 0,5/1000 новородени се установява антенатално възникнал ИВК [47], [123]. Честотата на ИВК е обратнопропорционална на гестационната възраст. Въпреки

подобрените перинатални грижи не се наблюдава значително понижение в честотата на ИВК поради подобрената преживяемост на екстремно недоносени новородени [242].

Според популационно проучване във Франция ($n = 3495$ недоносени под 32 г.с.) честотата намалява от 24,9% за 2005г на 12,4% за 2010г, основно за сметка на ИВК I степен. Техните данни показват следното процентното съотношение на ИВК по степени (според класификацията на Papile et al.): I степен – 17,0%, II степен – 12,1%, III степен – 3,3%, IV степен – 3,8% [277].

3.2.1. Патогенеза и рискови фактори

Герминативният матрикс е най-добре развит между 20 и 25 г.с. След завършване миграцията на невроналните прекурсори герминативният матрикс прогресивно намалява по размер и изчезва към термин [111].

Интравентрикуларните кръвоизливи най-често възникват вследствие нарушения във венозната система. Паренхимните хеморагии настъпват в резултат на венозен инфаркт или реперфузия след исхемия. Водещият патогенетичен механизъм е нарушен мозъчен кръвоток (МКТ) със следните предразполагащи фактори [12], [222]:

- ✓ абнормно артериално налягане – артериална хипотония / хипертония, сепсис, дехидратация
- ✓ флукутации на церебралния кръвоток – хипоксия, хипокапния / хиперкапния, ацидоза, липса на синхронизация към апаратна вентилация, тежък респираторен дистрес синдром (РДС), персистиращ артериален канал (ПАК), бърза корекция на ацидозата с NaHCO_3 , продължителни аспирации / лаважи
- ✓ високо церебрално венозно налягане и стаза – протрахирано вагинално раждане, перинатална асфиксия, агресивна апаратна вентилация (с високи налягания)
- ✓ някои анатомични варианти и особености на церебралната съдова система

- ✓ несъвършена авторегулация на мозъчния кръвоток при недоносени новородени

Повечето ИВК възникват преди 72-ри постнатален час, като при 8,2% от леките ИВК (I и II степен) се наблюдава прогресия до тежки ИВК (III степен и РНІ) през първата седмица [223]. Като независим рисков фактор за задълбочаване на ИВК се приема майчината вагинална инфекция, а като протективен – по-високата гестационна възраст [350].

Сред водещите рискови фактори за развитието на ИВК са недоносеност (под 32 г.с.), ниско тегло при раждане, перинатална асфиксия, хиалинно-мембранна болест, хипоксия, сепсис [51], [162], [215].

Аntenаталните инфекции водят до повишен риск от ИВК по данни от метаанализ върху 23 кохортни проучвания (n = 13 605 недоносени) [179]. В основата на тази зависимост стоят патофизиологични механизми, включващи взаимодействието между имунологичните реакции и инфламаторната каскада [209]. В перинаталния период данните за амниотична инфекция (вкл. клиничен и хистологичен хориоамнионит) показват сигнификантна корелация с всички степени ИВК [338]. Установява се връзка между повишените цитокинови нива и нарушена церебрална хемодинамика (авторегулация) [158], [323].

Пренаталните рискови фактори включват също хеморагии през бременността и мутации в гена на фактор V Leiden. Противоречиви са данните относно потенциалния протективен ефект по отношение ИВК на пренаталната КСП [178], [189], [222], [292], [313].

Прееклампсията, отложеното клампиране на пъпна връв и Цезаровото сечение при екстремно недоносени се считат за превантивни фактори по отношение ИВК [222], [361]. В няколко проучвания се отчита понижен риск от ИВК при прееклампсия, поради ускореното съзряване на фетусите при тези бременности и понижената честота на

респираторен дистрес [143]. Други автори откриват повишена честота на ИВК при недоносени, родени от бременности с ранна прееклампсия [195], [231], [244]. По отношение потенциалния протективен ефект на Цезаровото сечение спрямо ИВК, резултатите също са противоречиви. Има данни, че елективното Цезарово сечение при много недоносени понижава перинаталната смъртност и честотата на неврологичните увреждания на 2-годишна възраст [181], [280]. Седалищното раждане по нормален път се свързва с повишена честота на ИВК [145]. Повишен риск от ИВК се установява при ранно клампиране на пъпната връв (< 30 секунди след раждането) [284].

Недоносените родени извън високо-специализирани центрове (III ниво) за акушерски и неонатални грижи, налагащи транспорт, са с по-висок риск от ИВК [324]. При проведена антенатална кортикостероидна профилактика, адекватни ресусцитация и транспорт не се наблюдава подобна зависимост спрямо нивото на центъра на раждане [263].

Сред водещите неонатални рисковите фактори за развитие ИВК (включително sIVH) са нисък АПГАР-скор на 5-та минута, алкализация с NaHCO_3 , ранен неонатален сепсис, белодробна хеморагия, ПАК, РДС, проведена конвенционална апаратна вентилация, коагулационни нарушения, тромбоцитопения, хипогликемия, пневмоторакс, необходимост от инотропна поддръжка на циркулацията, инфузия на кристалоиди (10-15 мл/кг болус) през първи постнатален ден [56], [167], [291], [319], [324], [361].

При хипокапния / хиперкапния се наблюдава вазоактивен ефект върху мозъчните съдове (вазоконстрикция / вазодилатация съответно). Подобрените стратегии на апаратна вентилация: синхронизация с пациента и избягване на агресивни режими може да има протективен ефект по отношение на ИВК [112].

Някои проучвания показват, че хипернатриемията (>150 mmol/l) е независим рисков фактор за развитието на ИВК [217], [352].

В последните години специално внимание се отделя на генетичните фактори за развитие на ИВК. При тромбофилия с дефицит на фактор V Leiden се наблюдава атипично време на възникване на ИВК (антенатално или след 96-ти час постнатално). Интерлевкин-6-СС – генотип повишава риска от възникване на sIVH [156], [166].

3.2.2. Диагноза и класификация

Клиничната диагноза не е водеща, тъй като повечето ИВК протичат безсимптомно. Ултразвуково мозъчните хеморагии се визуализират още в първите часове след възникването си. Препоръчва се рутинно провеждане на трансфонтанелна ехография (ТФЕ) при приемането в Неонаталното интензивно отделение (НИО), както и повторна оценка на 7-ми ден като ранен скринингов метод при всички недоносени под 32 г.с.

В неонатологичната практика, най-широко използваната класификация на ИВК е тази на Papile et al. [264]:

- ✓ I степен – супепендимен кръвоизлив
- ✓ II степен - ИВК, заемащ 10-50% от латералния вентрикул
- ✓ III степен - ИВК, заемащ над 50% от латералния вентрикул
- ✓ IV степен – паренхимна хеморагия

Актуалната класификация (адаптирана по Volpe) на мозъчните хеморагии, дава отделна нотация на РНІ, която се равнява на ИВК IV степен по Papile [341]. Причината е, че РНІ не е разширен първичен ИВК, а перивентрикуларен хеморагичен венозен инфаркт и може да съпътства всяка от останалите степени ИВК [185]:

- ✓ I степен - хеморагия в герминативния матрикс без или с минимална интравентрикуларна хеморагия (субепендимен кръвоизлив)

- ✓ II степен - ИВК, заемащ 10-50% от латералния вентрикул на парасагитален срез, без или с минимална дилатация на латералния вентрикул
- ✓ III степен - ИВК, заемащ над 50% от латералния вентрикул на парасагитален срез, обикновено съпътстван от остра вентрикулна дилатация
- ✓ Перивентрикуларен хеморагичен инфаркт (PHI) - съпътстваща интрапаренхимна хиперехогенност. Обикновено е едностранен (за разлика от ПВЛ) с подчертана ехогенност и еволюция към поренцефална киста в рамките на 1-3 седмици
- ✓ Постхеморагична вентрикулна дилатация (ВД)

За тежки (сигнификантни) ИВК (**sIVH**) се приемат ИВК III степен и перивентрикуларен хеморагичен инфаркт (PHI).

Постхеморагичната вентрикулна дилатация (ВД) обикновено се установява 10-14 дни след хеморагията и може да има бърза (при 35% от случаите) или бавна прогресия (при 65% от случаите). Нарастващите вентрикулни параметри предшестват със седмици клиничната изява. Оценката на формата на латералните вентрикули помага за диференциране между постхеморагичната ВД от ex vacuo дилатацията при WMI.

3.2.3. Церебеларни хеморагии

Церебеларните хеморагии (CH) са с честота 3-15% по УЗ-данни и 20% по ЯМР-данни, като в групата екстремно недоносени (ELBW) достига 17% (спрямо 2% при много недоносените, VLBW). Церебеларните хеморагии най-често са едностранни, разположени в хемисферата (71%) и свързани с ИВК (77%) [317].

Steggerda et al. установяват, че високочестотната апаратна вентилация (HFOV) и тежките ИВК са независими рискови фактори за развитие на малки церебеларни

хеморагии при недоносени под 32 г.с. [317]. Постнаталните инфекции също показват корелация с СН [153].

Ултразвуково церебеларните хеморагии (СН) се класифицират както следва (по Steggerda и Parodi) [317]:

- ✓ 0 степен – нормална ехогенност на церебеларния вермис и хемисфери с нормални анатомични характеристики, без признаци на атрофия или зони с деструкция
- ✓ I степен – малки точковидни лезии (< 4 мм) в церебеларния паренхим
- ✓ II степен – ограничена ясна хеморагия (> 4 мм), обхващаща до 1/3 от церебеларната хемисфера
- ✓ III степен – разпространена хеморагия, заемаща над 1/3 от церебеларния паренхим
- ✓ Церебеларна хеморагия, обхващаща вермиса

Част от церебеларните хеморагии водят до малкомозъчна атрофия, която се открива ехографски след около 2 месеца при 37% от случаите. При СН I степен няма данни за малкомозъчна атрофия в динамика, при II степен е възможна динамика към киста или атрофия, заемаща под 1/3 от площта на паренхима, при III степен в динамика често се наблюдава атрофия или деструкция на церебеларната хемисфера. Церебеларните хеморагии, обхващащи вермиса, са с лоша далечна прогноза. Кръстосана малкомозъчна атрофия настъпва при хеморагия на контралатералната мозъчна хемисфера, като е в сила и обратното [270].

3.2.4. Прогноза

Сигнификантните ИВК (sIVH) са рисков фактор за развитие на постхеморагична хидроцефалия (ХЦ) при 35% от VLBW, като при 15% от случаите налага се интервенция [286]. При ИВК III степен рискът от развитие на ХЦ е по-висок спрямо РНІ, докато честотата на ДЦП в тези две групи показва обратна зависимост. В зависимост от обема и разпространението си, мозъчните хеморагии могат доведат до късни последици като когнитивен дефицит, ДЦП, епилепсия, невро-сензорни нарушения [81].

ИВК I и II степен са с относително добра прогноза. Общоприето е, че новородените с ИВК I и II степен се развиват аналогично с контролната група недоносени без ИВК. Актуални проучвания (3D измервания) доказват намален обем сиво мозъчно вещество на термин (ТЕА) при група недоносени с ИВК I и II степен, което корелира с по-нисък индекс за умствено развитие (mental developmental index, MDI). В тази група се открива повишена честота на невро-сензорни нарушения (22% спрямо 12,1%), глухота (6% спрямо 2,3%), изоставане в НПП (7,8% спрямо 3,4%), ДЦП (10,4% спрямо 6,5%), спрямо контролната група [273].

При ИВК III степен и РНІ се отчита повишена смъртност (20-50%), посткръвоизливна хидроцефалия (55-80%), трайни неврологични увреждания (35% при ИВК III степен, 90% при РНІ). Сигнификантните ИВК (III степен, РНІ) се свързват с до 60% риск от развитие на ДЦП и/или умствено изоставане [157]. При 7,4% от недоносените с ИВК III степен има риск от развитие на ДЦП, докато при тези с РНІ този риск нараства на 48,7% [274]. Ранна прогноза относно вероятността за развитието на хемиплегия може да даде ЯМР на 40-42 г.с.

Размерите на церебелума към термин се използват като прогностичен показател относно степента на моторен и вербален дефицит в детството. При 66% от недоносените с тежки изолирани церебеларни хеморагии се установява неврологичен дефицит спрямо

5% в контролната група. Недоносените с изолирани СН страдат по-често от тежки моторни дефицити (48%), изоставане в речевото развитие (42%), когнитивен дефицит (40%). Не се наблюдава подобна зависимост при малките точковидни церебеларни лезии [271].

Отклонения в НПП се наблюдават при 40-60% от недоносените с ВД и при 75-88% от тези с поставен вентрикуло-перитонеален шънт (ВПШ) [19], [237].

4. Детска церебрална парализа (ДЦП)

ДЦП е с честота 2-2,5/1000 новородени в Европа. Малко по-висока е честотата при мъжкия пол – 1,4:1 [43], [272]. Честотата на ДЦП остава относително постоянна през последните 20 години, въпреки прогреса на медицината и е обратно пропорционална на гестационната възраст (11,2% при недоносени < 28 г.с., 0,13% след 36 г.с.) и теглото при раждане [260]. Сумарно честотата на ДЦП при недоносените под 32 г.с. възлиза на 5-15% [208]. При двуплодните бременности рискът от ДЦП е 2 до 7 пъти по-висок спрямо този при едноплодните бременности [3], [43]. Установява се двукратно повишена честота на ДЦП при недоносени под 32 г.с. от бременности, след асистирана репродукция, спрямо общата популация [154].

Минимална възраст за поставяне на диагнозата ДЦП е 18 месеца [43]. ДЦП е полиетиологичен комплекс от непрогресиращи моторни увреждания, свързани с перинатални и неонатални фактори [98].

Метаанализ (n = 2489) стига до заключението, че прееклампсията, ППОМ, прематурното раждане и спешното родоразрешение са рискови фактори за ДЦП [92]. Най-общо три групи фактори се свързват с развитието на ДЦП [16], [27], [39], [43], [46], [84], [183], [190], [329]:

- ✓ Антенатални (21-30% от случаите) – плацентарна патология, интраутеринни инфекции / възпаление, вродени аномалии и генетични дефекти, многоплодна бременност, интраутеринна ретардация
- ✓ Перинатални (30,5-60% от случаите) – остър перинатален инцидент като абрупцио на плацентата, асфиксия, преждевременно раждане, травми, инфекции
- ✓ Постнатални (3,9-17,1% от случаите) – ИВК, ПВЛ, церебрален инфаркт, сепсис, керниктер, енцефалити, менингити
- ✓ В около 30% от случаите причината за ДЦП остава неясна

Мозъчните хеморагии и ПВЛ са водещи причини за развитието на ДЦП при недоносените [43].

Около 60% от децата с ДЦП могат да ходят самостоятелно, 10% - с помощ, 30% - се придвижват с количка [316]. Gross Motor Function Classification System (GMFCS) е скала, разработена специално за оценка на моторните функции при ДЦП и има 5 степени [160]:

- ✓ I степен - децата ходят и изкачват на стълби самостоятелно, но с ограничена скорост, баланс и координация на движението
- ✓ II степен – децата могат да ходят, изкачват стълби с опора, ограничени са продължителното ходене, скачане и тичане
- ✓ III степен – децата ходят и изкачват стълби с опора
- ✓ IV степен – децата могат да осъществят кратко ходене с опора, придвижването е предимно с помощта на устройства
- ✓ V степен – придвижването е невъзможно без количка, децата имат ограничени възможности самостоятелна поддръжка на главата и тялото, както и контрол на крайниците си

Около 50% от децата с церебрална парализа имат различна степен интелектуално изоставане, 25-40% - поведенчески отклонения (дефицит на внимание, хиперактивно или емоционално поведение), 8% - аутизъм, 31%-88% - вербални нарушения (25% изобщо не проговарят), при 30-40% е затруднено храненето, а при 6% се налага сондово хранене [251]. Между 50% и 75% от тези деца страдат от зрителни нарушения, при 12% има понижен слух [121]. Висок е процентът на съпътстваща болка (66-75%) [269]. Нарушения в съня се срещат при 25-50% от децата с церебрална парализа [309]. Между 5% и 10% от децата с церебрална парализа умират, следствие от епилепсия, тежки моторни и интелектуални дефицити [355].

5. Трансфонтанелна ехография (ТФЕ) - асоциация с неврологични последици

Образните изследвания са част от рутинното проследяване на недоносеното в НИО [34]. В своята публикацията de Vries et al. излагат мнение, че трансфонтанелната ехография (ТФЕ) трябва да се извършва серийно от опитен специалист, способен да разпознае значимите ултразвукови промени, които могат да доведат до ДЦП с оценка по GMFCS ≥ 3 . За прогнозиране на по-фини неврологични увреждания ЯМР е по-чувствителен, особено при включване на допълнителни ЯМР-техники [109].

Провеждането на серийни ТФЕ през първите седмици е златен стандарт в диагностиката на значимите мозъчни увреждания при недоносени новородени – ИВК, ВД, РНІ, сРVL [177], [311]. Протоколите за ултразвуково проследяване при недоносени варират между отделните центрове.

Препоръките на Committee of the Child Neurology Society (CCNS) за провеждане на ТФЕ при недоносени новородени (под 32 г.с.) включват оценка на 7-ми и 14-ти постнатален ден, и в 36 г.с. [246]. Според някои автори проследяването само в тези

времеви интервали може да доведе до множество недиагностицирани случаи на ПВЛ. Те докладват, че 40-50% от недоносените, развили ДЦП са с нормални ТФЕ при проследяване според препоръките на CCNS [301]. За постигане на оптимална обективност и прогностичност на ТФЕ при недоносени новородени е необходимо серийно ежеседмично провеждане (от раждането за 4-6 седмици или до достигане на 32 г.с. при екстремно недоносените новородени) [35], [52], [106], [230], [301].

Всички големи проучвания за късно развитие при недоносени показват корелация между значимите УЗ-отклонения и неблагоприятни неврологични последици в ранното детство [40], [106]. Като значими УЗ-промени се приемат паренхимните хеморагии (PHI), вентрикуломегалията (BM), кистични лезии без значение от размера, локацията и разпространението им. В част от случаите се включват патологичните персистиращи перивентрикуларни хиперехогенности [259].

Отклоненията в ТФЕ на термин могат да служат като предиктивен показател за развитие на ДЦП (29% сензитивност, 86% специфичност) [16], [108]. Ancel et al. откриват силна независима от други фактори връзка между УЗ-промени и ДЦП. Техните заключения са следните [62]:

- ✓ около 50% от новородените със сигнифיקтна перивентрикуларна ХЕ или BM развиват ДЦП
- ✓ персистиращата сигнифיקтна перивентрикуларна ХЕ (dWMI), BM, PHI, cPVL имат силна предиктивна стойност по отношение на квадрипарезите
- ✓ изолираните ИВК няма значима предиктивна стойност по отношение на ДЦП
- ✓ ИВК, само в комбинация със сигнифיקтна перивентрикуларна ХЕ, има прогностична стойност по отношение психо-моторните дефицити в детството
- ✓ не може да се разчита единствено на ултразвуковите промени при недоносените за прогнозиране на леки неврологични увреждания в ранното детство и за когнитивни дефицити в училищна възраст

Разширените ВЛП (като признак на мозъчна атрофия, не доброкачествените) при недоносени, установени на ТЕА се свързват с двукратно повишена честота на изоставане в НПП, на 18-24 месечна възраст (груба и фина моторика, когнитивно и речево развитие, социални умения). Увеличената SCD > 3,5 мм показва 23,5% риск от ДЦП с GMFCS > 2, спрямо 6,0% в контролната група при недоносени < 32 г.с. [357].

Според проучването на Eduardo Gonzalez-Moreira et al. размерите на корпус калозум (corpus callosum, CC) и латералните вентрикули при недоносени, оценени на термин, имат добра предиктивна стойност по отношение показателите за нервно-психическо развитие (MDI - Mental Developmental Index, PDI - Psychomotor Developmental Index) [155].

De Vries et al. в мултицентрово проучване установяват 76% сензитивност и 95% специфичност на значимите УЗ-промени за развитие на ДЦП на 2 години (при новородени под 32 г.с.), като акцентират, че прогностично-значимите невросонографски промени в 30% от случаите се появяват след 28-ми ден. Отбелязва се също, че церебеларните хеморагии са значим предиктивен показател за ДЦП [106], [219].

Ултразвуковото серийно проследяване и ЯМР на термин са допълващи се методи по отношение мозъчните увреждания и далечната прогноза. ЯМР предоставя поизчерпателен и детайлен образ на мозъка, както и поражения, засягащи дълбоките структури и кората. Най-важно значение има ЯМР-оценката на термин за: dWMI, степен на атрофия, уврежданията на базални ганглии, таламус, кора и церебелум (точковидни хеморагии и атрофия) [126], [184]. Ядрено-магнитен резонанс на ТЕА има 71% сензитивност и 91% специфичност в прогнозиране риска от ДЦП [235].

Актуалните проучвания препоръчват избягване на ЯМР като скринингов метод. Проведени са няколко проучвания относно връзката на УЗ-промени, ЯМР-отклонения и НПП при недоносени новородени. Проучването NEURO (NICHD Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcomes Study, n = 480, недоносени под 28 г.с.) установява, че

късните УЗ и ЯМР-данни за WMI и церебеларно увреждане са независими предиктивни фактори за неблагоприятно ННР. Ранните УЗ-промени не се свързват с неблагоприятно ННР, ако при късните ТФЕ и ЯМР са в норма [173].

Актуалната детайлна ултразвукова система за оценка на термин при недоносени показва добра корелация с ЯМР [311]. Оценяват се наличието или липсата на кистични промени, кора и дълбоко сиво мозъчно вещество, церебелум, размери на латералните ventрикули (ширина на преден рог, тяло и окципитален рог), външни ликворни пространства (интерхемисферна бразда, сино-кортикална дистанция) и корпус калозум. Това позволява дефинирането на всички значими мозъчни отклонения при недоносени – ИВК, РНІ, кистични и некистични WMI, индиректни признаци за нарушен мозъчен растеж (атрофия). Прогностичните стойности на ТФЕ и ЯМР, проведени на термин по отношение ДЦП (75%) и значим когнитивен дефицит (100%) на 30 месеца са сравними, с висока чувствителност и специфичност (95% за ЯМР, 90% за ТФЕ) [311]. Авторите подчертават също, че всички значими ЯМР-промени се установяват и чрез ТФЕ, проведена непосредствено преди ЯМР [177], [310].

Едно от предимствата на ултразвуковото изследване е възможността за Доплерова оценка на хемодинамиката в реално време. Оценката на скоростите на мозъчния кръвоток може да предостави информация за риска от мозъчно увреждане като ИВК и тежестта на мозъчното поражение при хипоксия-исхемия. Доплеровото изследване предоставя възможност за индиректна оценка на риска от ИВК и ПВЛ чрез обективизиране промените, характерни за предразполагащите им фактори [233]:

- ✓ Промени в артериалното налягане и хиповолемия в условия на нарушена мозъчна съдова авторегулация водят до значителни флукуации в кривата от систола до систола и/или обратен артериален кръвоток (прогностична стойност за развитие на ИВК)

- ✓ Хемоднамично значим ПАК – завишен пиков систолен кръвоток и нулев или обратен крайно-диастолен кръвоток, поради значителен ляво-десен шънт с ретрограден диастолен кръвоток (риск за развитие на ИВК)
- ✓ Промени в нивото на въглероден диоксид – ниските нива на pCO_2 водят до вазоконстрикция и понижени скорости на кръвотока, като е в сила и обратната зависимост (риск за развитие на ПВЛ)
- ✓ Повишено интракраниално налягане (при ВД) - отклонения в хемодинамиката с повишен резистивен индекс (RI) в резултат от висока пикова систолна скорост и ниска крайно диастолен скорост
- ✓ Респираторен дистрес и лоша синхронизация към апаратната вентилация – отклонения в хемодинамиката с неправилна форма на вълната и значителни отклонения във венозния кръвоток (риск за развитие на ИВК)
- ✓ Хипоксично-исхемични инциденти – след началната фаза на хипоперфузия следва фаза на вазодилатация и пасивност на кръвотока по отношение на промените в артериалното налягане и pCO_2 , нисък RI поради повишен крайно диастолен кръвоток и мозъчна хиперволемиа

Най-често използваният Доплеров показател е резистивният индекс (RI) на *arteria cerebri anterior* (ACA) - RI_{ACA} . Актуално проучване показва, че завишените стойности на RI_{ACA} през първите 72 часа ($> 0,79$) биха могли да се използва като предиктивен показател за ранна неонатална смъртност при VLBW [53]. Открита е корелация между стойностите на RI и хемодинамично значим ПАК. Авторите на същия анализ (върху 23 проучвания) стигат до заключението, че данни са недостатъчни, за да се оцени възможността за късна неврологична прогноза на база RI [86].

6. Перинатални маркери за невронална увреда - значение на проинфламаторните цитокини. Интерлевкин 6 (IL-6).

В последните години нараства интересът към използването на биомаркери, които да насочат към мозъчните увреждания при недоносени преди клиничната им изява и преди възникването на трайни нарушения [278].

Проинфламаторните цитокини са основни медиатори и индикатори на възпалението. Разпространението и взаимодействието им с клетки извън имунната система може да доведе до органна увреда [323]. Интраутеринна инфекция, индуцираща фетален системен възпалителен отговор, може да доведе до системна инфекция и локализирано ЦНС-увреждане при новороденото [191].

Интерлевкин-6 (IL-6) е цитокин с много широк спектър от функции, включително върху развитието на хемопоетичната и нервната система. IL-6 е един от най-силно изразените медиатори на възпаление и достига пикови концентрации 3-4 часа след патогенната стимулация [327]. IL-6 стимулира свръхпродукцията на VEGF (съдово-ендотелен растежен фактор), което стимулира ангиогенезата и води до повишен съдов пермеабилитет. IL-6 действа също и като сигнален фактор при тъканна увреда, която не е свързана с инфекциозен причинител и преминава свободно КМБ. IL-6 има и антиинфламаторни ефекти като антагонизира действието на TNF- α и IL-1 β [327].

Chiesa et al. в своето проучване установяват, че гестационната възраст има обратно пропорционална връзка спрямо стойностите на IL-6, получени на 0, 24-ти и 48-ми час след раждането. Кинетиката на IL-6 през първите 48 часа от живота е различна при недоносени и доносени новородени. При доносените средните стойности на IL-6 са значително по-ниски при раждането, следва пик на 24-ти час, и липса на съществена динамика от 24-ти до 48-ми час. При недоносените средните концентрации на IL-6 са повишени към момента на раждането, без значителна динамика на 24 и 48 часова

възраст. Приема се, че кинетиката на IL-6 при недоносени е физиологична реакция на стрес, настъпил вътреутробно [95].

Протрахираното раждане е свързано с повишено производство на IL-6 (по-високи нива на IL-6 при вагинално раждане, спрямо тези при елективно цезарово сечение) [90]. Перинаталната асфиксия може да доведе до завишение на IL-6 в серума и цереброспиналната течност непосредствено след раждането, като стойностите на IL-6 корелират със степента на енцефалопатия и неврологични последици [95]. В проучването си Hansen-Purr et al. откриват корелацията между високите нива IL-6 (при недоносени < 32 г.с.) и преждевременно пукнат околоплоден мехур (ППОМ) [163]. Многобройни проучвания са установили, че IL-6 е лесно предсказуем и добър кандидат като биомаркер за откриване субклинично протичащ хориоамнионит [26], [95], [101]. IL-6 е най-добрият кандидат като диагностичен показател за откриването на субклинично протичащо интраамниотично възпаление, водещо до преждевременно раждане [210]. Диагностицирането на феталния системен възпалителен отговор (чрез концентрацията на IL-6 в кръвта на плода) е средство за ранен скрининг на рискови групи новородени, по отношение развитието на ранен неонатален сепсис [174], [248].

Проведени са множество проучвания относно ролята на проинфламаторните цитокини, в частност IL-6, като маркери на невроална увреда при недоносените. Caldas et al. сравняват нивата на IL-6 в пълна връв при недоносени (< 1500 грама) с честотата на ИВК в същата група, без да откриват статистически значима корелация [85]. Подобни са заключенията на други автори [79].

Неер et al. сравняват нивата на IL-6 през първите 12 часа след раждането при недоносени под 28 г.с. (n = 88) и стигат до заключението, че IL-6 е независим предиктивен фактор за развитието на ИВК и може да служи като биомаркер за тежките неврологични увреждания. Те също така установяват, че високите нива на IL-6 (>100 pg/ml) се свързват не само с повишена честота на ИВК, но и с тази на sIVH [169].

Подобни са заключенията направени от Kassal et al., които изследват нивата на IL-6 в кръв от пъпна връв при недоносени с тегло < 1500 грама [196]. В проучването на Poralla et al. се демонстрира връзката между повишените нива на IL-6 и ИВК при екстремно недоносени, като в групата със значително повишен IL-6 (> 100 pg/ml) се открива понижена активност на фактор VII и повишена концентрация на фибриноген [279].

Относно генезата на ПВЛ се предполага, че водещи етиологични фактори са исхемията и системната инфекция [270]. Това води до повишен интерес към връзката на проинфламаторните цитокини с развитието на ПВЛ. Martinez et al. доказват, че майките на новородени, които са развили ПВЛ и ИВК, са имали по-високи нива на IL-6 в околоплодната течност спрямо жените, родили новородени без мозъчни увреждания [229]. Ellison et al. откриват повишени нива на IL-6, IL-10 и TNF- α в цереброспиналната течност при новородени с ЯМР-данни за WMI [129]. Prociانو и Silveira, установяват, че новородените с ранен сепсис и/или НЕК (и високи плазмени нива на IL-6) имат повишен риск от WMI, дори след корекции за гестационна възраст и тегло при раждане [114]. Hofer et al. (n = 176 недоносени) установяват силна зависимост между повишените концентрации на IL-6 в кръв от пъпна връв и честотата на ранен неонатален сепсис, неонатална смъртност, респираторна и неврологична заболяемост (ИВК и ПВЛ) [174].

Необходими са и допълнителни проучвания, за да се изясни корелацията между повишените нива на IL-6 след раждането с риска от ранни и късни възпалителни и неврологични увреждания при недоносеното новородено [25].

7. Потенциални невропротективни стратегии

Недоносените, родени преди 28 г.с., са с 30-80 пъти по-висок риск от развитие на трайни неврологични, когнитивни и сензорни увреждания спрямо доносените

новородени [332]. Това налага непрестанни усилия на изследователските екипи за изработване на ефективни невропротективни стратегии.

Множество проучвания, са установили понижаване честотата на ДЦП на 2-годишна възраст с 50%, при деца с пренатална експозиция на магнезиев сулфат [306], [307].

Има данни, че пренаталната КСП намалява честотата на РДС, ИВК и смъртността дори при приложение под 24 часа. Антенаталните кортикостероиди имат невропротективен ефект, дължащ се на подобрената белодробна зрялост (понижен риск от РДС, хипоксия) и церебрален вазоконстриктивен ефект (минимални флукуации в мозъчния кръвоток). Новородените, на майки с проведена пренатална КСП поради заплашващо преждевременно раждане, са с по-ниска честота на перинатална и неонатална смърт, РДС, необходимост от апаратна вентилация, ИВК и ДЦП [28], [45], [293], [298], [313]. Повторните ежеседмични антенатални кортикостероидни курсове се свързват с нарушен растеж на мозъка, ПВЛ, ДЦП и изоставане в ННР, дефицит на вниманието [100].

Актуалните проучвания не показват разлики в изхода за недоносеното (летален, ИВК, РН) между плановото вагинално раждане и цезаровото сечение [29], [57]. Цезаровото сечение понижава риска от неблагоприятни последици за недоносеното с 37%, при седалищно предлежание на плода [4], [77], [276]. Има данни за повишена честота на значимите ИВК (sIVH) при недоносени близнаци (< 1500 грама), след вагинално раждане. Твърдението не е валидно при провеждане на планово вагинално раждане при близнаци (26-32 г.с.) [72], [303]. Според едно от най-мощните проучвания (NICHD NRN, САЩ), обхващащо два етапа на изследване (2002-2004, 2006-2011), не се установява разлика в психо-моторното развитие на проследените деца, въпреки по-високата честота на родоразрешение чрез Цезарово сечение (40,9% срещу

48,8%) и ограничената употреба на постнатални кортикостероиди (63,5% срещу 32,8%) във втория етап [173].

Няма консенсус относно времето на клампиране на пъпната връв при недоносени. Незабавното клампиране на пъпната връв се свързва със сигнификантно по-ниски сърдечни пред- и следнатоварване, повишено белодробно съдово съпротивление, дясно-ляв шънт през персистиращи фетални комуникации, флукуации в мозъчното съдово налягане и мозъчен кръвоток [122], [139]. Отложеното клампиране на пъпната връв (30-180 секунди) се свързва с понижена честота на ИВК (но не и sIVH), НЕК и смърт [139], [328]. Оптималният момент за клампиране на пъпната връв е след установяване на дишането, което води до повишен белодробен кръвоток и сърдечен дебит на лява камера, подобрена артериална и церебрална оксигенация и по-бърза стабилизация на хемодинамиката [349]. Препоръчва се отложено клампиране на пъпната връв при недоносени, които не налагат спешни ресусцитационни мероприятия, а в останалите случаи – изцеждане на пъпната връв вместо незабавното клампиране [80], [122], [284].

Флукуациите в церебралния кръвоток и оксигенация, респираторното подпомагане и нарушената терморегулация при недоносени в родилната зала (РЗ) активират инфламаторната каскада с последващо мозъчно увреждане [5], [336]. Умерената хипотермия в РЗ води до понижено парциално артериално налягане на кислорода, метаболитна ацидоза и повишен риск от ИВК [234]. Garcia-Munoz Rodrigo et al. съобщават за повишаване честотата на летален изход и sIVH при недоносени под 30 г.с., с хипотермия при постъпването си в НИО [146]. Затоплянето на газовата смес в РЗ допринася за редуциране sIVH с над 50% [232].

Редица проучвания, сравняват изхода на недоносените при ресусцитация в РЗ с различни стартови концентрации на кислорода (FiO_2). Метаанализ стига до заключението, че 46% от недоносените, при които е започната ресусцитация с ниски FiO_2 не постигат кислородна сатурация на кръвта (SpO_2) 80% на 5-та минута, което

корелира с по-висок риск от ИВК, смърт и тежки неврологични увреждания [253], [285]. Мониторирането на сатурацията (SpO_2) и титрирането на кислорода е от съществено значение за предотвратяване на ИВК и мозъчното увреждане [336].

Повечето недоносени под 29 г.с. се нуждаят от респираторно подпомагане. Високите дихателни обеми (V_T) > 8 мл/кг могат да предизвикат вентилатор-асоциирана белодробна увреда, както и вентилатор-индуцирана мозъчна увреда при недоносени, свързана с нарушена церебрална хемодинамика, възпаление, оксидативен стрес и съдова екстравазация [18], [70], [203]. Активират се проинфламаторните цитокини в ЦНС (IL-1 β , IL-6, TNF- α), което нарушава интегритета на КМБ и мозъчната циркулация [71]. Mian et al. установяват четирикратно повишаване честотата на ИВК в групата недоносени под 29 г.с., вентилирани с V_T > 6 мл/кг (27% с ИВК \geq III степен спрямо 6% в групата с ниски V_T) [234]. Флукуациите в парциалното налягане на въглеродния диоксид в кръвта (pCO_2) се свързват със sIVH, а хипокарбията - с вазоконстрикция, хипоксия и исхемия, които са сред водещите фактори за развитие на ПВЛ [250]. Приложението на екзогенен сърфактант, неинвазивните и синхронизираните режими на апаратна вентилация намаляват колебанията в мозъчния кръвоток, редуцирайки риска от ИВК [32]. Инхалаторният азотен оксид (iNO) е мощен вазодилататор, който намира приложение при лечението на белодробната хипертония при доносени и недоносени новородени [33]. При проучвания с iNO се установяват понижена честота на sIVH, ПВЛ и дългосрочни неврологични увреждания в терапевтичната група (12% спрямо 24%, $p=0.04$). При субгрупов анализ се оказва, че невропротективният ефект от iNO се наблюдава само при новородените с нисък оксигенационен индекс и по-стабилна хемодинамика [31], [227].

Болката и стресът, свързани с процедурите при интензивното лечение имат негативен ефект върху мозъчното развитие [20], [21], [120]. Инфузията с Фентанил за

овладяване на болката при новородени (VLBW) на апаратна вентилация може да има невропротективен ефект върху развиващия се мозък [282].

Провежданото интензивно лечение на недоносените по стриктен протокол е от ключово значение за неврологичното им развитие, не само поради директно понижаване честотата на неонатални мозъчни увреждания (ИВК, ПВЛ), но и поради редуциране на коморбидните състояния като нозокомиални инфекции и постнатална хипотрофия, които имат доказан негативен ефект върху развитието на мозъка и неврологичната прогноза [22], [38], [216]. Ранното оптимално парентерално хранене е сигурен и ефективен механизъм за предотвратяване постнаталната хипотрофия и неврологичен дефицит при екстремно недоносените [7], [36], [345]. По-бързото наддаване на тегло през първите постнатални седмици е свързано с по-добър неврологичен изход. При повишаване темпа на тегловен прираст от 12 гр/кг/ден на 20 гр/кг/ден, честотата на ДЦП намалява с 50% [127]. От съществено значение е стандартизирания подход и спазване на стриктна асептика в НИО, предотвратяване риска от късен сепсис и НЕК [241]. Отчита се, че нивото на стрес за новороденото може да доведе до епигенетични промени с дългосрочни поведенчески отклонения. Препоръчва се свеждане до минимум броя инвазивни процедури, шум, светлина, както и предоставяне възможност за продължителен контакт с родителите, кенгуру—грижа, обезболяване [206].

Кафеин цитрат се използва рутинно в неонаталната практика за превенция апнеята на недоносеното и има невропротективен ефект [110], [130], [197]. В публикацията на Finch-Edmondson et al. Кафеин цитрат е посочен като доказан невропротективен медикамент [136]. Установени са директни и индиректни невропротективни ефекти. Към индиректните ефекти спадат: намаляване честотата и продължителността на апноичните епизоди, редуциране продължителността и необходимостта от апаратна вентилация, понижава честотата на ПАК и флукуациите в артериалното налягане [115].

Директните невропротективни ефекти се дължат на подобреното извличане на кислорода в мозъка и потискане невроинфламаторните процеси [113].

Редуцираната употреба на постнатални кортикостероиди води до понижаване честотата на ДЦП [356]. Ендогенните кортикостероидите (КС) са ключови хормони за съзряването, оцеляването, диференциация, миграция, синаптогенеза и миелинизация на различните клетъчни линии в ЦНС чрез активиране невротрофични фактори. Известен е антиинфламаторният ефект на КС, включително в ЦНС [226]. Продължителната употреба на синтетични КС потиска хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и намалява ендогенните системни и ЦНС - кортизолови нива. Дексаметазон се елиминира бързо от ЦНС чрез специфичен рецептор, което води до ниски КС нива в ЦНС (ендогенни и екзогенни) с парадоксална реактивация на микроглията и невроинфламаторните процеси. Това води до крайния ефект на продължителна КС-терапия: невродегенерация, демиелинизация, нарушена синаптична функция, загуба на кортизол-медиация невротрофичен ефект [73]. Модулатори на ефектите на кортикостероидната терапия върху нервната система са: гестационната възраст (етап на неврологично развитие, рецепторна активност, ендогенни нива на кортизол), продължителността на експозиция, дозов режим (кумулятивна доза), фармакологични характеристики на екзогенен КС [226]. Анте- и постнаталното приложение на КС (обща кумулативна доза) води до понижена пролиферация и засилена апоптоза на различни клетъчни линии в ЦНС, намалени церебрални и церебеларни обеми (атрофия) [326]. Ранното постнатално приложение на Хидрокортизон (ранна надбъбречна недостатъчност при недоносени през първата седмица) има положителен ефект върху неврологичната прогноза, особено в случаите с хориоамнионит. Обратен е ефектът на Дексаметазон върху прогнозата, прилаган през първите 7 дни – повишена честота на ИВК, гастроинтестинална колонизация, забавен мозъчен растеж, изоставане в ННР, ДЦП [116], [117]. Установено е повишаване честотата на ПВЛ и нарушен церебрален

растеж, при употребата на КС в терапевтичната схема при БПД [312]. Установява се разлика в дългосрочната прогноза по отношение приложението на КС във възрастта 7-14 дни спрямо това след 21-ви постнатален ден. Ранното приложение (7-ми – 14-ти ден) се свързва с понижен риск от нарушено НПР, спрямо късното приложение (след 21-ви ден). Ефектът също е дозозависим: при увеличаване дозата Дексаметазон с 1 мг / кг увеличава риска от ДЦП и когнитивен дефицит с 40%. Приложението на КС след 33 г.с. има още по-съществен негативен ефект върху прогнозата. На база тези данни се установява, че оптималния прозорец за КС-терапия (без негативен дългосрочен ефект върху неврологичното развитие и мозъчния растеж) е между 14-ти ден и 32 г.с. постнатално при недоносени под 30 г.с. с повишен риск от развитие на БПД [347].

Потискането на периферния възпалителен отговор (инфекция или асептично възпаление) може да бъде в основата на терапевтична стратегия за редуциране мозъчни увреждания [281]. Fowlie et al. докладват за понижаване честотата на ИВК (включително sIVH) след профилактична употреба на Индометацин при недоносени [141]. Противоположни са заключенията от Cochrane Neonatal database - анализа: Индометацин няма ефект по отношение честотата на IVH, WMI, смъртността, неврологичния изход, умерените и тежки степени на когнитивен дефицит на 18 месеца при недоносени [302]. Обект на бъдещи клинични проучвания могат да бъдат субстанции с комбиниран антиинфламаторен и невропротективен ефект.

Проангиогенната терапия (VEGF, FGF - фибробластен растежен фактор), антиоксидантите (Алопуринол, Еритропоетин), хормоните (Мелатонин) и стволовите клетки са сред потенциалните невропротективни средства, предоставящи възможност за функционално възстановяване на незрелия мозък след перинатална невронална увреда [69], [124], [210], [294]. Инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1) е ендегенен протеин с позитивен ефект по отношение васкуларизацията и мозъчното развитие [256]. При недоносени концентрациите на IGF-1 са понижени пропорционално на

гестационната възраст, което се свързва с фактори като хипоксия, възпаление, дефицит на нутриенти [171]. Установена е положителна корелация между постнаталните нива на IGF-1 и обиколката на главата, мозъчните обеми и показателите за НПР на 2 години [164].

Човешкият еритропоетин, освен регулатор на еритропоезата, се смята за потенциално невропротективна субстанция [1], [30]. Проучвания с рекомбинантен еритропоетин показват антиинфламаторни, антиексцитотоксични, антиоксидантни и антиапоптозни ефекти върху невроните и олигодендроцитите [198]. Ретроспективни проучвания установяват по-ниска честота на ДЦП при недоносени, провеждали терапия с еритропоетин за анемия на недоносеността спрямо контролната група [133]. В условия на хипоксия или цитокин-свързано възпаление се повишава активността на еритропоетиновите рецептори върху ендотела, глията и невроните [288]. При терапия с рекомбинантен еритропоетин тези рецептори остават свързани, със следните невропротективни ефекти: потискане отделянето на медиатори от глията (свързани с невронална увреда), стимулиране неврогенезата, производството на олигодендроцити, ангиогенезата и възстановяването след локална мозъчна увреда [288]. Мултицентрово проучване (PENUT) показва значимо понижаване на смъртността и тежките неврологични увреждания на 2 години в групата, получавала еритропоетин, без това да води до повишен риск от ретинопатия и ИВК [193]. Метаанализ върху ранното приложение на еритропоетин при недоносени показва намаляване честотата на ИВК в терапевтичната група [255].

Витамин Д повлиява нормалното развитие на мозъка, включително невроналната диференциация, експресията на невротропини, цитокини, невротрансмитери и има антиоксидантна активност [41]. Мониторирането нивата на витамин Д и анализ на потенциални невропротективни ефекти също са обект на актуални проучвания [42], [49].

Мезенхимните стволови клетки от пъпна връв предлагат голям потенциал като бъдеща невропротективна терапия с добри показатели за безопасност, имунологичен профил и неврорегенераторни способности [138], [214], [267]. Смята се, че неврорегенераторният им ефект се дължи на паракринна сигнализация и стимулация на ендогенното мозъчно възстановяване, а не на директно заместване на нервни клетки и диференциация [334]. Паракринната стимулация се дължи на отделяне на IGF-1, BDNF (мозъчно-продуциран неутрофилен фактор), GDNF (глиално-продуциран неутрофилен фактор), VEGF (васкуларно-ендотелиален растежен фактор), които стимулират ендогенното мозъчно възстановяване [258]. Мезенхимните стволови клетки отделят антиинфламаторни фактори с потенциален ефект: понижаване на невроинфламаторния процес [342].

Метаанализ върху 221 рандомизирани клинични проучвания оценява 44 потенциални невропротективни стратегии (6 антенатални, 6 в родилна зала, 32 неонатални интервенции) спрямо сигнификантните ИВК и ПВЛ. По отношение sIVH стигат до следните заключения (с умерена до ниска степен достоверност): до минимална редукция в честотата им води антенаталната КСП; до умерена – профилактиката с Индометацин, Еритропоедин, Етамсилат; до значима – апаратната вентилация (контролирана по обем, спрямо тази по налягане); изцеждането на пъпната връв се свързва с умерено повишен риск от sIVH, спрямо късното клампиране. Не се откриват статистически зависимости между sIVH и начина на родоразрешение, антенатална КСП (по отношение различните медикаменти и брой проведени курсове), токолиза, антибиотична профилактика при ППОМ, ресусцитация на новородено в РЗ (метод на обдишване, FiO₂). По отношение sPVL единствено профилактичното приложение на Еритропоедин показва умерено понижаване в честотата ѝ (ниско ниво на достоверност) [66], [289]. Недоносените новородени включени в ранни рехабилитационни програми имат сигнификантно по-добри НПП и моторно развитие [155], [314].

Ранната оценка на риска и разработване на нови ефективни невропротективни стратегии продължава да е актуална тема за перинатолозите, неонаталозите, педиатрите и детските невролози. Все още няма категорично доказани невропротективни стратегии за превенция или ограничаване на последиците от умерените и тежки мозъчни поражения при недоносените. Поради липсата на консенсус относно значимостта на рисковите фактори за ранни и късни неврологични увреждания, както и за ефекта от прилаганите фармакологични и нефармакологични лечебни методи, си поставихме за цел да потърсим отговор на тези въпроси в настоящето проучване.

III. 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.) – 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), вкл. П-6
- ✓ Ултразвукова оценка

2. Определяне **рисковите фактори за неврологични усложнения на термин** (след 36 г.с.) – 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

IV. 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 / IVН I-II степен)
 - **Група 2 - абнормна ТФЕ** (ИБК - IVН III степен, перивентрикуларен хеморагичен инфаркт - РНІ; 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 (*приложение 1*).

Пациентите в Клиника по неонатология се проследяват клинично и ултразвуково по протокол до изписването (*приложение 2*). Родителите получават план за проследяване след изписване на детето им от отделението (*приложение 3*). 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 (*приложение 4*).

2. Изследователски методи

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 Venda. 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 - рН, ВЕ) 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 BE (в mmol/l) от артериална кръв и телесна температура (°C) при постъпване в НИО [<https://sfar.org/scores2/crib22.php>]. 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 (ИВК / IVH)** – по ултразвукови критерии: степените на тежест на ИВК 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 (< 36.5 °C) при приемането и/или фебрилитет (>37.5 °C) през първите 72 часа, отчетени в градус Целзий (°C)

Късна неонатална заболяемост

- ✓ **Бронхо-пулмонална дисплазия (БПД)** - необходимост от кислородна суплементация ($FiO_2 \geq 0,21$) 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.

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 ентéralно 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 – 3 дневен и стандартен – 12 дневен 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 при 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 ПЛ-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 $p\text{CO}_2 < 30 \text{ mmHg}$, 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 трансюсер (4,7-11 MHz) и линейрен 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. (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 Монго. 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 (ТОD)** – 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 ТОD 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 vasco 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 АСА 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, PHI, 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. 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)

2.3. 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:

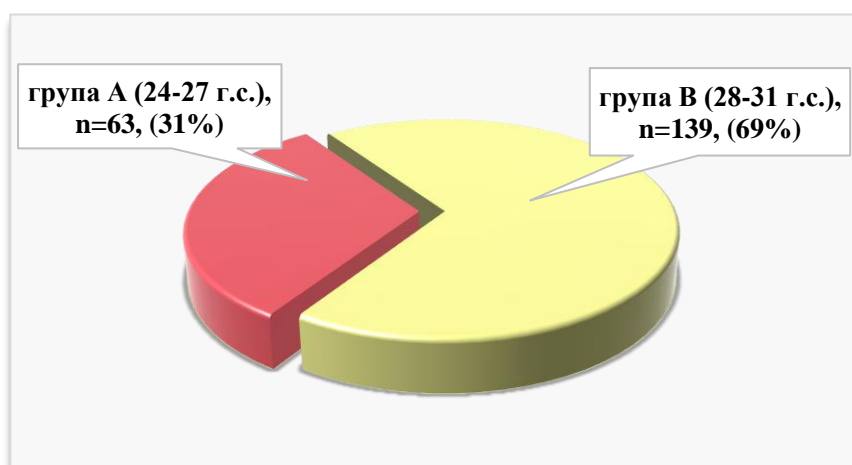
1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци
2. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати
3. **Сравняване на относителни дялове**
4. **Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test и test χ^2** - за проверка на 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) [44].

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Групи пациенти и етапи на проучването

Проведе се амбиспективно клинико-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

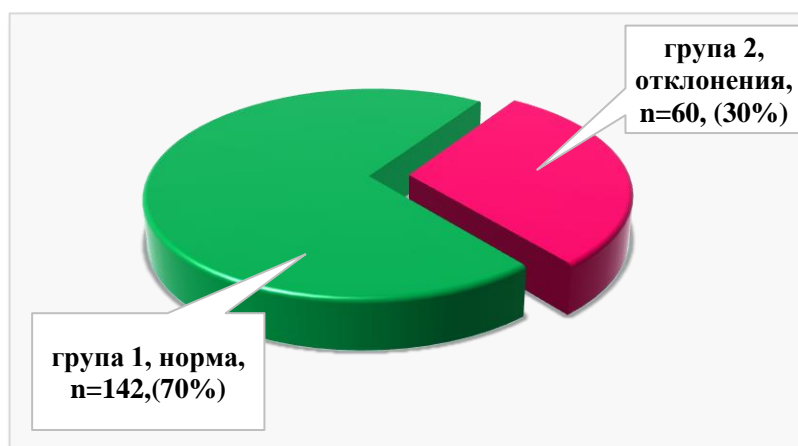
Първият етап на проучването включва ултразвукова оценка в периода 1-ви постнатален ден – 36 г.с. (ранна УЗ-оценка). По отношение ултразвуковите показатели за **ранни неврологични усложнения**, новородените се разделят в 2 групи (*фиг. 2*):

- ✓ **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 (cPVL)

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

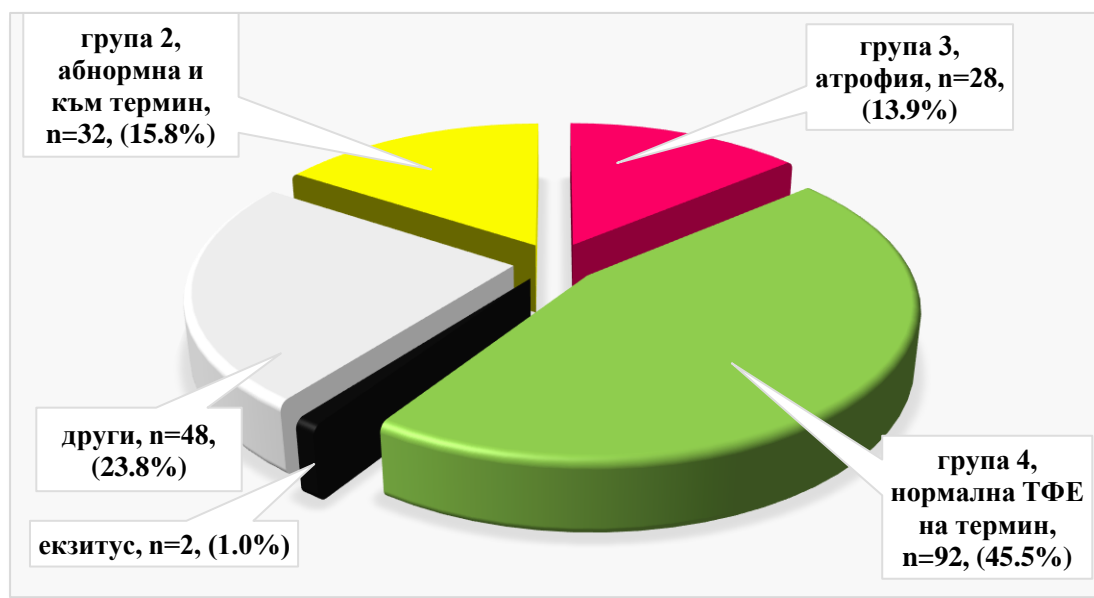
Вторият етап на проучването включва ултразвукова оценка в периода 36 - 40 г.с. (късна УЗ-оценка). По отношение **късните ултразвукови промени** се обособяват 2 групи пациенти на термин (*фиг. 3*):

✓ **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%).**

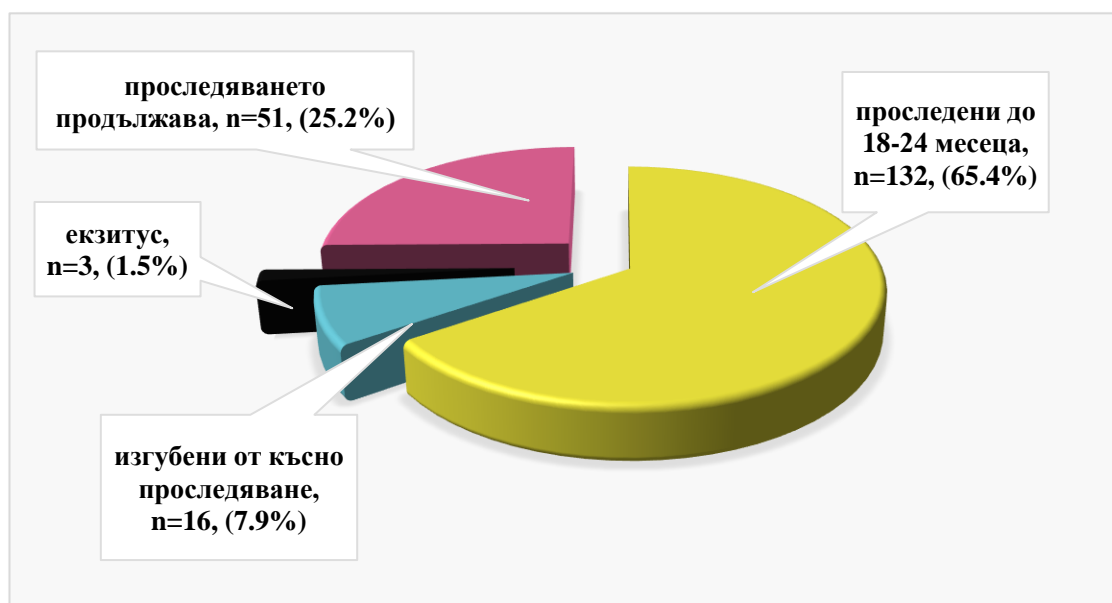


Фигура 3. Честотно разпределение на изследвания контингент по ултразвукови показатели на термин

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.

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*).

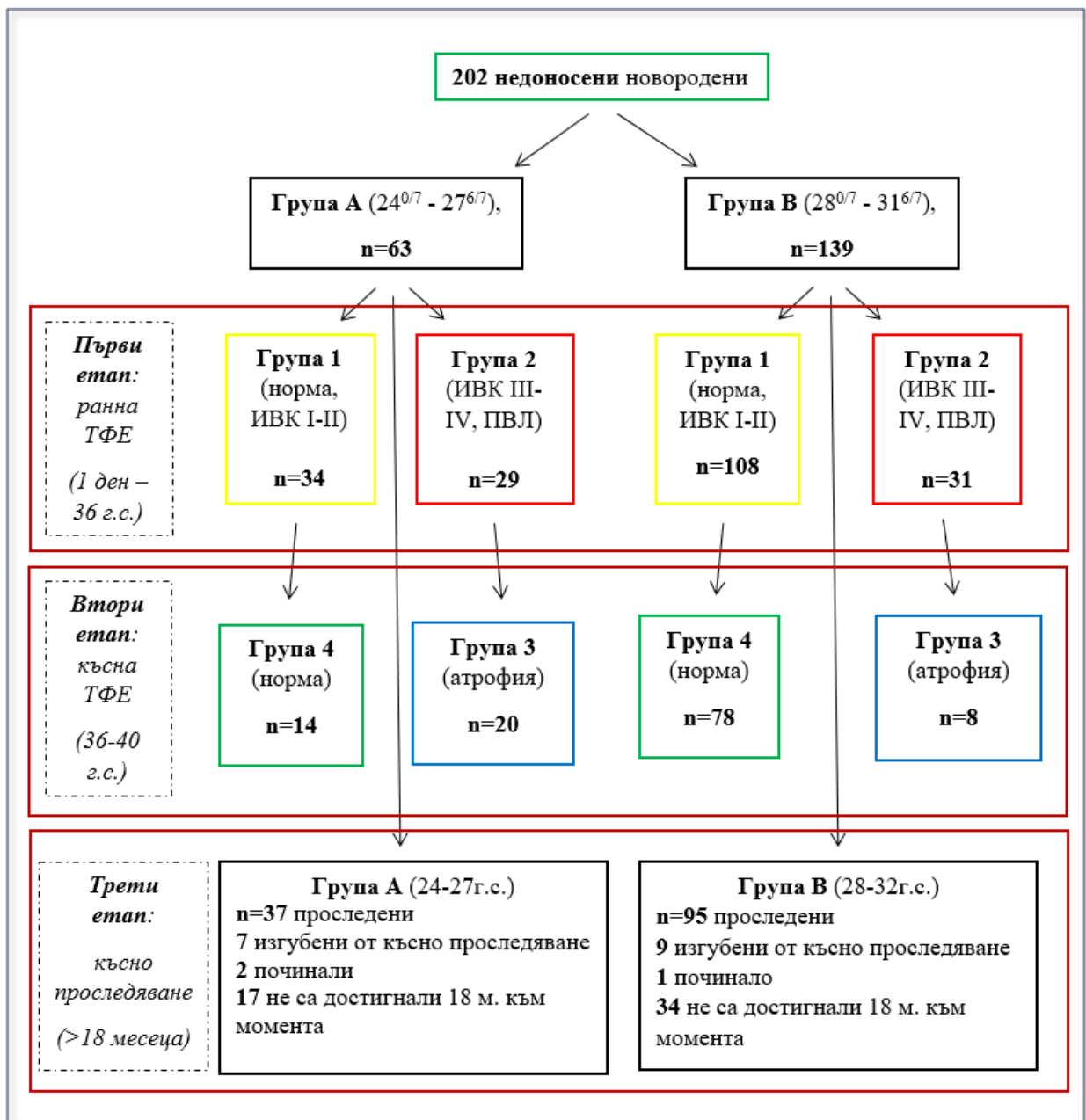


Фигура 4. Честотно разпределение на изследвания контингент по отношение късно проследяване

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.



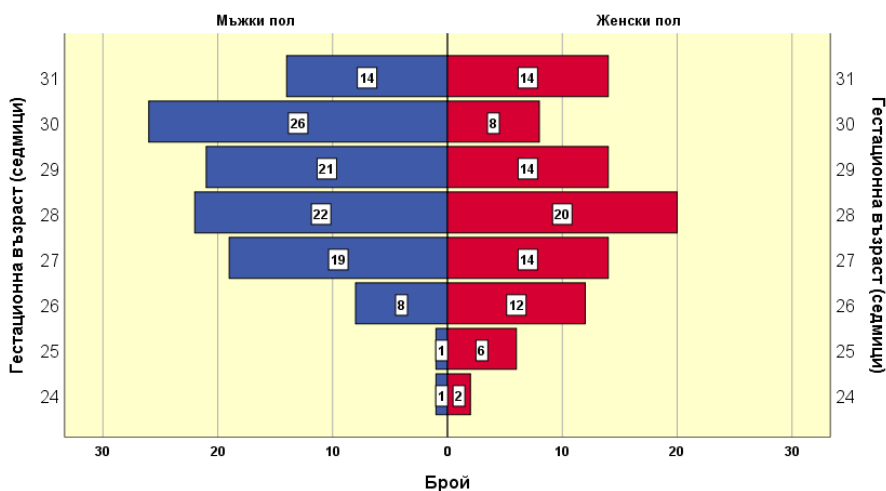
Фигура 5. Групи пациенти и етапи на оценка

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

Обсъждане:

Интравентрикуларните кръвоизливи (ИВК / IVH) са най-честите мозъчни хеморагии при недоносените. Мястото на възникване на ИВК е герминативният матрикс, който е най-добре развит между 20 и 25 г.с. Водещият патогенетичен механизъм е нарушена церебрална хемодинамика при незряла в анатомичен и физиологичен аспект ЦНС.

Честотата на ИВК при недоносени под 32 г.с. е 3-25%, съответно 25-45% при недоносените с тегло под 1500 грама, като 10-15% от ИВК са тежки (III степен и РНІ,

7.7% под 32 г.с., 16,2% под 28 г.с.) [162], [185], [212], [242]. Приблизителната честота на едностранните паренхимни хеморагии (PHI) варира между 3% и 15% [147].

По литературни данни честотата на мозъчните хеморагии (ИВК, включително sIVH) е обратнопропорционална на гестационната възраст и теглото при раждане [176], [187], [324]. Това се обяснява със следните фактори: недостатъчно количество колаген в мозъчните съдове, повишена метаболитна активност в герминативния матрикс, незрялата чернодробна и хемостатична функция при недоносените новородени [242], [308].

Перивентрикуларната левкомалация (ПВЛ / PVL / WMI) е най-честата форма на исхемично мозъчно увреждане при недоносените с типична двустранна находка [64]. През последните години намалява честотата на кистични форми на ПВЛ (сPVL, около 1%) за сметка на дифузните увреждания на бялото мозъчно вещество (dWMI, церебрална левкоенцефалопатия) [340]. В Световен мащаб честотата на уврежданията на бялото мозъчно вещество (WMI) е 19,8-34,1% (14,7% по данни от ТФЕ и 32,8% по данни от ЯМР), като честотата на сPVL варира между 1 и 23%. Честотата на WMI нараства с понижаване на гестационната възраст, като под 32 г.с. възлиза на 27,4%, под 28 г.с. – на 39,6% (6,1% сPVL) [295], [301], и достига до 50% при недоносените с тегло под 1500 грама [64], [176]. За възникването на WMI при недоносени значение имат следните фактори: особеностите на кръвотока в перивентрикуларното бяло мозъчно вещество, интраутеринни инфекции и незрелост на олигодендроцитите [11], [179].

По литературни данни мъжкият пол е рисков фактор за ранна и късна неонатална заболяемост и смъртност [245]. Установено е, че момчетата имат по-висока честота на РДС, БПД, НЕК, сепсис, ROP, необходимост от апаратна вентилация и постнатално лечение с кортикостероиди [61], [186], [200], [252]. Дихателната патология се дължи на забавеното съзряване и понижена продукция на сърфактант, свързано с мъжките полови хормони [189], [331]. Повишената честота на водещите рискови фактори (РДС, БПД,

НЕК, сепсис, апаратна вентилация, КС-терапия) за увреждания на ЦНС при момчетата може да обясни половата предиспозиция за развитие на ИВК и ПВЛ [220].

Мъжкият пол е с повишената чувствителност към увреждащи фактори, поради анатомични и хормонални полово-свързани различия на ниво церебрална тъкан. Установява се хормонално-зависими клетъчен растеж и апоптоза в развиващия се мозък на плода, както и диморфизъм по отношение разпределението на рецепторите за естроген и тестостерон в ЦНС. Невростероидите (тестостерон и естрогени) имат важна функция по отношение развитието на мозъка и невропротекцията, но точните механизми не са достатъчно проучени [87], [261]. Момчетата не само са с повишена възприемчивост към увреждащи фактори, но са и с понижени възможности за възстановяване, както и по-лоша далечна прогноза по отношение неврологичната функция. При новородените от женски пол се установява различен тип авторегулация и сигнификантно понижен церебрален кръвоток спрямо момчетата на същата гестационна и постнатална възраст [297]. При плацентарна дисфункция мъжкият пол е по-рисков за ИУР, включително нарушен растеж на мозъка, което се дължи на полово обусловени различия в типа интраутеринен растеж [296].

Инфламаторни медиатори като хемокини, цитокини (IL-6, IL-8) и други биомаркери играят роля при хипоксия-исхемия индуцирано мозъчно увреждане. В ранния неонатален период зоната на мозъчно поражение е в зависимост от локално повишените цитокинови нива, тъй като в тази възраст не се установява сигнификантна разлика между нивата на естроген и тестостерон. Установява се, че 72 часа след хипоксичен инцидент концентрацията на проинфламаторни медиатори е сигнификантно по-висока при новородените от мъжки пол спрямо тази при новородените от женския пол (при еднакви стартови концентрации на 1-ви ден). С този механизъм се обясняват по-обширните мозъчни увреждания при момчетата [236]. При проучванията, свързани с профилактично приложение на Индометацин като потенциален невропротектор се

установява, че момчетата имат по-добър ефект по отношение ИВК и дългосрочна прогноза, спрямо момичетата [254]. Възможни са подобни полови-обусловени разлики (повишена експресия на A₂-аденозинови рецептори при мъжки пол) в терапевтичния ефект на Кафеин цитрат по отношение неврологичната прогноза, но не са достатъчно проучени при новородени [297].

В изследваната група пациенти се наблюдава превес на мъжкия пол. Прави впечатление, че мъжкият 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%.

В проведеното проучване по отношение разпределението по пол в групите с ранна ултразвукова оценка се установява, че мъжкият 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 В : пациенти в група А = 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	%	
Мъжки пол	83	58,5	29	48,3	0,216
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					
Преeklampсия	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	0,009
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 *in vitro* 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 61. 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 – C-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.

Обсъждане:

Перинаталните мозъчни увреждания са с многофакторна генеза, с 3 водещи причини: недоносеност, хипоксия и инфекции [13], [202], [354]. Повечето ИВК възникват преди 72-ри постнатален час, като при 8,2% от леките ИВК (I и II степен) се наблюдава прогресия до тежки ИВК (III степен и РНИ) през първата седмица [223]. Като независим рисков фактор за задълбочаване на ИВК се приема майчина вагиналната инфекция, а като протективен – по-високата гестационна възраст [350].

По отношение ИВК е известно, че се дължи на флуктуации в мозъчния кръвоток, в условия на незряла авторегулация при недоносени. Към перинаталните предразполагащи фактори за развитие на ИВК спадат протрахирано вагинално раждане и асфиксия, както и съпътстващите я артериална хипотония, хипоксия, хиперкапния, ацидоза и бързата корекция с NaHCO_3 [222]. Дори минимални флуктуации в церебралната оксигенация при перинатална асфиксия могат да доведат до неврологични последици при новороденото и мозъчни хеморагии. Асфиксията може да доведе до нарушена коагулация – известен предразполагащ фактор за ИВК [65]. Някои автори не откриват значима корелация между асфиксията и сигнификантните неонатални церебрални увреждания [333]. Следва да се имат предвид няколко фактора, обясняващи противоречивите резултати при тези изследвания: големите пластични възможности на незрелия мозък; повишения толеранс към асфиксия при недоносени; дефиницията на асфиксия - ацидоза и нисък АПГАР, които при недоносените може да са следствие от инфекция.

Ацидозата повлиява хемостазата (тромбоцитната агрегация) и миокардния контрактилитет, които са независими рискови фактори за нарушена мозъчна хемодинамика [50]. Корекцията на ацидозата с NaHCO_3 остава дискутабилна тема. Някои автори откриват повишена честота на ИВК след алкализация, което се свързва с директна промяна в кръвния обем и индиректно нарушение в мозъчната хемодинамика [351]. Други проучвания не потвърждават подобна връзка между приложението на NaHCO_3 и неврологични усложнения при недоносеното [78].

Аntenаталните инфекции водят до повишен риск от ИВК (метаанализ върху 23 кохортни проучвания, $n = 13\ 605$ недоносени) [180]. В основата на тази корелация стоят патофизиологични механизми, включващи взаимодействието между имунологичните реакции и инфламаторната каскада [209]. Инфламаторните медиатори повишават кислородната консумация и активират имунни реакции в мозъка [180]. Инфекцията води до флукуации в церебралното артериално налягане и повишен риск от хеморагия и тъканна хипоксия. В перинаталния период данните за амниотична инфекция показват сигнификантна корелация с всички степени ИВК [338]. Пренаталните рискови фактори включват също хеморагии през бременността и мутации в гена на фактор V Leiden.

Една от най-дискутабилните теми е потенциалния протективен ефект на антенаталната КСП по отношение ИВК. Липсата на антенатална КСП се свързва с понижена продукция на сърфактант, нарушена резорбция на феталната белодробна течност и тежък РДС [298]. Според актуалния Европейски консенсус за профилактика на РДС се препоръчва един курс пренатална КСП при бременни с очаквано преждевременно раждане преди 34 г.с. В случаите на проведена КСП с давност повече от 1-2 седмици, курсът би могъл да се повтори при заплашващо раждане преди 32 г.с. [322]. Според някои автори пренаталната КСП води до стабилизация на церебралните съдове и понижен вазодилатативен отговор при хиперкапния [293]. Актуалните проучвания показват противоречиви резултати относно потенциалния протективен

ефект на пренаталната КСП по отношение ИВК [178], [189], [222], [292], [313]. Някои автори установяват, че при проведена пренаталната КСП, особено в случаите на децата родени > 34 г.с. или близо до термин се повишава рискът от неблагоприятно късното нервно-психическо развитие [287].

Прееклампсията, отложеното клампиране на пъпна връв и Цезаровото сечение при екстремно недоносени се считат за превантивни фактори по отношение ИВК [222], [361]. В няколко проучвания се отчита понижен риск от ИВК при прееклампсия, поради ускореното съзряване на фетусите при тези бременности и понижената честота на респираторен дистрес [144]. Други автори откриват повишена честота на ИВК при недоносени, родени от бременности с ранна прееклампсия [195], [231], [244]. При вагинално раждане на недоносен плод преди 30 г.с. има риск от мозъчни хеморагии, поради рязко повишаване мозъчното капилярно налягане при преминаване на главата през родовите пътища, последвано от рязко спадане в същото след момента на изгонване [361]. По отношение потенциалния протективен ефект на Цезаровото сечение спрямо ИВК, данните също са противоречиви. Има данни, че елективното Цезарово сечение при недоносени с VLBW, както и при тези < 30 г.с. понижава перинаталната смъртност и честотата на неврологичните увреждания на 2-годишна възраст [181], [280]. Седалищното раждане по нормален път се свързва с повишена честота на ИВК [145]. Повишен риск от ИВК се установява при ранно клампиране на пъпната връв (< 30 секунди след раждането) [284].

Метаанализ върху 186 проучвания оценява влиянието на 95 рискови фактора за развитието на WMI. По отношение перинаталните рискови фактори водеща роля за възникване на ПВЛ имат спонтанно пукнат околоплоден мехур (СПОМ) > 18ч, хориоамнионит, фетална редукция на многоплодна бременност, липса на КСП, перинатална асфиксия [48], [55]. Незрелите олигодендроцити са с повишена чувствителност към свободни кислородни радикали и продукти от липидна

пероксидация. При някои състояния на бременността (пreekлампися) се генерират повече свободни кислородни радикали на фона на намалена антиоксидантна защита в незрялата церебрална тъкан [184].

Перинаталните показатели, свързани с повишен риск от неблагоприятна неврологична прогноза са: недоносеност (тегло, гестационна възраст), ИУХ < 10 %, мъжки пол, многоплодна бременност, липса на антенатална КСП и токолиза, клинични или параклинични данни за инфекция при майката, ППОМ, антепартална хеморагия, пreekлампися / еклампсия при бременната, раждане извън III ниво болница, неонатален транспорт, вагинално (протрахирано, преципитирано, както и раждане в седалищно положение) или спешно оперативно раждане, нисък АПГАР-скор, необходимост от ресусцитация в родилна зала (интубация, сърдечен масаж, корекция на ацидоза, Адреналин) [239].

CRIB II score е показател за оценка на риска от смърт и тежест на заболяемостта. При I (оценка 0-5) и II (оценка 6-10) ниво на CRIB II score се открива значително по-нисък риск за неблагоприятен изход при новороденото спрямо ниво III (оценка 11-15) и IV (оценка > 15) на показателя (съответно 0%, 4,8%, 68,3%, 100% за всяко от нивата). CRIB II score (≥ 11) има по-висок прогностичен потенциал (чувствителност 94,9%, положителна предиктивна стойност, PPV 74%) спрямо гестационната възраст (≤ 28 г.с., PPV 66.1%) и теглото (≤ 1100 грама, PPV 57,4%) самостоятелно [132].

При изследваните пациенти не се открива корелация между ранните УЗ-нарушения и наличието на патология на бременността (хеморагии през бременността, пreekлампися, 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 заболеваемост

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)**:

- 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.

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	%	
Механична 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

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	%	
Механична 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

Обсъждане:

По литературни данни честотата на ИВК и ПВЛ е свързана със следната ранна неонатална заболяемост: хипотермия / фебрилитет, тежък РДС, ПАК, белодробна хеморагия, пневмоторкас, с необходимост от агресивна апаратна вентилация (с високи налягания) и липса на синхронизация към апаратна вентилация [12], [51], [162] [215], [222]. Хемодинамично значимият ПАК, белодробният кръвоизлив и пневмоторакс, в контекста на тежък РДС, се свързват с нарушена хемодинамика и флуктуации в церебралния кръвоток [201]. Тежкият белодробен кръвоизлив (едем) и мозъчните хеморагии имат общ патогенетичен механизъм – повишено венозно и капилярно налягане, вследствие миокардна дисфункция при тежка хипоксия (асфиксия) [128]. Подобрените стратегии на апаратна вентилация: синхронизация с пациента и избягване на агресивни режими, провеждане на неинвазивна апаратна вентилация с LISA (less invasive surfactant administration) дори при екстремно недоносени показват протективен ефект по отношение на ИВК [112], [167], [207].

В изследваната група тежкия 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 тежкия 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 сPVL.
- 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, PNI / 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 заболяемост** установи, че:

- Наличието на атрофия увеличава риска за развитие на **ROP** около 7,3 пъти, като е в сила и обратното (*табл. 12*).
- Наличието на атрофия увеличава риска за възникване на **отклонения на слуховия скрининг** при изписването около 3,2 пъти (*табл. 13*).
- Атрофията увеличава риска за **късно установяване на самостоятелно хранене с биберон** (≥ 37 г.с.) около 5,2 пъти (*табл. 14*).

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

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

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

Обсъждане:

Тежката форма на БПД, се свързва с увеличаване честотата на ПВЛ, пропорционално на максималните прилагани FiO_2 и MAP [159]. Известно е, че продължителната хипоксия / исхемия при недоносени се свързва с дифузна загуба на олигодендроцити в перивентрикуларното бяло мозъчно вещество. Повечето актуални проучвания приемат възпалението като водеща причина за развитие на ПВЛ [118], [358].

Предполага се, че персистирането на ниски нива церебрални цитокини, в резултат от инфекция, травма или продължителна апаратна вентилация, води до понижена невронална възбудимост и увреждане на кортикалните неврони. Продължителната апаратна вентилация над 14 дни (спрямо тази с продължителност под 7 дни) се асоциира с неонатални усложнения като ROP и WMI [96]. Установена е корелация между БПД, ROP и dWMI [266]. БПД се свързва със забавено съзряване и растеж на мозъка (атрофия) и изоставане в НПП на 12-24 месеца коригирана възраст [82].

Късният неонатален сепсис и НЕК се свързват със системно възпаление и хипотензия, водещи до увреждания на бялото мозъчно вещество по типа на ПВЛ [172]. Преолигодендроцитите (90% от олигодендроцитната популация до 28 г.с.) са особено чувствителни на хипоксия-исхемия и системно възпаление / инфекция [134]. С това се свързват по-тежките форми на WMI при новородените със системна възпалителна реакция, възникнала преди 28 г.с.

По отношение връзката между ROP и мозъчни увреждания се предполага наличието на общи патогенетични механизми за развитието им при недоносени. Един от тези фактори е протрахираното проинфламаторно състояние при недоносени в резултат на инфекция или асептично възпаление. Известно е, че възпалението увеличава риска от увреждания на мозъка и ретината при недоносени [103], [213]. Друг потенциален механизъм е свързан с дефицита на растежни фактори при недоносени под 30 г.с. Ангиогенезата в ретината и миелиногенезата в мозъка, специфични за недоносените, водят до повишена чувствителност в тези таргетни органи. Установено е, че IGF-1 (insulin-like growth factor-1) и BDNF (brain derived neurotropic factor) са протективни фактори по отношение ROP и мозъчни увреждания. Дефицитът им при недоносени може да доведе до тежка ROP и намалени мозъчни обеми на термин [60], [165]. Откриването на общ патогенетичен механизъм за ROP и мозъчни увреждания при недоносени може да насочи към изработване на обща стратегия за превенцията им [321].

Отклоненията в слуховия скрининг (потенциална загуба на слуха) и мозъчните увреждания при недоносени също имат общи предразполагащи фактори: ниско тегло и гестационна възраст, продължителна апаратна вентилация, БПД [192]. ПВЛ е самостоятелен рисков фактор за загуба на слуха. Свързаните с ПВЛ хипоксия-исхемия и инфекция могат да доведат до хипомиелинизация и невронална смърт със засягане на невронални слухови пътища [360].

Сукателният рефлекс съзрява между 33 г.с. и 36 г.с. постнатално. Забавеното му установяване при недоносени може да се дължи на следните фактори: незрелост, множество животоспасяващи интервенции в хода на интензивното лечение, тежък респираторен дистрес, БПД, НЕК, хирургични интервенции, малформации или травми, нарушаващи оралната, фарингеалната или езофагеалната фаза на сукане. Специално внимание се обръща на неврологичните увреждания (тежки ИВК, ПВЛ, ВД) като предразполагащи фактори за забавена поява или липса на сукателен рефлекс [194].

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. 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 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).

Обсъждане:

Кафеин цитрат се използва рутинно в неонаталната практика за превенция апнеята на недоносеното и има невропротективен ефект [110], [130], [197]. В публикация на Finch-Edmondson et al. Кафеин цитрат е посочен като доказан невропротективен медикамент [136]. Установени са директни и индиректни невропротективни ефекти. Към индиректните ефекти спадат: намаляване честотата и продължителността на

апноичните епизоди, редуциране продължителността и необходимостта от апаратна вентилация, понижава честотата на ПАК и флукуациите в артериалното налягане [115]. Директните невропротективни ефекти се дължат на подобреното извличане на кислорода в мозъка и потискане невроинфламаторните процеси [113]. Основният механизъм на действие е аденозин-рецепторен антагонизъм. Хиперстимулацията на аденозиновите рецептори (A_1R) в ЦНС се свързва с увреждане на бялото мозъчно вещество. Антагонизмът на A_1R води до намалена редукция в обема на бялото мозъчно вещество при хипоксия-исхемия, а този на $A_{2a}R$ – се свързва със стимулация на невротрофини и деактивация на микроглията [93], [97], [348], [353].

Човешкият еритропоетин, освен регулатор на еритропоезата, се смята за потенциално невропротективна субстанция [30]. Проучвания с рекомбинантен еритропоетин показват антиинфламаторни, антиексцитотоксични, антиоксидантни и антиапоптозни ефекти върху невроните и олигодендроглията [198]. В условия на хипоксия или цитокин-свързано възпаление се повишава активността на еритропоетиновите рецептори върху ендотела, глията и невроните [288]. При терапия с рекомбинантен еритропоетин тези рецептори остават свързани, със следните невропротективни ефекти: потискане отделянето на медиатори от глията (свързани с невронална увреда), стимулиране неврогенезата, производството на олигодендроцити, ангиогенезата и възстановяването след локална мозъчна увреда [288]. Мултицентрово проучване (PENUT) показва значимо понижение на смъртността и тежките неврологични увреждания на 2 години в групата, получавала еритропоетин, без това да води до повишен риск от ретинопатия и ИВК [193]. Метаанализ върху ранното приложение на еритропоетин при недоносени показва намаляване честотата на ИВК в терапевтичната група [255].

Ендогенните кортикостероидите са ключови хормони за съзряването, оцеляването, диференциация, миграция, синаптогенеза и миелинизация на различните клетъчни

линии в ЦНС чрез активиране различни невротрофични фактори в мозъка. Известен е антиинфламаторният ефект на КС, включително в ЦНС [226]. В ЦНС има 2 типа стероидни рецептори: тип 1 (MR, минералкортикоиден рецептор) и тип 2 (GR, глюкокортикоиден рецептор). Тип 1 рецепторът има висок афинитет за кортизол и кортикостерон; агонисти - алдостерон и хидрокортизон; антагонист – спиронолактон; свързва се слабо с Дексаметазон и Бетаметазон. Тип 2 рецепторът има висок афинитет към Дексаметазон и 10 пъти по-слаб за кортикостерон; агонисти – метилпреднизолон и бетаметазон; антагонист – мифепристон. MR са разпространени в хипокампа и зоните на лимбичната система, GR са разпространени във всички отдели на мозъка. Във физиологични условия кортизолът активира основно MR в хипокампа, с минимална или липсваща активация на GR. MR има невротрофична функция на клетъчно ниво и отношение към паметта и ученето. При високи кортизолови нива се активират и двата типа рецептора, включително MR в лимбичната система. При приложение на синтетични КС (Дексаметазон, Бетаметазон) се активират GR, но не и MR. Продължителната употреба на синтетични КС потиска хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и намалява ендогенните кортизолови нива на системно ниво и в ЦНС. Освен това Дексаметазон се елиминира бързо от ЦНС чрез специфичен рецептор, което води до ниски КС нива в ЦНС (ендогенни и екзогенни) с парадоксална реактивация на микроглията и невроинфламаторните процеси. Всичко описано води до крайния ефект на продължителна КС-терапия: невродегенерация, демиелинизация, нарушена синаптична функция, загуба на кортизол-медиация невротрофичен ефект [73]. От съществено значение за ефектите на КС-терапия върху нервната система са: гестационната възраст (етап на неврологично развитие, рецепторна активност, ендогенни нива на кортизол), продължителността на експозиция, дозов режим (кумулятивна доза), фармакологични характеристики на екзогенен КС [226]. Пре- и постнаталното излагане на КС (обща кумулативна доза) води до понижена

пролиферация и засилена апоптоза при свързване с ЦНС-глюкокортикоидните рецептори. Това води до намалени церебрални и церебеларни обеми на термин (атрофия) [326]. В периода на активно церебрално и церебеларно развитие и растеж (24 г.с – 37 г.с.) мозъкът е особено чувствителен към увреждащи фактори. Индиректен ефект на КС върху ЦНС може да се свърже с нестабилния глюкозен метаболизъм, преходна надбъбречна недостатъчност след продължителна употреба на КС, съпътствана от „тихи“ хипогликемии. Ранното постнатално приложение на Хидрокортизон (поради ранна надбъбречна недостатъчност при недоносени през първата седмица) има положителен ефект върху неврологичната прогноза, особено в случаите с хориоамнионит. Обратен е ефекта на Дексаметазон върху прогнозата прилаган през първите 7 дни – повишена честота на ИВК, гастроинтестинална колонизация, забавен мозъчен растеж, изоставане в НПР, ДЦП [116], [117]. Множество проучвания са установили повишаване честотата на мозъчни абнормности, ПВЛ и нарушен растеж, включително мозъчен при употребата на КС в терапевтичната схема при БПД [312]. Установява се разлика в дългосрочната прогноза по отношение приложението на КС във възрастта 7-14 дни спрямо това след 21-ви постнатален ден. Ранното приложение (7-ми – 14-ти ден) се свързва с понижен риск от нарушено НПР, спрямо късното приложение (след 21-ви ден). Ефектът също е дозозависим: при увеличаване дозата Дексаметазон с 1 мг / кг увеличава риска от ДЦП и когнитивен дефицит с 40%. Приложението на КС след 33 г.с. има още по-съществен негативен ефект върху прогнозата. На база тези данни се установява, че оптималния прозорец за КС-терапия (без негативен дългосрочен ефект върху неврологичното развитие и мозъчния растеж) е между 14-ти ден и 32 г.с. постнатално при недоносени под 30 г.с. с повишен риск от развитие на БПД [347].

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.), 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):

- 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).

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

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 дял при пациентите от група 3.

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

Обсъждане:

Сред водещите неонатални рисковите фактори за ранни и късни неврологични увреждания са ранен неонатален сепсис, хипогликемия, хипоксия, хипокапния / хиперкапния, хипернатриемия [56], [167], [291], [319], [324], [361].

Един от известните водещи рискови фактори за ЦНС-увреждане е инфекцията. Както интраутеринните инфекции, така и ранният неонатален сепсис или рекурентни неонатални инфекции поставят новороденото в опасност от мозъчни поражения. Недоносените са особено чувствителни в периода 23 г.с. – 32 г.с. поради незрели олигодендроцити и несъвършена авторегулация и васкуларизация на мозъка [64]. Наличието на бактериемия / сепсис дори без микробна инвазия в ЦНС могат да доведат до увреждания. Съдовите и мозъчни ендотелни Toll-like рецептори (TLRs) произвеждат проинфламаторни цитокини / хемокини при бактериална стимулация. Инфламаторните медиатори преминават свободно хемато-енцефалната бариера. Това води до прокоагулационно състояние в мозъчните съдове, нарушена церебрална хемодинамика, увреждане на миелина и миелин-произвеждащите клетки, повишена възприемчивост към други увреждащи нокси [318].

Доказано е, че тежките хипогликемия и хипергликемия водят до мозъчни увреждания. Все още липсват категорични доказателства, че леката хипогликемията има подобен ефект [104]. Различните популации неврони, чувствителни към глюкозните

нива (глюкозо-възбудими и глюкозо-инхибирани) реагират с потискане или свръхвъзбудимост при хипогликемия съответно. Тези групи неврони се разполагат в хипоталамуса, таламуса, амигдалата, хипокампа и префронталната кора [76]. В мозъка нивото на глюкоза е около 30% от кръвното ѝ ниво, с минимални флуктуации при лека хипо-/хипергликемия. Само екстремни промени в кръвната захар водят до нарушен мозъчен гликемичен статус [137]. Хипогликемията предизвиква невронална деполяризация с повишаване нивата на извънклетъчен глутамат, което е първата стъпка към невроналната ексцитотоксичност и смърт. Глутаматът се явява и ключов невротрансмитер в регулацията на мозъчния кръвоток при тежка хипогликемия [151]. При тежка хипогликемия се засягат предимно окципиталните мозъчни дялове, свързано с регионални особености на глюкозния метаболизъм, активността на синаптогенезата и матurationни процеси в тази зона. Могат да бъдат засегнати бялото мозъчно вещество и кората, както и базалните ганглии, и кортико-спиналния тракт [149]. Тежките неонатални хипогликемии могат да доведат до дългосрочни неврологични, зрителни и когнитивни дефицити, епилепсия [305]. По отношение ИВК хипергликемията е водеща, спрямо хипогликемията като индикаторен показател. Хипогликемията е рисков фактор за развитието на dWMI и точковидни лезии в бялото мозъчно вещество [188].

Тежката хипопротеинемия, типична за екстремно недоносените, се свързва с повишена честота на РДС, ниско онкотично налягане на кръвта и артериална хипотония. Това води до нарушен плазмен обем и органен кръвоток, церебрална исхемия или хеморагия при недоносените [335]. Според някои автори липсата на антенатална КСП се свързва с тежка хипопротеинемия при недоносените [182].

Хипернатриемията е често срещана при екстремно недоносени, предимно поради повишени водни загуби. Някои проучвания показват, че хипернатриемията (>150 mmol/l) е независим рисков фактор за развитието на ИВК [217], [352]. Предполага се, че причината за възникване на ИВК е хипернатриемична дехидратация (хиперосмоларитет)

и артериална хипертония през първите 72-96 часа постнатално. Освен типичните ИВК могат да се открият линейни лезии в паренхимата и на границата кора-бяло мозъчно вещество, с последваща енцефаломалация [325]. Обсъжда се и обратната връзка – мозъчната хеморагия (с увреждане на хипоталамични ядра), с последваща понижена секреция на антидиуретичен хормон и хипернатриемия [168]. Нарушения в глюкозния метаболизъм (хипо-/хипергликемия) също са свързани с хипернатриемия и ИВК [102], [359].

При промени в нивата на pCO_2 се наблюдава вазоактивен ефект върху мозъчните съдове. Хипокапнията е резултат от хипервентилация по централен или ятрогенен механизъм (апаратна вентилация). Тя води до церебрална вазоконстрикция с хипоперфузия, хипоксия, енергийна недостатъчност и последваща мозъчна увреда (ИВК, ПВЛ) [83]. Хиперкапнията има обратен ефект – вазодилатация на церебралните съдове с последващи едем и повишен риск от ИВК [343].

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 час) с рутинните кръвни проби от артериална или венозна кръв.

Сравнителният анализ на пациентите от **група 1** и **група 2** по отношение корелация на IL-6 с ранни ултразвукови промени показва, че (*табл. 18, табл. 19*):

- При стойности на IL-6 >7.0 няма статистически достоверна разлика между двете групи ($p = 0.188$). Аналогични са заключенията за стойностите на IL-6 > 100.0 ($p = 1.000$).
- 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.

Таблица 18. Анализ на зависимостта между IL-6 > 7,0 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 левкомаляция*

- 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**.

Таблица 19. Анализ на зависимостта между IL-6 > 100,0 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 няма статистически достоверна разлика между двете групи (p = 1.000). Аналогични са заключенията и за стойностите на IL-6 > 100.0 (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).

Обсъждане:

В последните години нараства интересът към използването на биомаркери, които да насочат към мозъчните увреждания при недоносени преди клиничната им изява и преди възникването на трайни нарушения [278]. Проинфламаторните цитокини са основни медиатори и индикатори на възпалението. Разпространението и

взаимодействието им с клетки извън имунната система може да доведе до органична увреда [323].

Има данни, че проинфламаторните цитокини, освобождавани при инфекция тригерират невроналната увреда при недоносените новородени [304]. Активираната микроглия продуцира потенциално токсични медиатори и цитокини, които водят до повишен пермеабилитет на кръвно-мозъчната бариера, последвано от повишено навлизане на макрофаги и левкоцити в церебралната тъкан. Макрофагите и астроцитите отделят високи нива TNF- α , IL-6, IFN- γ [140]. Екзогенният внос или свързъкспересията на цитокини повишава хипоксичното и ексцитотоксично увреждане на бялото мозъчно вещество. Инхибирането на проинфламаторните цитокини води до редуциране на исхемичната мозъчна увреда [129]. Цитокините могат да индуцират клетъчната апоптоза, възпалителен отговор в съдовия ендотел, левкоцитна адхезия и инфилтрация в исхемичния мозък, локална астроглиоза и микроглиална активация с последващо освобождаване на азотен оксид, супероксид и други инфламаторни медиатори. Предполага се, че персистирането на ниски нива церебрални цитокини, в резултат от инфекция, травма или продължителна апаратна вентилация, води до понижена невронална възбудимост и увреждане на кортикалните неврони. Повишените нива на интерлевкин 6 (IL-6) в кръв от пъпна връв или амниотична течност се свързват с отклонения в церебралните ултразвукови образи, характерни за WMI, както и с късни неврологични отклонения. Интраутеринна инфекция, индуцираща фетален системен възпалителен отговор, може да доведе до системна инфекция и локализирано ЦНС-увреждане при новороденото [191]. Недоносените с WMI имат повишени нива на IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α в цереброспиналната течност и в лезии на бялото мозъчно вещество [58].

Интерлевкин-6 (IL-6) е цитокин с много широк спектър от функции, включително върху развитието на хемопоетичната и нервната система. IL-6 е един от най-силно

изразените медиатори на възпаление и достига пикови концентрации 3-4 часа след патогенната стимулация [327]. IL-6 стимулира свръхпродукцията на VEGF, което води до повишени ангиогенеза и съдов пермеабилитет. IL-6 действа също и като сигнален фактор при тъканна увреда, която не е свързана с инфекциозен причинител и преминава свободно КМБ. IL-6 има и антиинфламаторни ефекти като антагонизира действието на TNF- α и IL-1 β .

Проведени са множество проучвания относно ролята на проинфламаторните цитокини, в частност IL-6, като маркери на невронална увреда при недоносените. Caldas et al. сравняват нивата на IL-6 в пъпна връв при недоносени (< 1500 грама) с честотата на ИВК в същата група, без да откриват статистически значима корелация [85]. Подобни са заключенията на други автори [79].

Неер et al. сравняват нивата на IL-6 през първите 12 часа след раждането при недоносени под 28 г.с. (n = 88) и стигат до заключението, че IL-6 е независим предиктивен фактор за развитието на ИВК и може да служи като биомаркер за тежките неврологични увреждания. Те също така установяват, че високите нива на IL-6 (>100 pg/ml) се свързват не само с повишена честота на ИВК, но и с тази на sIVH [169]. Подобни са заключенията направени от Kassal et al., които изследват нивата на IL-6 в кръв от пъпна връв при недоносени с тегло < 1500 грама [196]. В проучването на Poralla et al. се демонстрира връзката между повишените нива на IL-6 и ИВК при екстремно недоносени, като в групата със значително повишен IL-6 (> 100 pg/ml) се открива понижена активност на фактор VII и повишена концентрация на фибриноген [279].

Относно генезата на ПВЛ се предполага, че водещи етиологични фактори са исхемията и системната инфекция [270]. Това води до повишен интерес към връзката на проинфламаторните цитокини с развитието на ПВЛ. Martinez et al. доказват, че майките на новородени, които са развили ПВЛ и ИВК, са имали по-високи нива на IL-6 в околоплодната течност спрямо жените, родили новородени без мозъчни увреждания

[229]. Ellison et al. откриват повишени нива на IL-6, IL-10 и TNF- α в цереброспиналната при новородени с ЯМР-данни за WMI [129]. Prociانوy и Silveira, установяват, че новородените с ранен сепсис и/или НЕК (и високи плазмени нива на IL-6) имат повишен риск от WMI, дори след корекции за гестационна възраст и тегло при раждане [114]. Hofer et al. (n = 176 недоносени) установяват силна зависимост между повишените концентрации на IL-6 в кръв от пъпа и честотата на ранен неонатален сепсис, неонатална смъртност, респираторна и неврологична заболяемост (ИБК и ПВЛ) [174].

В проведеното проучване 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 ИБК 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 категорийни 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
Прееклампися	8	33,3	18	30,0	0,798
Пол					0,634
Мъжки	14	58,3	31	51,7	
Женски	10	41,7	29	48,3	
Начин на раждане					0,201
Цезарово сечение	19	79,2	38	63,3	
Нормален път	5	20,8	22	36,7	
АПГАР I' ≤ 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 левкомалация; IVH – интравентрикуларни хеморагии; PHI – перивентрикуларен хеморагичен инфаркт

Обсъждане:

Chiesa et al. (доносени n=113, недоносени n=35) установяват, че гестационната възраст има обратно пропорционална връзка спрямо стойностите на IL-6, получени на 0, 24-ти и 48-ми час след раждането. При недоносените средните концентрации на IL-6 са повишени към момента на раждането, без значителна динамика на 24 и 48 часова възраст и постепенно спадане на нивата през следващите седмици. Приема се, че кинетиката на IL-6 при недоносени е физиологична реакция на стрес, настъпил вътреутробно. Недоносените са със значително по-високи средни нива на IL-6 спрямо доношените [54], [95], [249]. Не се открива корелация на стойностите на IL-6 с гестационната възраст и интраутеринна хипотрофия при изключване от анализа на недоносените с данни за интраутеринна инфекция [125].

Не се откриват корелации между нивата на IL-6 и пола на новороденото, при липса на перинатална и неонатална патология [249]. При изследване на новородени от мъжки пол се установява по-слаба корелация между нивата на IL-6 и неврологичните усложнения, спрямо тази, откривана при новородените от женски пол [63].

Протрахираното раждане е свързано с повишено производство на IL-6, предимно с плацентарен произход. По-високи нива на IL-6 се установяват при вагинално раждане, спрямо тези при елективно Цезарово сечение [90]. Отклоненията в кардиотокографския запис, наличието на оцветени околоплодни води, майчините фебрилитет и възпалителна активност (повишени Leu, CRP) също корелират с повишени нива на IL-6. Антибиотичната терапия при родилките показва обратна зависимост със стойностите на IL-6. [125]. Перинаталната асфиксия може да доведе до повишение на IL-6 в серума и цереброспиналната течност непосредствено след раждането, без връзка с наличието или липса на бактериемия. При сравнение по показателите: АПГАР, ацидоза, респираторна депресия и степен на енцефалопатия (хипоксия-исхемия) се установява, че при

последния има най-значимо повишени стойности на IL-6 в неонаталната кръвна проба [95].

В проучването си Hansen-Pupp et al. откриват корелацията между високите нива IL-6 (при недоносени < 32 г.с.) и преждевременно пукнат околоплоден мехур (ППОМ) [163]. IL-6 е най-добрият кандидат като диагностичен биомаркер за откриването на субклинично протичащо интраамниотично възпаление, водещо до преждевременно раждане [95], [101], [174]. Диагностицирането на феталния системен възпалителен отговор (чрез концентрацията на IL-6 в кръвта на плода) е средство за ранен скрининг на рискови групи новородени, за развитието на ранен неонатален сепсис [248]. Интерлевкин-6 е ранен биомаркер за неонатален сепсис – концентрациите му се повишават около 2 часа след началото на бактериемията, с пик около 6-ти час и постепенно понижаване след 24-ти час. Стойностите му са повишени около 48 часа преди появата на клинични симптоми при сепсис [150]. Все още са дискусативни нормалните стойности на IL-6 при новородени. Все повече автори установяват прагови стойности на IL-6 за диагностика на неонатален сепсис ≥ 30 pg/ml с висока сензитивност и специфичност [10], [283]. Неонаталната левкоцитоза и олевяване също показват корелация със завишените стойности на IL-6 [125].

Пренаталното приложение на кортикостероиди има известен антиинфламаторен ефект при плода. Феталните нива на КС се равняват на около 30% от майчините и спадат бързо около 4 часа след приложението на Бетаметазон. Около 15 часа след антенатално приложение на КС се наблюдава понижаване в нивата на IL-6 при плода, последвано от постепенното им възстановяване след около 7 дни [204].

Открива се положителна връзка между нивата на IL-6, апаратната вентилация и необходимост от FiO₂ над 0,3. Оксидативният стрес стимулира производството на IL-6. Около 2 часа след началото на апаратната вентилация при групата с високи

вентилаторни и кислородни нужди се наблюдава сигнификантно повишение в нивата на IL-6 [88].

Завишените нива на IL-6 от пъпна връв показват положителна корелация с тежестта на респираторна патология, ПАК, ремоделирането на белодробните съдове, БПД [257]. Известно е, че IL-6 стимулира експресията на VEGF. Повишените нива на IL-6 при новороденото (от пъпна връв, от плазма след раждането) са независим биомаркер за развитието на тежка ROP [170], [268].

В изследваната група се установява корелация между нива на IL-6 $> 7,0$ pg/ml с положителните микробиологични проби, взети след раждането, както и с необходимостта от провеждане на апаратната вентилация (IPPV / HFOV). Необходимо е допълнително проучване на праговите стойности на IL-6 като показател за ранен неонатален сепсис.

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 **ИБК** 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 ИБК 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* (АНВ, СС, SCD, IHF, TOD) като зависими от **ИВК** и **ПВЛ** по отделно. След статистическата обработка се установи, че както ИВК, така и ПВЛ са сигнификантни рискови фактори за възникване на дилатиран преден рог на латералните вентрикули ($АНВ \geq 0,3$ cm), (*табл. 27*). **ИВК** увеличава риска за възникване на дилатиран преден рог на латералните вентрикули с около 4,6 пъти, а **ПВЛ** – около 2,5 пъти.

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

ПВЛ е значим рисков фактор за възникване на разширени **ВЛП**. Наличието на ПВЛ увеличава риска за последното 2,6 пъти (*табл. 28*). **ПВЛ** е статистически значим рисков фактор за изтъняване на корпус калозум на термин ($СС\ TEA \leq 0,15$ cm). Наличието на ПВЛ увеличава риска за последното 3,3 пъти (*табл. 29*). Няма статистически достоверна зависимост между ПВЛ / ИВК и дилатацията на окципиталния рог ($TOD \geq 2,4$ cm), ($p > 0,05$).

Таблица 28.2 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

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

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

Обсъждане:

По литературни данни може да се наблюдават съпътстващи сигнификантни ИВК и ПВЛ (3-5 % от случаите) [89]. Сигнификантните ИВК могат да доведат до вентрикуларна дилатация с последващо увреждане на олигодендрцитните прекурсори, нарушена миелинизация и ПВЛ. Това увреждане на бялото мозъчно вещество се дължи на следните патологични реакции: оксидативен стрес, възпаление, глутаматергична ексцитотоксичност, нарушени сигнални пътища в мозъка и ремоделиране на извънклетъчния матрикс. Тези реакции се дължат на освобождаването при хеморагия тромбин, фактори на комплемента, имуноглобулини, желязо и хем, с токсичен и инфламаторен ефект върху мозъка. Масивните ИВК повишават вътречерепното налягане, последвано от понижени мозъчен кръвоток и оксигенация, нарушена кръвно-мозъчна бариера [67], [199].

Сигнификантните ИВК (sIVH) са рисков фактор за развитие на постхеморагична хидроцефалия при 35% от VLBW, като при 15% от случаите се налага интервенция [286]. Установена е правопрпорционална зависимост между размера на мозъчната хеморагия и постхеморагичната вентрикуларна дилатация. При ИВК III степен (голямо количество кръв във вентрикулите, обструкция на ликворния ток) рискът от развитие на ХЦ е висок спрямо РНІ. Постхеморагичната вентрикуларна дилатация (ВД) обикновено се установява 10-14 дни след хеморагията и може да има бърза (при 35% от случаите) или бавна прогресия (при 65% от случаите). Нарастващите вентрикулни параметри

предшестват със седмици клиничната изява. Оценката на формата на латералните вентрикули помага за диференциране между постхеморагичната ВД от ex vasco дилатацията при WMI [107].

Уврежданията на бялото мозъчно вещество могат да доведат до понижени мозъчни обеми, разширени ликворни пространства и кортикални нагъвания на ТЕА – характеристики на мозъчната атрофия. Впоследствие може да се наблюдава намалена обиколка на главата, но разширените ВЛП на термин предшестват появата на микроцефалия [357].

Едно от предимствата на ултразвуковото изследване е възможността за Доплерова оценка на хемодинамиката в реално време. Най-често използваният Доплеров показател е резистивният индекс (RI) на arteria cerebri anterior (ACA) - RI_{ACA} . Оценката на скоростите на мозъчния кръвоток може да предостави информация за риска от мозъчно увреждане като ИВК и тежестта на мозъчното поражение при хипоксия-исхемия. Доплеровото изследване предоставя възможност за индиректна оценка на риска от ИВК и ПВЛ чрез обективизиране промените, характерни за предразполагащите им фактори [233].

При проведеното проучване не се наблюдава корелация между ИВК и ПВЛ, описано с честота около 3-5% 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 й 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 РН) 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, данни за 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, ВЕ, Lactate при новороденото, необходимост от интубация в РЗ, CRIB II score
- ✓ **Ранна заболеваемост:** белодробна хеморагия, ПАК, температурна нестабилност, тежест на респираторен дистрес на база режим на проведената апаратна вентилация
- ✓ **Лечение при новороденото:** късно начало или липса на терапия с Кафеин цитрат
- ✓ **Лабораторни показатели при новороденото (до 72-ри час):** общ белтък, кръвна захар, рСО₂, Na⁺, Leu, CRP, IL-6, положителна микробиология
- ✓ **Допълнителни ултразвукови показатели:** RI_{ACA}

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.
- 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.

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

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 Еритропоедин.

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.

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.

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

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, BE, 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 показва, че (*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 във финалния вариант на уравнението остават три от показателите – БПД, 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). 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%.

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	≤ 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.)	≤ 27,5 / > 27,5	13,929	5,135	37,784	<0,001				
CRIB II score	≥ 8 / < 8	13,200	4,714	36,963	<0,001				
Обиколка на главата (см.)	≤ 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)	≥ 144,5 / < 144,5	3,910	1,607	9,516	0,003				
Кръвна захар (mmol/l)	≥ 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)	≥ 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

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 ^{0/7} - 27 ^{6/7} г.с.)			Група В (28 ^{0/7} - 31 ^{6/7} 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

Обсъждане:

Възможността да се прогнозира продължителността на болничен престой при недоносените позволява оптимално разпределение на ресурсите на НИО [300]. Множество проучвания показват, че 22-48% от дните болничен престой в НИО са ненужни [68]. Проучване с над 8000 недоносени новородени под 32 г.с. показва средна продължителност на болничен престой за Европа 63,1 дни (54,0-70,1 дни), като престоя на недоносените под 26 г.с. е два пъти по-дълъг от този на родените в 31-32 г.с. Продължителността на болничен престой показва значима корелация с гестационната възраст и тежестта на придружаващите усложнения и заболяемост (ИУХ, БПД, инфекции, хирургични проблеми, неврологични усложнения, малнутриция, неефективно сукане) [225].

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).

Таблица 36. 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 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.

При пациентите от **група 1** и **група 2** сравнителният анализ показва, че статистически достоверни разлики има само по отношение ДЦП (*табл. 37*). 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.

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.

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

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 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 потенциалната зависимост между показатели от късното проследяване и ултразвуковия скор на термин (CUS score), (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

След анализ на резултатите се установяват следните корелации:

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

Обсъждане:

Недоносеността е водещ фактор за развитие на ДЦП. Честотата на ДЦП при недоносените под 32 г.с. възлиза на 5-15% и се увеличава с понижаване гестационната възраст [208]. Постнаталните фактори като ИВК, ПВЛ, церебрален инфаркт, сепсис, керниктер, енцефалити, менингити представляват 3,9-17,1% от причините за възникване на ДЦП [92]. Мозъчните хеморагии и ПВЛ са водещи причини за развитието на ДЦП при недоносените [43]. Големите паренхимни хеморагии показват най-висок относителен риск за развитие на ДЦП от всички форми на ИВК (RR 4.2 [95% CI 1.8–

9.9)], [157]. Енцефалопатията на недоносеното (ЕОР) е водещ рисков фактор за ДЦП, като 20-60% от пациентите с ЕОР развиват ДЦП. Енцефалопатия на недоносеното е сборно понятие за деструктивни поражения и нарушения в развитието на бялото и сиво мозъчно вещество, вследствие хипоксично-исхемично увреждане и инфекция / възпаление [99]. Това са и най-често срещаните мозъчни увреждания, описвани при диагностика с ЯМР на деца с церебрална парализа. Обемът и разпространението им корелира с моторния и когнитивен дефицит [262]. Двустранните фронто-парието-окципитални кисти се асоциират с висок риск от ДЦП – ди-/квадриплегии, централна слепота поради атрофия на зрителния нерв и когнитивен дефицит [52]. Най-честата причина за увреждане на бялото мозъчно вещество в комплекса на ЕОР е ПВЛ, която е независим прогностичен фактор за развитие на ДЦП [221]. Данните за мозъчна атрофия на термин, като следствие от dWMI, се свързват с 3 пъти по-висок риск от нарушения в НПР, когнитивен дефицит, ДЦП, зрителни и поведенчески отклонения [265].

Най-честите зрителни нарушения при деца, родени преждевременно, са ROP и централна слепота, вследствие мозъчни увреждания (включително сигнификантните ИВК и ПВЛ). Кистичната ПВЛ е значим рисков фактор за развитие на зрителни нарушения при недоносените (RR 19.13 [5.23–69.98]). Не се установява подобна зависимост между ИВК (включително паренхимните хеморагии) и слепотата в детска възраст [89], [157]. Всички недоносени са с повишен риск от рефрактерни нарушения (миопия, астигматизъм, анизометропия и страбизъм). Някои от децата, провели лазерна терапия за ROP могат да развият катаракта, глаукома или рефрактерни нарушения [337].

Кистичната ПВЛ също е водещ рисков фактор за глухота и нарушения в слуха при децата, родени недоносени (RR 8.15 [1.45–43.82]). Не се установява подобна зависимост по отношение сигнификантните мозъчни хеморагии [157].

Има данни, че 35% от недоносените с ИВК и 76% от тези със сигнификантни ИВК, ПВЛ или вентрикулна дилатация имат нужда от включване в специални образователни

програми, спрямо 10% от доношените. ИВК е независим рисков фактор за когнитивен дефицит, като значимостта му нараства с повишаване степента на мозъчната хеморагия. Нарушенията в речта също се явяват функция на недоносеността и мозъчните увреждания по типа на ИВК и ПВЛ [290].

Около 9% от недоносените остават с растежен и тегловен дефицит в детството, без това да е свързано с ИУХ при раждането. Интраутеринната хипотрофия е значим предиктивен фактор за изоставане в тегловния прираст на 6, 12 и 18 месечна възраст [275]. Освен самата недоносеност, допринасящи фактори за постнатална хипотрофия при децата с неврологични увреждания са проблеми свързани с малнутриция, ендокринна дисфункция (дефицит на растежен хормон и IGF-1), инфекции [205].

Всички големи проучвания за късно развитие при недоносени показват корелация между значимите УЗ-отклонения и неблагоприятни неврологични последици в ранното детство [106]. Като значими УЗ-промени се приемат паренхимните хеморагии (PHI), вентрикуломегалията (BM), кистични лезии без значение от размера, локацията и разпространението им. В част от случаите се включват патологичните персистиращи перивентрикуларни хиперехогенности [259].

Отклоненията в ТФЕ на термин могат да служат като предиктивен показател за развитие на ДЦП (29% сензитивност, 86% специфичност) [108]. Ancel et al. откриват силна, независима от други фактори, връзка между УЗ-промени и ДЦП. Техните заключения са следните [62]:

- ✓ около 50% от новородените със сигнификтна перивентрикуларна ХЕ или BM развиват ДЦП
- ✓ персистиращата сигнификтна перивентрикуларна ХЕ (dWMI), BM, PHI, cPVL имат силна предиктивна стойност по отношение на квадрипарезите
- ✓ изолираните ИВК няма значима предиктивна стойност по отношение на ДЦП

- ✓ ИВК, само в комбинация със сигнификтна перивентрикуларна ХЕ, има прогностична стойност по отношение психо-моторни дефицити в детството
- ✓ не може да се разчита единствено на ултразвуковите промени при недоносените за прогнозиране на леки неврологични увреждания в ранното детство и за когнитивни дефицити в училищна възраст

Разширените ВЛП (като признак на мозъчна атрофия, за разлика от доброкачествените) при недоносени, установени на ТЕА се свързват с двукратно повишена честота на изоставане в НПП, на 18-24 месечна възраст (груба и фина моторика, когнитивно и речево развитие, социални умения). Увеличената SCD > 3,5 мм показва 23,5% риск от ДЦП с GMFCS > 2, спрямо 6,0% в контролната група при недоносени < 32 г.с. [357].

Според проучването на Eduardo Gonzalez-Moreira et al. размерите на корпус калозум (corpus callosum, CC) и латералните вентрикули при недоносени, оценени на термин, имат добра предиктивна стойност по отношение показателите за нервно-психическо развитие (MDI - Mental Developmental Index, PDI - Psychomotor Developmental Index) [155].

De Vries et al. в мултицентрово проучване установяват 76% сензитивност и 95% специфичност на значимите УЗ-промени за развитие на ДЦП на 2 години (при новородени под 32 г.с.), като акцентират, че прогностично-значимите невросонографски промени в 30% от случаите се появяват след 28-ми ден [106], [219].

Актуалната детайлна ултразвукова система за оценка на термин [311] при недоносени показва добра корелация с ЯМР. Оценяват се наличието или липсата на кистични промени, кора и дълбоко сиво мозъчно вещество, церебелум, размери на латералните вентрикули, външни ликворни пространства и корпус калозум. Това позволява дефинирането на всички значими мозъчни отклонения при недоносени –

ИВК, РНІ, кистични и некистични WMI, индиректни признаци за нарушен мозъчен растеж (атрофия). Прогностичните стойности на ТФЕ и ЯМР, проведени на термин по отношение ДЦП и значим когнитивен дефицит на 30 месеца са сравними, с висока чувствителност и специфичност (95% за ЯМР, 90% за ТФЕ) [177], [311].

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 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.

VI. 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 / cPVL), са следните:

- ✓ **Перинатални показатели:** гестационна възраст < 28^{4/7} г.с., обиколка на главата при раждане < 28,5 см, вагиналното 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 ($Leu < 8 / > 30 \text{ G/l}$), 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, с 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.

VII. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България е проведена комплексна оценка на зависимостите между неонаталните неврологични увреждания при недоносени, ПЛ-б 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-б 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 IL-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 ѝ, установени при настоящето проучване.

VIII. КНИГОПИС

1. **Атанасова, В., Р. Йонов, В. Симов, Анемия при недоносени деца - ранна и късна профилактика с епоетин бета, *Pediatrica*, 49, 2009, N 4, ISSN 0479-7876, с. 52-54**
2. **Атанасова, В., Проследяване на физическото и нервно-психическото развитие при деца, родени преди 33-та гестационна седмица, *MEDINFO*, 17, 2017, N 1, ISSN 1314-0345, с. 64-67**
3. **Атанасова, В., Д. Георгиева-Коцева, Е. Гьокова, Дългосрочна прогноза при близнаци, родени с тегло под 1000 грама, *MEDINFO*, 21, 2021, N 2, ISSN 1314-0345, с. 56-59**
4. **Вакрилова, Л., З. Емилова, Б. Слънчева, А. Димитров, А. Николов, Н. Яркова, Влияние на начина на родоразрешение върху изхода и прогнозата при новородени с екстремно ниско тегло, *Akush. i ginekol.*, 41, 2002, N 2, ISSN 0324-0959, с. 24-27**
5. **Вакрилова, Л., М. Калайджиева, Б. Слънчева, А. Попиванова, В. Методиева, Т. Гарнизов, Състояние при раждането, специфика и обем на реанимацията в родилна зала при новородени с много ниско и екстремно ниско тегло, *Akush. i ginekol.*, 41, 2002, N 2, ISSN 0324-0959, с. 18-23**
6. **Вакрилова, Л., З. Емилова, Б. Слънчева, М. Калайджиева, Т. Праматарова, Н. Яркова, Въвеждане на CRIB като ранен прогностичен индекс при постъпващи в неонаталните интензивни отделения новородени с тегло под 1500 g, *Akush. i ginekol.*, 46, 2007, N Suppl. 1, ISSN 0324-0959, с. 66-73**
7. **Вакрилова, Л., Б. Слънчева, Н. Яркова, Т. Праматарова, Р. Шишкова, З. Емилова, Протокол за парентерално хранене при новородени деца с висок риск, *Akush. i ginekol.*, 49, 2010, N 2, ISSN 0324-0959, с. 61-64**
8. **Вакрилова, Л., Б. Слънчева, А. Димитров, А. Николов, Новородените с много ниско тегло и гестационна възраст преживяемост, прогноза, перспективи, *Akush. i ginekol.*, 50, 2011, N 1, ISSN 0324-0959, с. 31-36**
9. **Вакрилова Л., Ранни критерии за оценка на риска и прогнозата при новородени деца с тегло под 1500 грама, Дисертационен труд, 2011, Медицински университет, София**
10. **Гацева, П., А. Блажев, З. Йорданов, В. Атанасова, „Early Diagnostic Markers of Late-Onset Neonatal Sepsis.” *Pediatric reports* vol. 15,3 548-559. 2023.**
11. **Георгиева, Р., Ишемични увреждания на ЦНС при недоносени деца, *Medical Magazine*, 2018, N 6, ISSN 1314-9709, с. 46-51**
12. **Георгиева, Р., Вътречерепни кръвоизливи при новородени деца, *MEDINFO*, 21, 2021, N 2, ISSN 1314-0345, с. 50-54**
13. **Георгиева, Р., Ишемични увреждания на централната нервна система при недоносени деца. Съвременни възможности за превенция, *MEDINFO*, 22, 2022, N 1, ISSN 1314-0345, с. 212-216**
14. **Георгиева, Р., Д. Влахова, Късно проследяване и прогноза при недоносени деца, *GPNews*, 23, 2022, N 5, ISSN 1311-4727, с. 43-48**
15. **Димитракова, Е., Н. Милчев, И. Баташки, С. Каруманчи, Причинно-следствени зависимости на някои циркулиращи плацентарни ангиогенни протеини със серумното ниво на цитокините: IL-2, IL-6, IL-10 при бременни с прееклампсия, *Akush. i ginekol.*, 46, 2007, N 9, ISSN 0324-0959, с. 4-8**
16. **Иванов, И., „Clinical plus ultrasonographic prediction after hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: M.V.Perat (ed.). *Cerebral palsy at the Turn of the Millenium.*“ The presentations from the**

- 5th International Congress on Cerebral Palsy. Bled (Slovenia), June 7-10, **2001**. Monduzzi Editore: Bologna (Italy); 2001: 35-44.
17. **ИНФОСТАТ** - Национален статистически институт (2000-2022г)
 18. **Кръстева, М., М. Малинова**, Оксидативен стрес при недоносени, *Akush. i ginekol.*, 51, **2012**, N 3, ISSN 0324-0959, с. 35-42
 19. **Кръстева, М., И. Генева**, Постхеморагични церебрални усложнения при недоносени с екстремно ниско тегло при раждане - поведение, проследяване и прогноза, *Pediatrīia*, 53, **2013**, N 2, ISSN 0479-7876, с. 52-54
 20. **Кръстева, М.**, Болката в неонаталния период. I - физиологични аспекти, причини, отговор, диагноза и последици на неонаталната болка, *Akush. i ginekol.*, 52, **2013**, N 5, ISSN 0324-0959, с. 47-53
 21. **Кръстева, М.**, Болката в неонаталния период II - нефармакологични и фармакологични методи на лечение, *Akush. i ginekol.*, 52, **2013**, N 6, ISSN 0324-0959, с. 29-37
 22. **Мумджиев, Х., Б. Сънчева**, Интраутеринната хипотрофия и програмиране на здравето. Късни проблеми при новородените деца с интраутеринна хипотрофия, *Akush. i ginekol.*, 52, **2013**, N 2, ISSN 0324-0959, с. 40-47
 23. **Мумджиев Хр.**, Рискови новородени деца, *Неонатология*, **2018**, стр. 113-132
 24. **Мумджиев, Х.**, Нарушения в психо-моторното развитие и поведенчески проблеми при недоносените деца, *MEDINFO*, **2018**, N 1, ISSN 1313-4624, с. 56-59
 25. **Мъсева, А., А. Димитров, Б. Слънчева, Я. Янкова, Е. Койчева, А. Николов**, Възможностите за ранна диагноза на вродена майчино-фетална инфекция при новородените преди термин с помощта на CRP и IL-6, *Akush. i ginekol.*, 50, **2011**, N Suppl. 1(ч.1), ISSN 0324-0959, с. 8-11
 26. **Мъсева, А., А. Димитров, А. Николов, И. Алтънкова, Н. Койчева**, Мястото на IL-6 в диагнозата на предтерминното раждане, *Akush. i ginekol.*, 51, **2012**, N 3, ISSN 0324-0959, с. 9-14
 27. **Николов, А., Е. Павлолва, Н. Яръкова**, Детска церебрална парализа - перинатални аспекти, *Akush. i ginekol.*, 50, **2011**, N 5, ISSN 0324-0959, с. 37-44
 28. **Николов, А., Е. Павлова, Н. Яръкова**, Превенция на детската церебрална парализа през бременността и по време на раждането, *Akush. i ginekol.*, 50, **2011**, N 7, ISSN 0324-0959, с. 22-26
 29. **Николов, А.**, Превенция на детската церебрална парализа през бременността и по време на раждането, *Health.bg*, 10, **2012**, N 6, ISSN 1312-1340, с. 44-45
 30. **Праматарова, Т., Б. Слънчева, Н. Яръкова, Л. Вакрилова, З. Емилова, Р. Шишкова, А. Димитров, А. Николов, П. Радулова, С. Хитрова**, Лечение на анемията на недоносеността с beta-R-HU-Erythropoietin и ролята на Hupoxia-inducible factor, *Akush. i ginekol.*, 49, **2010**, N 1, ISSN 0324-0959, с. 11-17
 31. **Радулова, П., Б. Слънчева, Р. Маринов, Л. Вакрилова, Т. Праматарова, С. Хитрова, Н. Яръкова, В. Димитрова**, Приложение на iNO при недоносени деца под 30 гестационна седмица - краткосрочен и дългосрочен ефект, *Akush. i ginekol.*, 59, **2020**, N 2, ISSN 0324-0959, с. 21-25
 32. **Радулова, П., В. Димитрова, Л. Вакрилова, Т. Праматарова, С. Хитрова, Т. Александрова, С. Георгиева, Б. Слънчева**, Минимално инвазивно респираторно подпомагане при недоносените деца. Нов подход за подобряване на неонаталните грижи, *Akush. i ginekol.*, 59, **2020**, N 4, ISSN 0324-0959, с. 7-12

33. **Радулова П.**, Терапевтичен подход при приложението на инхалаторен азотен окис в неонаталния период, Дисертационен труд, **2020**, Медицински университет, София
34. **Радулова, П., В. Димитрова, Б. Слънчева**, Диагностичен и терапевтични възможности при прилагане на ултразвук при леглото на болния в неонатологично интензивно отделение, *Pediatrics*, 61, **2021**, N Suppl. 1, ISSN 0479-7876, с. 16-21
35. **Радулова, П., В. Димитрова, Б. Слънчева**, Ултразвуково изследване при леглото на болния. Диагностична стойност при новородени и деца в критично състояние, *Pediatrics*, 61, **2021**, N 3, ISSN 0479-7876, с. 11-14
36. **Слънчева, Б.** Стратегии при храненето на недоносените деца с ниско и екстремно ниско тегло при раждането, *Akush. i ginekol.*, 49, **2010**, N 2, ISSN 0324-0959, с. 33-39
37. **Слънчева, Б., А. Николов**, Перинатални грижи за деца, родени в "границата на жизнеспособността" - етично-морални и професионални проблеми, *Akush. i ginekol.*, 51, **2012**, N 7, ISSN 0324-0959, с. 43-48
38. **Слънчева, Б.**, Ролята на адекватното хранене за осигуряване на оптимален растеж на недоносените деца, *Pediatrics*, 53, **2013**, N 3, ISSN 0479-7876, с. 77-82
39. **Слънчева, Б.**, Перинатални увреждания и рискови фактори за церебрална парализа, *Prakt. pediatrics*, 18, **2016**, N 7, ISSN 1311-0756, с. 6-12
40. **Топалов, Н.**, Невроизобразяващи находки при детската церебрална парализа, *Pediatrics*, 57, **2017**, N 3, ISSN 0479-7876, с. 8-11
41. **Хитрова-Николова Ст.** Динамика на витамин Д при преждевременно родени деца с гестационна възраст под 32 седмици и тегло под 1500 грама, Дисертационен труд, **2015**, Медицински университет, София
42. **Хитрова-Николова, С., В. Карамешева, Б. Слънчева**, Влияние на витамини и микронутриенти през първите 1000 дни, *Obshta med.*, 23, **2021**, N 5, ISSN 1311-1817, с. 34-42
43. **Чавдаров, И., В. Божинова, Е. Илиева**, Консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа 2019 г., *Fizik. med., rekhav., zdrave*, 18, **2019**, N 1-2, ISSN 1312-0417, с. 5-24
44. **Шипковенска, Е., Л. Георгиева, Г. Генчев**, Профилактика на заболяванията, Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства, София, Делфи **2002**, 121-138
45. **Яръкова, Н., А. Николов, А. Димитров, Т. Чернев, А. Яръков**, Ефект от антенаталната кортикостероидна профилактика при прематурни новородени със сърфактант терапия, *Akush. i ginekol.*, 37, **1998**, N 2, ISSN 0324-0959, с. 20-23
46. **Abd Elmagid, D., H. Magdy**, Evaluation of risk factors forcerebral palsy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* **2021**.
47. **Abdelkader, M., et al.** Fetal intracranial hemorrhage: sonographic criteria and merits of prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2017**; 30: 2250–6
48. **Abiramalatha, T. et al.**, Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence, *Pediatric neurology* vol. 124, **2021**, 51-71.

49. **Abrams, S.**, et al., Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants, *Pediatrics* **2013**, 131, e1676–e1683
50. **Adegoke, S.** et al., Intraventricular hemorrhage in newborns weighing <1500 g: epidemiology and short-term clinical outcome in a resource-poor setting. *Ann Trop Med Public Health* **2014**; 7:48–54
51. **Adiego, B.**, et al, Fetal intracranial hemorrhage, Prenatal diagnosis and postnatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2019**; 32: 21–30
52. **Agut, T.** et al., Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res* 87 (Suppl 1), 37–49, **2020**.
53. **Akin, M.** et al., Cerebral monitoring of very preterm infants with anterior cerebral artery resistive index and early NIRS. *Turk J Med Sci.* **2023**;53(1):225-232.
54. **Akkaya F.** et al., Hypoxia-inducible factor-1 α , hepcidin and interleukin-6 levels in pregnancies with preterm labour. *J. Obstet. Gynaecol.* **2020**; 40:813–819.
55. **Al Mouqdad, M.**, et al., The consequences of prolonged duration of antibiotics in premature infants with suspected sepsis in a large tertiary referral hospital: a retrospective cohort study, *international journal of pediatrics & adolescent medicine* vol. 5,3 (**2018**): 110-115.
56. **Al Mouqdad, M.**, et al., Risk factors for intraventricular hemorrhage in premature infants in the central region of Saudi Arabia, *International journal of pediatrics & adolescent medicine* vol. 8,2, **2021**, 76-81.
57. **Alfirevic, Z.**, S. Milan, S. Livio, Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Issue 9., December 2022, Art. No.: CD000078.
58. **Allan, S.**, N. Rothwell, Inflammation in central nervous system injury, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* vol. 358,1438, **2003**, 1669-77.
59. **Allotey, J** et al., Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children, *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* vol. 125,1, **2018**, 16-25.
60. **Allred, E.**, et al., Retinopathy of prematurity and brain damage in the very preterm newborn. *J AAPOS.* **2014**;18(3):241-7.
61. **Anadkat, J.**, et al., Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol.* **2012**;32(10):780–785
62. **Ancel, P.** et al., Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE Cohort Study. *Pediatrics* 117, 828–835, **2006**
63. **Ardalan, M.** et al., Sex dependent effects of perinatal inflammation on the brain: Implication for neuropsychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), **2019**, 2270.
64. **Back, S.**, White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* **2017**; 134:331–49
65. **Baik, N.** et al., Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100(5): **2015**, F422–F427
66. **Balasubramanian, H.** et al., Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis, *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* vol. 105,6, **2020**, 572-580.
67. **Ballabh, P.**, L. de Vries, White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: Mechanisms and therapies. *Nat. Rev. Neurol.*, **2021**, 17, 199–214

68. **Barisonzo, R.** et al., Length of stay as risk factor for inappropriate hospital days: interaction with patient age and co-morbidity. *J Eval Clin Pract.* **2013**; 19:80-85
69. **Barton, S.,** et al., Human amnion epithelial cells modulate ventilation-induced white matter pathology in preterm lambs, *Dev Neurosci.* **2015**, 37:338–48.
70. **Barton, S.,** et al., Unraveling the links between the initiation of ventilation and brain injury in preterm infants, *Front Pediatr.* **2015** 10:97.
71. **Barton, S.,** et al., Ventilation-induced brain injury in preterm neonates: a review of potential therapies. *Neonatology*, **2016**, 110:155–62.
72. **Barzilay, E** et al., Mode of delivery of twin gestation with very low birthweight: is vaginal delivery safe? *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 213,2 **2015**, 219.e1-8.
73. **Bellavance, M., S. Rivest,** The neuroendocrine control of the innate immune system in health and brain diseases. *Immunol Rev.* **2012**;248(1):36–55
74. **Bennett, F.** et al., Periventricular echodensities detected by cranial ultrasonography: usefulness in predicting neurodevelopmental outcome in low-birthweight, preterm infants, *Pediatrics* vol. 85,3 Pt 2, **1990**, 400-4
75. **Bennet, L.** et al., The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Physiol.* **2007**, 578(Pt 2):491-506.
76. **Bentsen, M., Z. Mirzadeh, M. Schwartz,** Revisiting How the Brain Senses Glucose-And why. *Cell Metab.* **2019**;29(1):11-17.
77. **Bergenhengouwen, L.** et al., Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review, *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* vol. 172, **2014**, 1-6.
78. **Beveridge, C., A. Wilkinson,** Sodium bicarbonate infusion during resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**, 25(1):CD004864
79. **Bhandari, V.** et al., Cord blood erythropoietin and interleukin-6 for prediction of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(5):673–679, **2011**
80. **Blank, D.,** et al., Haemodynamic effects of umbilical cord milking in premature sheep during the neonatal transition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2017**, 5: fetalneonatal-2017-314005.
81. **Bolisetty S,** et al., Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* **2014**;133(1):55-62
82. **Bonadies, L.** et al., Prematurity and BPD: what general pediatricians should know. *Eur J Pediatr.* **2023**;182(4):1505-1516.
83. **Brown M.,** et al., Incidence of hypocapnia, hypercapnia, and acidosis and the associated risk of adverse events in preterm neonates. *Respir. Care.* **2018**; 63:943–949.
84. **Bufteac Gincota, E.** et al., Risk Factors for Cerebral Palsy in Moldova., *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 57,6 540. 28 May. **2021**,
85. **Caldas J.,** et al., Periintraventricular hemorrhage and oxidative and inflammatory stress markers in very-low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)*, **2015**, 91(4): 373–379
86. **Camfferman, F.** et al., Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: A systematic review. *Pediatric Research*, 87(1), **2020**, 50-58.

87. **Carrer, H., M. Cambiasso**, Sexual differentiation of the brain: genes, estrogen, and neurotrophic factors. *Cell Mol Neurobiol.* **2002**, 22:479– 500.
88. **Carvalho, C. et al.**, Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: Ventilator-Induced Lung Injury and Oxidative Stress. *J Immunol Res.* **2018**; 2018:6963754.
89. **Cha, J. et al.**, Cystic Periventricular Leukomalacia Worsens Developmental Outcomes of Very-Low-Birth Weight Infants with Intraventricular Hemorrhage—A Nationwide Cohort Study. *J. Clin. Med.* **2022**, 11, 5886.
90. **Chan C., et al.**, Cytokines in umbilical cord blood and the impact of labor events in low-risk term pregnancies. *Early Hum Dev* **2013**; 89:1005–10
91. **Chawanpaiboon, S. et al.**, Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis., *The Lancet. Global health* vol. 7,1, **2019**, e37-e46.
92. **Chen, D. et al.**, Risk factors of cerebral palsy in children: a systematic review and meta-analysis, *Translational pediatrics* vol. 11,4, **2022**, 556-564.
93. **Cheng P, et al.** Chronic cerebral ischemia induces downregulation of A1 adenosine receptors during white matter damage in adult mice. *Cell Mol Neurobiol.* **2015**, 35:1149–56
94. **Cheong J., et al.**, Changing consumption of resources for respiratory support and short-term outcomes in four consecutive geographical cohorts of infants born extremely preterm over 25 years since the early 1990s. *BMJ Open* **2020**;10: e037507.
95. **Chiesa, C. et al.**, Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine.* **2015**, 76. 10.1016/j.cyto.2015.03.015
96. **Choi, Y. et al.**, Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results from a National Cohort Study. *The Journal of pediatrics* vol. 194, **2018**, 34-39. e3.
97. **Colella, M. et al.**, Modulation of microglial activation by adenosine A2a receptor in animal models of perinatal brain injury. *Front Neurol.* **2018**, 9:605
98. **Colver, A et al.**, Cerebral palsy. *Lancet (London, England)* vol. 383,9924, **2014**, 1240-9.
99. **Coq J. et al.**, Prenatal ischemia deteriorates white matter, brain organization, and function: implications for prematurity and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, **2016**, 58:7–11.
100. **Crowther, C. et al.**, Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* **2007**;357(12):1179–1189
101. **Cynthia, J. et al**, Cytokines in umbilical cord blood and the impact of labor events in low-risk term pregnancies, *Early Human Development*, Volume 89, Issue 12, **2013**, 1005-1010, ISSN 0378-3782
102. **Dalton, J., R. Dechert, S. Sarkar**, Assessment of association between rapid fluctuations in serum sodium and intraventricular hemorrhage in hypernatremic preterm infants. *American journal of perinatology.* **2015**; 32:795-802
103. **Dammann, O.**, Inflammation and Retinopathy of Prematurity. *Acta Paediatr.* **2010**; 99:975–977
104. **De Angelis, L. et al.**, Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Front Endocrinol.* **2021**; 12:634305.
105. **De Vries L., P. Eken, L. Dubowitz**, the spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound, *Behavioural Brain Research*, **1992**, 49 (1), 1-6
106. **De Vries, L. et al.**, Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J. Pediatr.* 144, **2004**, 815–820

107. **De Vries, L., J. Rennie**, Preterm brain injury: preterm cerebral haemorrhage. In: Rennie JM. Robertson's textbook of neonatology. Philadelphia: Elsevier; **2005**. p. 1148-69
108. **De Vries, L. et al.**, Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Seminars in fetal & neonatal medicine* vol. 16,5, **2011**, 279-87.
109. **De Vries, L., M. Benders, F. Groenendaal**, Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology* 55, 13–22, **2013**.
110. **Dekker J, et al.**, Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* **2017**, 82:290–6.
111. **Del Bigio, M.**, Cell proliferation in human ganglionic eminence and suppression after prematurity-associated haemorrhage. *Brain: a journal of neurology* vol. 134, Pt 5, **2011**, 1344-61.
112. **Dix, L. et al.**, Carbon Dioxide Fluctuations Are Associated with Changes in Cerebral Oxygenation and Electrical Activity in Infants Born Preterm. *The Journal of pediatrics* vol. 187, **2017**, 66-72. e1.
113. **Dix, L. et al.**, Effects of caffeine on the preterm brain: an observational study. *Early Hum Dev.* **2018**, 120:17–20
114. **Dobbler P., et al.**, Low Microbial Diversity and Abnormal Microbial Succession Is Associated with Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Front Microbiol.* **2017**; 8:2243.
115. **Dobson, N. et al.**, Caffeine decreases intermittent hypoxia in preterm infants nearing term-equivalent age. *J Perinatol.* **2017**, 37:1135–40
116. **Doyle, L., R. Ehrenkranz, H. Halliday**, Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* **2010**;98(2):111–117
117. **Doyle, L., R. Ehrenkranz, H. Halliday**, Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* **2010**;98(3):217–224
118. **Doyle, L. et al.**, Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 10,10 CD001145. **2017**.
119. **Doyle, L. et al.**, School-aged neurodevelopmental outcomes for children born extremely preterm. *Archives of disease in childhood* vol. 106,9, **2021**, 834-838.
120. **Duerden, E., et al.**, Early procedural pain is associated with regionally specific alterations in thalamic development in preterm neonates. *J. Neurosci.* 38, **2018**, 878–886.
121. **Dufresne, D. et al.**, Epidemiology of severe hearing impairment in a population-based cerebral palsy cohort. *Pediatric neurology* vol. 51,5, **2014**, 641-4.
122. **Duley, L. et al.**, Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2018**, 103: F6–14.
123. **Dunbar, M. et al.**, Antenatal diagnosis of fetal intraventricular hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology* vol. 63,2, **2021**, 144-155.
124. **Dzietko M, et al.**, Delayed VEGF treatment enhances angiogenesis and recovery after neonatal focal rodent stroke. *Transl Stroke Res.* **2013**, 4:189–200.
125. **Ebenebe, C. et al.**, Interleukin-6 elevation in healthy neonates. *J Perinatol* 40, **2020**, 294–298.
126. **Edwards, A. et al.**, Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* vol. 103,1, **2018**, F15-F21.

127. **Ehrenkranz, R.**, et al., Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 117(4), **2006**, 1253-1261
128. **Elfaragy, M.**, M. Eltomey, N. Soliman, Early predictors of neonatal intraventricular hemorrhage. *Electronic physician*. **2017**; 9:4946-51
129. **Ellison, V.** et al., The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. *Pediatr Res*. **2005**; 57(2):282–6
130. **Endesfelder, S.**, et al., Neuroprotection by caffeine in hyperoxia-induced neonatal brain injury. *Int J Mol Sci*. **2017**, 18: E187.
131. **Eyles, D.**, T. Burne, J. McGrath, Vitamin D in fetal brain development. *Semin. Cell Dev. Biol*. **2011**, 22, 629–636
132. **Ezz-Eldin Z.**, et al., Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J Clin Diagn Res*. **2015**; 9(6):SC08-11.
133. **Fauchère, J.** et al., Safety of Early High-Dose Recombinant Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants. *The Journal of pediatrics* vol. 167,1, **2015**, 52-7. e1-3.
134. **Favrais, G.**, et al., Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. *Ann Neurol.*, **2011**, 70: 550-565.
135. **Fern, R.**, T. Möller, Rapid ischemic cell death in immature oligodendrocytes: a fatal glutamate release feedback loop. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* vol. 20,1, **2000**, 34-42.
136. **Finch-Edmondson, M.** et al., Emergent Prophylactic, Reparative and Restorative Brain Interventions for Infants Born Preterm with Cerebral Palsy. *Frontiers in physiology* vol. 10 15. **2019**.
137. **Fioramonti, X.** et al., Recent Advances in the Cellular and Molecular Mechanisms of Hypothalamic Neuronal Glucose Detection. *Frontiers in physiology* vol. 8 875. **2017**.
138. **Fleiss, B.**, et al., Stem cell therapy for neonatal brain injury. *Clin. Perinatol*. 41, **2014**, 133–148.
139. **Fogarty, M.**, et al., Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. **2018**, 218:1–18.
140. **Folkerth, R.** et al., Interferon-gamma expression in periventricular leukomalacia in the human brain. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* vol. 14,3, **2004**, 265-74.
141. **Fowlie, P.**, P. Davis, W. McGuire, Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. **2010**
142. **Fox, L.** et al., The relationship between ventricular size at 1 month and outcome at 2 years in infants less than 30 weeks' gestation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 99, **2014**, F209–F214
143. **Gagliardi, L.**, et al., Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. **2004**;89(5): F419–22.
144. **Gagliardi, L.** et al., Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatric research* vol. 73,6, **2013**, 794-801.
145. **Gamaleldin, I.** et al., Significant intraventricular hemorrhage is more likely in very preterm infants born by vaginal delivery: a multi-centre retrospective cohort study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* vol. 32,3, **2019**, 477-482.

146. **Garcia-Munoz R.**, S. Rodriguez, C. Quesada, Hypothermia risk factors in the very low weight newborn and associated morbidity and mortality in a neonatal care unit. *An Pediatr.* **2014**, 80:144–50.
147. **Garite**, T. et al., A multicenter prospective study of neonatal outcomes at less than 32 weeks associated with indications for maternal admission and delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 217,1, **2017**, 72.e1-72. e9.
148. **Gasparrini**, E. et al., Long-term follow-up of newborns at neurological risk. *Italian journal of pediatrics* vol. 45,1 38. **2019**.
149. **Gataullina**, S. et al., Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Developmental medicine and child neurology* vol. 55,2, **2013**, 162-166.
150. **Gilfillan**, M., V. Bhandari, Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early human development* vol. 105, **2017**, 25-33.
151. **Giordani**, I. et al., Acute hyperglycemia reduces cerebrovascular reactivity: the role of glycemic variability. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 99,8, **2014**, 2854-60.
152. **Glass**, H. et al., Outcomes for extremely premature infants. *Anesthesia and analgesia* vol. 120,6, **2015**, 1337-51.
153. **Glass**, T. et al., Multiple Postnatal Infections in Newborns Born Preterm Predict Delayed Maturation of Motor Pathways at Term-Equivalent Age with Poorer Motor Outcomes at 3 Years. *The Journal of pediatrics* vol. 196, **2018**, 91-97. e1.
154. **Goldsmith**, S. et al., Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study. *Developmental medicine and child neurology* vol. 60,1, **2018**, 73-80. doi:10.1111/dmcn.13577
155. **Gonzalez-Moreira**, E. et al., Prevention of Neurological Sequelae in Preterm Infants. *Brain Sci.* **2023**, 13(5):753.
156. **Gopel**, W., et al., Interleukin-6–174-genotype, sepsis, and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes Immun* 7: **2006**, 65–68
157. **Gotardo**, J. et al., Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* **2019**;14(10): e0223427.
158. **Granger**, C., et al., Histologic chorioamnionitis in preterm infants: correlation with brain magnetic resonance imaging at term equivalent age. *BMC Pediatr* **2018**; 18:63
159. **Grelli**, K. et al., Bronchopulmonary dysplasia precursors influence risk of white matter injury and adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatric research* vol. 90,2, **2021**, 359-365.
160. **Gross motor function classification** system, **2015** / <https://canchild.ca/en/resources/42-gross-motor-function-classification-system-expanded-revised-gmfcs-e-r>
161. **Gunn**, A., L. Bennet, Is temperature important in delivery room resuscitation? *Seminars in neonatology: SN* vol. 6,3, **2001**, 241-9.
162. **Handley** S. et al., Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population-based cohort. *J Pediatr.* **2018**; 200:24-29. e3.
163. **Hansen-Pupp**, I., et al., Circulating interferon-gamma and white matter brain damage in preterm infants. *Pediatr Res* 58(5): **2005**, 946–9
164. **Hansen-Pupp**, I. et al., Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**;96(4):1129–1135.

165. **Hansen-Pupp, I.**, et al., Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, **2011**, 1129–1135.
166. **Harding, D.**, et al., Does Interleukin-6 Genotype Influence Cerebral Injury or Developmental Progress After Preterm Birth? *Pediatrics*. **2004**; 114 (4): 941–947. 10.1542/peds.2003-0494-F
167. **Härtel, C.** et al., Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep.* **2018**;8(1):8333
168. **Hasan, M.**, et al., Relationship between hypernatremia and intraventricular hemorrhage in very and extremely preterm neonates: A literature review. *Biomedical Letters* **2020**; 6(1):32-44
169. **Heep A.**, et al., Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88(6): **2003**, 501–504.
170. **Hellgren, G.** et al., Increased postnatal concentrations of pro-inflammatory cytokines are associated with reduced IGF-I levels and retinopathy of prematurity. *Growth Horm. IGF Res.* **2018**; 39:19–24.
171. **Hellstrom, A.**, et al., Role of insulinlike growth factor 1 in fetal development and in the early postnatal life of premature infants. *Am. J. Perinatol.* 33, **2016**, 1067–1071.
172. **Heo, J.** et al., Timing of sepsis is an important risk factor for white matter abnormality in extremely premature infants with sepsis.” *Pediatrics and neonatology* vol. 59,1, **2018**, 77-84.
173. **Hintz, S.** et al., Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics* vol. 135,1, **2015**, e32-42.
174. **Hofer, N.**, et al., The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* **2013**;209. 542.e1-11
175. **Horsch, S.** et al., Ultrasound diagnosis of brain atrophy is related to neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Acta Paediatr.* 94, **2005**, 1815–1821
176. **Horsch, S.** et al. Brain abnormalities in extremely low gestational age infants: a Swedish population-based study. *Acta Paediatr.* 96, **2007**, 979–984
177. **Horsch, S.**, et al., Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants, *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, **2010**;95: F310-F314
178. **Howes, A.** et al., What clinical practice strategies have been shown to decrease incidence rates of intraventricular haemorrhage in preterm infants? *Journal of paediatrics and child health* vol. 55,10, **2019**, 1269-1278.
179. **Huang, J.** et al., Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* vol. 12,9 e0184993. **2017**,
180. **Huang, J.** et al., Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, **2019**, e16665
181. **Humberg, A.** et al., Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* vol. 212, **2017**, 144-149.
182. **Jacobelli, S.** et al., Hypoproteinemia on the first day of life and adverse outcome in very preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* **2012**; 32(7): 520-524
183. **Ichizuka, K.** et al., Risk factors for cerebral palsy in neonates due to placental abruption. *The journal of obstetrics and gynaecology research* vol. 47,1, **2021**, 159-166.

184. **Inder, T.** et al., Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* vol. 115,2, **2005**, 286-94.
185. **Inder, T., J. Perlman, J. Volpe,** Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier, **2018**: 637–98
186. **Ito, M., M. Tamura, F. Namba,** Neonatal Research Network of Japan. Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int.* **2017**;59(8):898–905
187. **Ivan, L.** et al., COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, SECTION ON NEUROLOGY, SECTION ON RADIOLOGY, Routine Neuroimaging of the Preterm Brain. *Pediatrics* November **2020**; 146 (5): e2020029082. 10.1542/peds.2020-029082
188. **Jagla, M.** et al., Impact of early glycemic variability on mortality and neurologic outcome of very low birth weight infants: Data from a continuous glucose monitoring system. *Dev Period Med.* **2019**;23(1):7-14.
189. **Jashni, M.,** et al., Risk factors and short-term complications of high-grade intraventricular hemorrhages in preterm neonates in training hospitals of Alborz. *Iran J Child Neurol.* **2021**;15(1):47-55.
190. **Jöud, A.,** et al., Associations between antenatal and perinatal risk factors and cerebral palsy: a Swedish cohort study, *BMJ. Open* **2020**;10: e038453.
191. **Jung, E.** et al., Amniotic Fluid Infection, Cytokine Levels, and Mortality and Adverse Pulmonary, Intestinal, and Neurologic Outcomes in Infants at 32 Weeks' Gestation or Less. *Journal of Korean medical science* vol. 32,3, **2017**, 480-487.
192. **Jung, H.** et al., Hearing Impairments in Preterm Infants: Factors Associated with Discrepancies between Screening and Confirmatory Test Results, *Neonatal Med.* **2020**;27(3):126-132.
193. **Juul, S.,** et al., A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med.* **2020**;382(3):233-243.
194. **Kamity, R., P. Kapavarapu, A. Chandel,** Feeding Problems and Long-Term Outcomes in Preterm Infants-A Systematic Approach to Evaluation and Management. *Children (Basel).* **2021**;8(12):1158.
195. **Kashaki, M.** et al., Is Maternal Hypertension a Reducing Factor for Intraventricular Hemorrhage in Iranian Preterm Newborns? *Int J Pediatr* **2022**; 10 (8):16469-16476.
196. **Kassal, R.** et al., Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. *Brain & development* vol. 27,7, **2005**, 483-7.
197. **Katheria, A.** et al., A pilot randomized controlled trial of early versus routine caffeine in extremely premature infants. *Am J Perinatol.* **2015**, 32:879–86.
198. **Kawakami, M.,** et al., Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia. *J. Biol. Chem.* 276, **2001**, 39469–39475.
199. **Keep, R.** et al., Brain endothelial cell junctions after cerebral hemorrhage: Changes, mechanisms, and therapeutic targets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 38, **2018**, 1255–1275.
200. **Kent, A., I. Wright, M. Abdel-Latif,** New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit Group. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics.* **2012**;129(1):124–131
201. **Khanafer-Larocque, I.** et al., Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association with Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr.* **2019**; 7:408.

202. **Khazardoost**, S. et al., Predictors of Cranial Ultrasound Abnormalities in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses Born between 28 and 34 Weeks of Gestation: A Prospective Cohort Study. *Fetal diagnosis and therapy* vol. 45,4, **2019**, 238-247.
203. **Klingenberg**, C. et al., Volumetargeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* **2017**, 10:CD003666.
204. **Kramer**, B. et al., Antenatal Betamethasone Changes Cord Blood Monocyte Responses to Endotoxin in Preterm Lambs. *Pediatr Res* 55, **2004**, 764–768.
205. **Kuperminc** M., R. Stevenson, Growth and nutrition disorders in children with cerebral palsy. *Dev Disabil Res Rev.* **2008**;14(2):137-46.
206. **Lammertink**, F. et al., Premature Birth and Developmental Programming: Mechanisms of Resilience and Vulnerability. *Frontiers in psychiatry* vol. 11 531571. **2021**.
207. **Langhammer**, K. et al., Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr.* **2018**;177(8):1207–17
208. **Larroque**, B. et al., Neurodevelopmental disabilities, and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* **2008**; 371:813–20
209. **Lawrence**, S., J. Wynn, Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. *Am J Reprod Immunol* **2018**;79: e12803.
210. **Lee**, J. et al., Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2019**, 82, e13151
211. **Leijser**, L. et al., Comparing brain white matter on sequential cranial ultrasound and MRI in very preterm infants. *Neuroradiology* 50, **2008**, 799–811
212. **Leijser** L., L. de Vries, Preterm brain injury: germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol*, **2019**; 162: 173–99
213. **Leviton**, A. et al., The Relationship between early concentrations of 25 blood proteins and cerebral white matter injury in preterm newborns: the ELGAN Study. *J Pediatr.* **2011**; 158:897. e5–903.e5
214. **Li**, J. et al., Preterm umbilical cord blood derived mesenchymal stem/stromal cells protect preterm white matter brain development against hypoxia-ischemia. *Exp. Neurol.* **2018**, 308, 120–131
215. **Liebowitz**, M., R. Clyman, Antenatal betamethasone: a prolonged time interval from administration to delivery is associated with an increased incidence of severe intraventricular hemorrhage in infants born before 28 weeks gestation. *J Pediatr.* **2016**; 177:114–20. e1
216. **Lien** R. Neurocritical care of premature infants. *Biomed J.* **2020**;43(3):259-267.
217. **Lim**, W. et al., Hyponatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extremely low birth weight infants, *J Perinatol*, 31, **2011**, pp. 193-198
218. **Limperopoulos**, C. et al., Current definitions of hypotension do not predict abnormal cranial ultrasound findings in preterm infants. *Pediatrics* vol. 120,5, **2007**, 966-77.
219. **Limperopoulos**, C. et al., Injury to the premature cerebellum: outcome is related to remote cortical development. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* vol. 24,3, **2014**, 728-36.
220. **Lingappan**, K. et al., The Need to Address Sex as a Biological Variable in Neonatal Clinical Studies. *The Journal of pediatrics* vol. 255, **2023**, 17-21.

- 221.Linsell, L.** et al., Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*, **2016**, 58(6):554–69.
- 222.**Lissauer, T.** Et al., *Neonatology at a Glance*. John Wiley & Sons: **2020**, 970-979
- 223.**Luque, M.** et al., A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J. Perinatol.* 34(1), **2014**, 43–48
- 224.**Mactier, H.** et al., Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation: a framework for practice. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* vol. 105,3, **2020**, 232-239.
- 225.Maier, R.** et al., MOSAIC and EPICE Research Groups. Duration and Time Trends in Hospital Stay for Very Preterm Infants Differ Across European Regions. *Pediatr Crit Care Med.* **2018**;19(12):1153-1161.
- 226.Malaeb, S., B. Stonestreet,** Steroids and injury to the developing brain: net harm or net benefit? *Clin Perinatol.* **2014**;41(1):191-208.
- 227.**Marks, J., M. Schreiber,** Inhaled nitric oxide and neuroprotection in preterm infants. *Clin Perinatol.* **2008**;35(4):793-807, viii.
- 228.**Marlow, N., et al.,** No change in neurodevelopment at 11 years after extremely preterm birth, *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, **2021**;106:418-424
- 229.**Martinez, E., et al.,** Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Investig* **1998**; 8:101–7
- 230.**Martinez-Biarge, M.** et al., MRI based preterm white matter injury classification: the importance of sequential imaging in determining severity of injury. *PLoS ONE* 11, **2016**, e0156245
- 231.**Matyas, M.** et al., Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome. *Journal of clinical medicine* vol. 11,2 452. **2022**.
- 232.**McGrory, L., et al.,** A randomized trial of conditioned or unconditioned gases for stabilizing preterm infants at birth. *J Pediatr.* **2018**, 193:47–53.
- 233.**Meijler, G., S. Steggerda,** *Cranial ultrasonography: technical aspects*, in: *Neonatal cranial ultrasonography*, Third edition, **2019**, Springer
- 234.**Mian, Q., et al.,** Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2018**, fetalneonatal-2017- 313864.
- 235.**Mirmiran, M., et al.,** Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* **2004**; 114:992–8
- 236.Mirza, M., et al.,** Sexually dimorphic outcomes and inflammatory responses in hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Neuroinflamm.* **2015**, 12:32.
- 237.**Modi, N.** et al. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatric research* vol. 50,5, **2001**, 581-5.
- 238.**Moore, T., et al.,** Neurological and Developmental Outcome in Extremely Preterm Children Born in England in 1995 and 2006: The EPICure Studies. *Obstet Gynecol Surv.* **2013**;68(4):274–5.
- 239.**Morales-Roselló, J.,** Re: Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28- and 34-weeks’ gestation: relationship with gestational age at birth

- and fetal Doppler parameters. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* vol. 46,4, **2015**, 389-90.
240. **Morgan**, A. et al., Birth outcomes between 22- and 26-weeks' gestation in national population-based cohorts from Sweden, England and France. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* vol. 111,1, **2022**, 59-75.
241. **Morris**, M., J. Cleary, A. Soliman, Small baby unit improves quality and outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 136(4), **2015**, e1007-e1015
- 242. Mukerji**, A., V. Shah, P. Shah, Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *J. Pediatr.* 136(6), **2015**, 1132–1143
243. **Myrhaug**, H. et al., Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* vol. 143,2, **2019**, e20180933.
244. **Nakamura**, N. et al., Mortality and neurological outcomes in extremely and very preterm infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. *Scientific reports* vol. 11,1 1729. **2021**,
- 245. Nansi**, S. et al., Sex Differences in Mortality and Morbidity of Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics* December **2018**; 142 (6): e20182352. 10.1542/peds.2018-2352
246. **National** Guidelines on Neonatal Neuroimaging, Dutch Paediatric Association **2015**
247. **National** Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Neonatal Outcome Trajectory Estimator
248. **Nayeri**, U. et al., Components of the antepartum, intrapartum, and postpartum exposome impact on distinct short-term adverse neonatal outcomes of premature infants: A prospective cohort study. *PloS one* vol. 13,12 e0207298. **2018**.
- 249. Nist**, M. et al., Postnatal Cytokine Trajectories in Very Preterm Infants. *Western Journal of Nursing Research*. **2023**;45(1):25-33.
250. **Noori**, S. et al., Effect of carbon dioxide on cerebral blood flow velocity in preterm infants during postnatal transition. *Acta Paediatr*, 103: **2014**, e334-e339.
251. **Novak**, I. et al., Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics* vol. 130,5, **2012**, e1285-312.
- 252. O'Driscoll**, D. et al., Gender disparities in preterm neonatal outcomes. *Acta Paediatr.* **2018**;107(9):1494–1499
253. **Oei**, J. et al., Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2018**, 103: F446–54.
- 254. Ohlsson**, A. et al., Male/female differences in indomethacin effects in preterm infants. *J Pediatr.* **2005**, 147:860–2.
255. **Ohlsson**, A., M. Aher, Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, 11: Cd004863.
256. **O'Kusky**, J., P. Ye, Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front. Neuroendocrinol.* 33, **2012**, 230–251.
- 257. Olsson**, K. et al., Exploration of potential biochemical markers for persistence of patent ductus arteriosus in preterm infants at 22–27 weeks' gestation. *Pediatr. Res.* **2019**; 86:333–338.
258. **Ophelders**, D. et al., Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles protect the fetal brain after hypoxia-ischemia. *Stem Cells Transl. Med.* 5, **2016**, 754–763.

259. **O'Shea**, T. et al., The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. *Early Hum. Dev.* 85, **2009**, 719–725
260. **Oskoui**, M. et al., An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology* vol. 55,6, **2013**, 509-19.
261. **Ottem**, E. et al., With a little help from my friends: androgens tap BDNF signaling pathways to alter neural circuits. *Neuroscience*. **2013**, 239:124–38.
262. **Pagnozzi**, A. et al., Automated, quantitative measures of grey and white matter lesion burden correlate with motor and cognitive function in children with unilateral cerebral palsy. *Neuroimage Clin*, **2016**, 11:751–9.
263. **Palmer**, K. et al., Effect of inborn versus outborn delivery on clinical outcomes in ventilated preterm neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* vol. 25,4, **2005**, 270-5.
264. **Papile**, L. et al., Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* vol. 92,4, **1978**, 529-34.
265. **Pappas**, A. et al., Neurodevelopmental and behavioral outcomes in extremely premature neonates with ventriculomegaly in the absence of periventricular–intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr.* 172, **2018**, 32–42
266. **Parikh**, N. et al., Antecedents of Objectively Diagnosed Diffuse White Matter Abnormality in Very Preterm Infants. *Pediatric neurology* vol. 106, **2020**, 56-62.
267. **Park**, H. et al., Effect of Single and Double Administration of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Following Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Exp. Neurobiol.* **2017**, 26, 55–65
268. **Park**, Y. et al., Immune and Inflammatory Proteins in Cord Blood as Predictive Biomarkers of Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2019**; 60:3813–3820.
269. **Parkinson**, K. et al., Pain in children with cerebral palsy: a cross-sectional multicentre European study. *Acta paediatrica*, vol. 99,3, **2010**, 446-51.
270. **Parodi**, A. et al., Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* vol. 100,4, **2015**, F289-92.
271. **Parry**, G., J. Tucker, W. Tarnow-Mordi, CRIB II: an update of the clinical risk index for babies' score. *Lancet.* **2003**;361(9371):1789–91
272. **Pascal**, A. et al., Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Developmental medicine and child neurology* vol. 60,4, **2018**, 342-355.
273. **Patra**, K. et al., Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *The Journal of pediatrics* vol. 149,2, **2006**, 169-73.
274. **Payne**, A. et al., Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr* **2013**; 167:451–9
275. **Pierrat**, V. et al., Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 373 n741. **2021**.
276. **Pierre**, C. et al., Is vaginal delivery of a fetus in breech presentation at an extremely preterm gestational age associated with an increased risk of neonatal death? A comparative study. *PLoS One.* **2021**; 16(10): e0258303.

277. **Pinto Cardoso, G.** et al., Évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématurés dans un centre de niveau III: comparaison des années 2000, 2005 et 2010. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* vol. 20,2, **2013**, 156-63.
278. **Plomgaard, A.** et al., Early biomarkers of brain injury and cerebral hypo- and hyperoxia in the SafeBoosC II trial. *PloS one* vol. 12,3 e0173440. **2017**.
279. **Poralla, C.** et al., Elevated interleukin-6 concentration and alterations of the coagulation system are associated with the development of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Neonatology* **2012**, 102(4)
280. **Poryo, M.** et al., Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early human development* vol. 116, **2018**, 1-8.
281. **Prasad, J.** et al., Anti-Inflammatory Therapies for Treatment of Inflammation-Related Preterm Brain Injury. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(8):4008.
282. **Qiu, J.** et al., Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 15, **2018**, 1–7.
283. **Qiu, X.** et al., Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* **2018**;97(47): e13146.
284. **Rabe, H.** et al., Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 9,9 CD003248. **2019**.
285. **Rabi, Y.** et al., Outcomes of preterm infants following the introduction of room air resuscitation. *Resuscitation*, **2015**, 96:252–9.
286. **Radic, J., M. Vincer, P. McNeely,** Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* **2015**;15(6):573-9
- 287. Räikkönen, K.** et al., Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA* vol. 323,19, **2020**, 1924-1933.
288. **Rangarajan, V., S. Juul,** Erythropoietin: Emerging Role of Erythropoietin in Neonatal Neuroprotection, *Pediatric Neurology, Volume 51, Issue 4,* **2014**, Pages 481-488, ISSN 0887-8994
289. **Razak, A.** et al., Interventions to Reduce Severe Brain Injury Risk in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open* vol. 6,4 e237473. **2023**.
- 290. Reidy, N.** et al., Impaired language abilities and white matter abnormalities in children born very preterm and/or very low birth weight. *J Pediatr.* **2013**; 162:719–724
291. **Reubsaet, P.** et al., The Impact of Low-Grade Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage on Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Neonatology* vol. 112,3, **2017**, 203-210.
292. **Rizzolo, A.** et al., Cumulative effect of evidence-based practices on outcomes of preterm infants born at <29 weeks' gestational age. *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 222,2, **2020**, 181.e1-181.e10.
- 293. Roberts, D.,** et al., Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* **2017**;3:CD004454
294. **Robertson, N.** et al., High-Dose Melatonin and Ethanol Excipient Combined with Therapeutic Hypothermia in a Newborn Piglet Asphyxia Model. *Sci. Rep.* **2020**, 10, 1–13

295. **Romero-Guzman, G., F. Lopez-Munoz**, Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. *Revista de neurologia* vol. 65,2, **2017**, 57-62
296. **Rosenfeld, C.**, Sex-specific placental responses in fetal development. *Endocrinology*. **2015**, 156:3422–34.
297. **Rosenkrantz, T., Z. Hussain, R. Fitch**, Sex Differences in Brain Injury and Repair in Newborn Infants: Clinical Evidence and Biological Mechanisms. *Front. Pediatr.* **2019**, 7:211.
298. **Ryan, M., T. Lacaze-Masmonteil, K. Mohammad**, Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants. *Paediatr Child Health*. **2019**;24(4):276-290.
299. **Rysavy, M. et al.**, Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine* vol. 372,19, **2015**, 1801-11.
300. **Sahiledengle, B. et al.**, Which Factors Predict Hospital Length-of-Stay for Children Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and Pediatric Ward? A Hospital-Based Prospective Study. *Glob Pediatr Health*. **2020** Nov 3; 7:2333794X20968715.
301. **Sarkar, S. et al.**, Outcome of preterm infants with transient cystic periventricular leukomalacia on serial cranial imaging up to term equivalent age. *J. Pediatr.* 2, pii: S0022-3476(17)31632-3, **2018**.
302. **Schmidt, B. et al.**, Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birthweight infants. *N. Engl. J. Med.* **2001**, 344, 1966–1972
303. **Sentilhes, L. et al.**, Neonatal outcome of very preterm twins: policy of planned vaginal or cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 213,1, **2015**, 73.e1-73. e7.
304. **Sewell, E., J. Roberts, S. Mukhopadhyay**, Association of Infection in Neonates and Long-Term Neurodevelopmental Outcome. *Clin Perinatol.* **2021**;48(2):251-261.
305. **Shah, R. et al.**, Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* vol. 115,2, **2019**, 116-126.
306. **Shennan, A., N. Suff, B. Jacobsson**, FIGO good practice recommendations on magnesium sulfate administration for preterm fetal neuroprotection. *Int J Gynecol Obstet.* **2021**; 155:31–33.
307. **Shepherd, E. et al.**, Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* **2019**;16(12): e1002988
308. **Siddappa, A. et al.**, Predictors of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants under 29-weeks gestation. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* **2019**.
309. **Simard-Tremblay, E. et al.**, Sleep in children with cerebral palsy: a review. *Journal of child neurology* vol. 26,10, **2011**, 1303-10.
310. **Skiöld, B. et al.**, General movements and magnetic resonance imaging in the prediction of neuromotor outcome in children born extremely preterm. *Early human development* vol. 89,7, **2013**, 467-72.
311. **Skiöld, B. et al.**, A novel scoring system for term-equivalent-age cranial ultrasound in extremely preterm infants. *Ultrasound Med. Biol.* 45, **2019**, 786–794
312. **Soll, R.**, Early Postnatal Dexamethasone Therapy for the Prevention of Chronic Lung Disease. *Pediatr Res.* **1999**; 45:226A
313. **Sotiriadis, A. et al.**, Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* vol. 125,6, **2015**, 1385-1396.

314. **Spittle**, A. et al., Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews vol. **2015**,11 CD005495.
315. **Stark**, M. et al., Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. **2015**;101: F137–142
316. **Stavsky**, M. et al., Cerebral Palsy-Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. Frontiers in pediatrics vol. 5 21. **2017**.
317. **Steggerda**, S. et al., Cerebellar injury in preterm infants: incidence and findings on US and MR images. Radiology vol. 252,1, **2009**, 190-9.
- 318. Strunk**, T., et al., Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. Lancet Infect Dis **2014**; 14:751–62.
319. **Su**, B. et al., Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants. Pediatrics and neonatology vol. 57,6, **2016**, 453-462.
320. **Sugiura**, T. et al., Periventricular leukomalacia is decreasing in Japan. Pediatric neurology vol. 47,1, **2012**, 35-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.015
- 321. Sveinsdóttir**, K. et al., Relation of Retinopathy of Prematurity to Brain Volumes at Term Equivalent Age and Developmental Outcome at 2 Years of Corrected Age in Very Preterm Infants. Neonatology. **2018**;114(1):46-52.
- 322. Sweet**, D. et al., European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: **2022** Update. Neonatology vol. 120,1, **2023**, 3-23.
323. **Szpecht**, D. et al., Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. Childs Nerv Syst. **2016**;32(11):2097-2103.
324. **Szpecht**, D. et al., Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery vol. 32,8, **2016**, 1399-404.
325. **Talluri**, S. et al., atypical presentation of central pontine myelinolysis in hyperglycemia. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. **2017**:17-0064.
- 326. Tam**, E., et al., Preterm cerebellar growth impairment after postnatal exposure to glucocorticoids. Sci Transl Med. **2011**;3(105):105ra105.
327. **Tanaka**, T., M. Narazaki, T. Kishimoto, IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. **2014**;6(10): a016295. Published 2014 Sep 4. doi:10.1101/cshperspect. a016295
328. **Tarnow-Mordi**, W. et al., Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. N Engl J Med., **2017**, 377:2445–55.
329. **Tharaldsen**, G. et al., High occurrence of perinatal risk factors and more severe impairments in children with postneonatal cerebral palsy in Norway. Acta paediatrica, vol. 111,4, **2022**, 812-819.
330. **Torchin**, H. et al., international comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. Seminars in fetal & neonatal medicine vol. 25,3, **2020**, 101109.
- 331. Townsel**, C. et al., Gender differences in respiratory morbidity and mortality of preterm neonates. Front Pediatr. **2017**; 5:6

332. **Twilhaar**, E. et al., Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA pediatrics* vol. 172,4, **2018**, 361-367.
333. **Van Iersel**, P. et al., Does perinatal asphyxia contribute to neurological dysfunction in preterm infants? *Early Hum. Dev.* 86, **2010**, 457–461
334. **Van Velthoven**, C. et al., Mesenchymal stem cell transplantation changes the gene expression profile of the neonatal ischemic brain. *Brain Behav. Immun.* 25, **2011**, 1342–1348.
335. **Verhagen**, E. et al., Cerebral oxygenation in preterm infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhages. *Stroke* **2010**; 41(12): 2901–2907
336. **Viaroli**, F. et al., Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. *Front Pediatr.* **2018**; 6:290.
337. **Vijayalakshmi**, P., C. Gilbert, following up children born preterm. *Community Eye Health.* **2017**;30(99):62-64
338. **Villamor-Martinez**, E. et al., Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in physiology* vol. 9 1253. **2018**.
339. **Volpe**, J. et al., The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int. J. Dev. Neurosci.* 29, 423–440, **2011**
340. **Volpe**, J., Confusions in Nomenclature: "Periventricular Leukomalacia" and "White Matter Injury"- Identical, Distinct, or Overlapping? *Pediatric neurology* vol. 73, **2017**, 3-6.
341. **Volpe**, N., Specialized neurological studies. In: *Volpe's neurology of the newborn*, 6th edn. Elsevier **2017**
342. **Wagenaar**, N., C. Nijboer, F. van Bel, Repair of neonatal brain injury: bringing stem cell-based therapy into clinical practice. *Dev. Med. Child Neurol.* 59, **2017**, 997–1003.
343. **Waitz M**, et al., Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants with \leq 28 weeks gestational age. *Klin. Padiatr.* **2016**; 228:245–250.
344. **Walani**, S., Global burden of preterm birth. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* vol. 150,1, **2020**, 31-33
345. **Walter**, A. et al, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition, *Clinical Nutrition*, Volume 37, Issue 6, Part B, **2018**, Pages 2303-2305, ISSN 0261-5614
346. **Wilson-Costello**, D. et al., Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* vol. 119,1, **2007**, 37-45.
347. **Wilson-Costello**, D. et al. Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* **2009**;123(3): e430–e437
348. **Winerdal**, M., et al., Single dose caffeine protects the neonatal mouse brain against hypoxia ischemia. *PLoS ONE.* **2017**, 12: e0170545
349. **Winter**, J. et al., Ventilation of preterm infants during delayed cord clamping (ventfirst): a pilot study of feasibility and safety. *Am J Perinatol.*, **2017**, 34:111–6.
350. **Wu**, T. et al., Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep.* **2020**;10(1):13609
351. **Xu F.**, et al., Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants treated with mechanical ventilation. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* **2012**, 14(11):838–841

- 352. Yang, H.** et al., Neurodevelopment of preterm infants with glucose and sodium abnormalities. *Pediatrics & Neonatology*, 62(6), **2021**, 647-654.
- 353. Yang, L.**, et al., Encephalopathy in Preterm Infants: Advances in Neuroprotection with Caffeine. *Front Pediatr.* **2021**; 9:724161. doi: 10.3389/fped.2021.724161
354. **Yates, N.** et al, Preventing brain injury in the preterm infant – current controversies and potential therapies, *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**, 22, 167.
355. **Yin Foo, R.** et al., Intelligence assessments for children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology* vol. 55,10, **2013**, 911-8. doi:10.1111/dmcn.12157
356. **Yoder, B., M. Harrison, R. Clark,** Time-Related Changes in Steroid Use and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Pediatrics*, **2009**, 124, 673–679
- 357. Yum, S.** et al., Enlarged subarachnoid space on cranial ultrasound in preterm infants: Neurodevelopmental implication. *Scientific reports* vol. 9,1 19072. **2019**.
- 358. Zeng, L.** et al, Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis, *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **2018**;103: F506-F511
- 359. Žera, T.** et al., Microglia, and brain angiotensin type 1 receptors are involved in desensitising baroreflex by intracerebroventricular hypertonic saline in male Sprague-Dawley rats. *Autonomic neuroscience: basic & clinical.* **2019**; 217:49-57
- 360. Zhang, Z.** et al. White matter abnormalities of auditory neural pathway in sudden sensorineural hearing loss using diffusion spectrum imaging: different findings from tinnitus. *Front Neurosci* **2020**; 14:200
361. **Zhao, Y.** et al., Analysis of risk factors of early intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight premature infants: a single center retrospective study. *BMC pregnancy and childbirth* vol. 22,1 890. **2022**, doi:10.1186/s12884-022-05245-2
- 362. Zhao, Y., W. Zhang, X. Tian,** Analysis of risk factors of early intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight premature infants: a single center retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* **22**, 890, **2022**.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Информация за родителите и информирано съгласие.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА РОДИТЕЛЯ / НАСТОЙНИКА /

Тази информация се отнася за новородените деца, родени преди да са навършили 32 пълни гестационни седмици. За тях се знае, че спадат към рисковите новородени. Това означава, че вашето бебе има специфични нужди и ще бъде настанено в Неонатално интензивно отделение (НИО). Това е мястото, където за него или нея ще се полагат грижи и се провежда лечение от високо-специализиран персонал в отглеждането на недоносени новородени (лекари и акушерки).

На всяко бебе, постъпващо в НИО се провеждат рутинни кръвни и микробиологични изследвания, насочени към доказване или отхвърляне на най-честите заболявания, характерни за тази група новородени.

При повечето от тях се налага рентгенографска диагностика. По определен диагностичен протокол приет в клиниката, се предвиждат ултразвукови изследвания на мозъка (трансфонтанелна ехография), белия дроб и бъбреците. Провеждат се слухов скрининг, както и скрининг за вродени обменни заболявания – вроден хипотиреоидизъм, фенилкетонурия, вродена надбъбречна хиперплазия. След навършване на 28-дневна възраст, бебето се включва в планов очен скрининг за недоносени новородени.

Спрямо състоянието на вашето бебе и резултатите от изследванията се провежда специфично за недоносените новородени лечение.

Колкото по-ниска е гестационната възраст при раждането на бебето, толкова по-често се срещат някои специфични за недоносените деца неврологични нарушения – интравентрикуларни кръвоизливи (ИВК) и перивентрикуларна левкомалация (ПВЛ). ИВК се дължат на незрелост на мозъчните съдове и имат 4 степени на тежест. В повечето случаи ИВК възникват до 24-тия час след раждането, но могат да прогресират до 72-рия час. Затова се препоръчва провеждането на ултразвуково изследване (трансфонтанелна ехография) до 7-мия ден от раждането като ранен скринингов метод при всички недоносени новородени. Най-леките са ИВК I и II степен, обикновено не водят до промяна в прогнозата и детето се развива съответно на другите деца, родени в същата гестационна седмица. При ИВК III - IV степен, както и при ПВЛ често има двигателни или умствени дефицити, налагащи продължителна рехабилитация.

Рискът от неврологични увреждания при недоносени налага търсенето на ранни показатели за откриване на рисковите групи новородени и разработване на методи за профилактика и терапия. При всички недоносени деца, родени под 32 г.с. ще се взема кръв за изследване на IL-6 заедно с другите рутинни изследвания при постъпване в Неонаталното интензивно отделение, не по-късно от 6-тия час след раждането с цел търсенето на нови профилактични и лечебни средства за борба с тежките неврологични увреждания при недоносените.

Целта на всички нас, работещи в НИО, е да се погрижим вашето бебе да преживее този труден период по най-щадящия начин, в условия на комфорт, както и да предотвратим усложненията с всички възможности, които ни предоставя съвременната медицина.

За ваше улеснение и помощ в грижите за детето ви след изписването от оделението, началниците на клиниките по неонатология са изготвили подробен план за проследяване от различни специалисти.

От екипа на Клиника по неонатология, СБАЛАГ „Майчин дом“

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ ОТ РОДИТЕЛЯ / НАСТОЙНИКА /

С подписването на информираното съгласие декларирам, че ми беше разяснена необходимостта и ползата от еднократното вземане на кръв за изследване на IL-6 заедно с другите рутинни изследвания при постъпване в Неонаталното интензивно отделение на новороденото ми дете и съм съгласна/съгласен с провеждането им. Обяснено ми е, че рискът от провеждането им не надвишава стандартните рискове за дете родено в тази гестационна седмица.

Съгласна/съгласен съм с провеждане на скринингов ултразвук на мозъка (трансфонтанелна ехография) в планов порядък. Разяснено ми беше, че не носи риск за детето ми.

Бебе (номер на гривна и име):

Трите имена на майка / баща / настойник:

.....

Дата:

Подпис:

Приложение 2. Протокол за трансфонтанелна ехография при новородени под 32 г.с.

	Levene index <13мм	AHW <3мм	R-F midbody (parasagittal) <10мм	TOD <24мм	IHF <3мм	SCD <4мм	CC >1.5мм	Evans index
1-7. ден					X	X		X
TEA								

	ИБК	ХЕ	СВ	СМ	RI _{АСА}	ПВЛ	Други УЗ- находки
1-3. ден						X	
7. ден			X	X	X	X	
14- 21. ден	X		X	X	X		
32-34 г.с.	X		X	X	X		
TEA	X				X		

Заклучение:

Приложение 3. Индивидуален медико-социален план за проследяване при дете, родено преди 32 г.с.

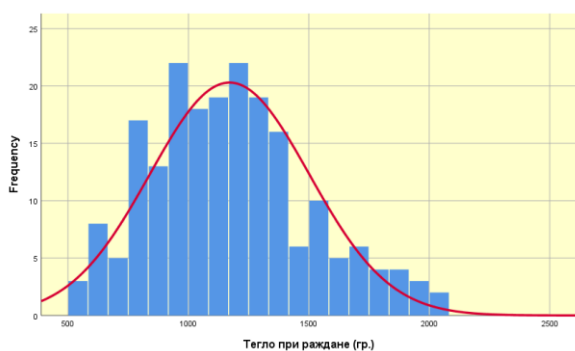
План за проследване	Период от време
Очен преглед	<ul style="list-style-type: none"> ▪ през...седмици на 3 и 6 месеца/коригирана възраст/
Невролог	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 месеца (коригирана възраст), на 3 и 6 месеца
Пулмолог	<ul style="list-style-type: none"> ▪ До 4^{-ти} месец
Кардиолог	<ul style="list-style-type: none"> ▪ До 4^{-ти} месец
Ортопед	<ul style="list-style-type: none"> ▪ До 4^{-ти} месец
Нефролог	<ul style="list-style-type: none"> ▪ На 3 до 6 месеца
Имунизационен план	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Рутинните имунизации да се отложат до 2 месеца коригирана възраст или по преценка на ОПЛ ▪ Препоръчителна имунизация срещу Рота-вирусни инфекции
Други консултации	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Контролни прегледи в "Майчин дом" на 3 и 6 месеца коригирана възраст (Да се носят копия от всички направени изследвания и прегледи) ▪ Консултация с детски УНГ-специалист до 2 месеца след изписването при децата, които не преминават слуховия скрининг ▪ До 1 година при всички недоносени, родени преди 32 г.с.
Кръвни изследвания	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 месец след изписването, на 6 месеца
Трансфонтанелна ехография	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 до 2 месеца след изписването
Тегловна крива и ръст	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Попълват се растежни криви от ОПЛ
Назначена рехабилитация	<ul style="list-style-type: none"> ▪ По алгоритъма за рехабилитация
Препоръки	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Хранене: ▪ Захранване: ▪ Профилактиката на рахита с Вигантол капки дневно ▪ Профилактика на анемия на недоносеността с: ▪ Профилактика на RSV инфекции със Sinagis през есенно-зимния сезон. Протокол се издава в "Майчин дом" след ▪ Други

Приложение 4. Въпросник за родителите на недоносено новородено.

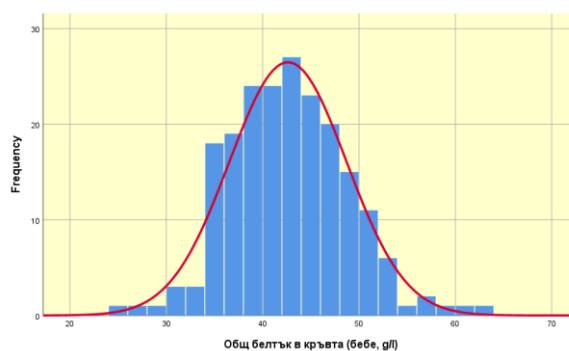
1. Как се **развива** Вашето дете до момента?
2. Посещавахте ли детски **невролог** с детето си?
3. Провеждана ли е **рехабилитация** на детето Ви през първите 18 месеца?
4. Има ли диагностицирана някаква форма на **ДЦП**?
5. Има ли **епилепсия**?
6. **Ходи** ли самостоятелно? На **каква възраст** проходи (календарна или коригирана)?
7. **Говори** ли – какво може да казва? **Разбира** ли какво му / ѝ казвате?
8. **Храни** ли се самостоятелно?
9. **Общува** ли с Вас? А с други деца?
10. Има ли лекувана **ретинопатия** на недоносеното? В момента има ли някакви нарушения на **зрението**? Носи ли очила?
11. Има ли нарушение на **слуха**?
12. Навакса ли **растежа** си спрямо своите връстници? Актуално **тегло**?
13. Имаше ли **bronхо-пулмонална дисплазия**? Какво **лечение** провеждахте след изписването?
14. Имаше ли **кардиологични** проблеми?
15. Налагаше ли се детето Ви да приема **медикаменти** след изписването?
16. Детето Ви има ли съпътстващи **заболявания**? **Операции**?
17. **Друга** важна информация според Вас

Приложение 5. Множествен бинарен логистичен регресионен анализ по отношение патологията, характерна за **група 2**.

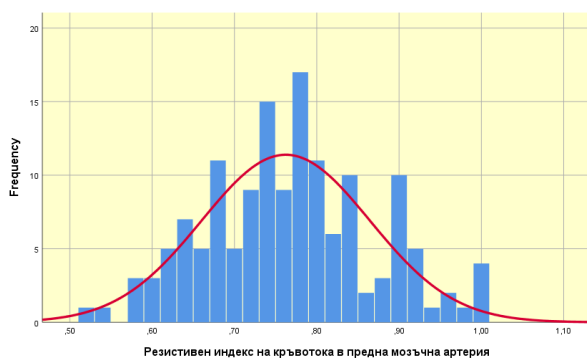
На *фиг. 1а, 2а, 3а* са показани хистограмите на количествени признаци с Гаусово разпределение - тегло при раждане, общ белтък и RI_{ACA} (резистивен индекс). За останалите количествени признаци е приложен ROC curve - анализ (*фиг. 4а–8а*). За установените прагови величини, критериите за валидизация достигат отлична чувствителност и отрицателна предиктивна стойност (90-92%), по слаба специфичност (83-84%), слаба положителна предиктивна стойност (47-52%) и добра прецизност (69-71%) (*табл. 1а*).



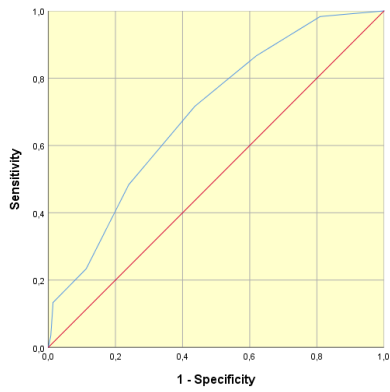
Фигура 1а. Честотно разпределение на пациентите от група 1 и 2 по тегло при раждане (Kolmogorov-Smirnov, $p=0,200$)



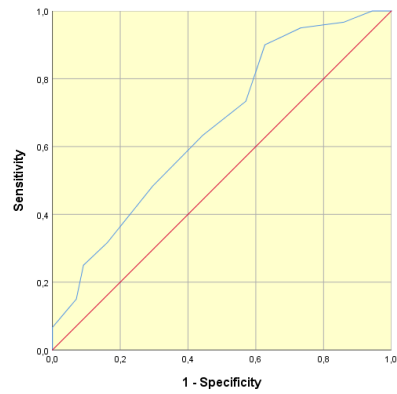
Фигура 2а. Честотно разпределение на пациентите от група 1 и 2 по общ белтък (Kolmogorov-Smirnov, $p=0,200$)



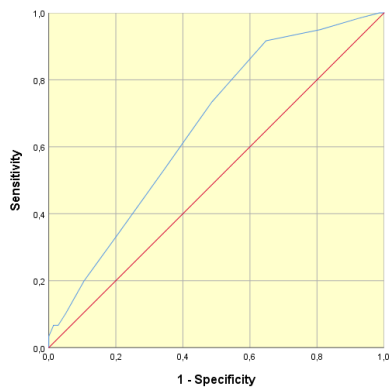
Фигура 2а. Честотно разпределение на пациентите от група 1 и 2 по RI_{ACA} (Kolmogorov-Smirnov, $p=0,200$)



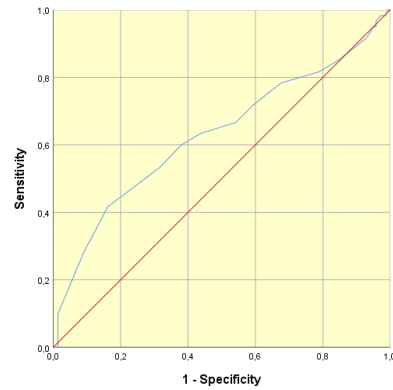
Фигура 3а. ROC крива на гестационната възраст за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 1 от група 2 (площ под кривата 0,692, $p < 0,001$)



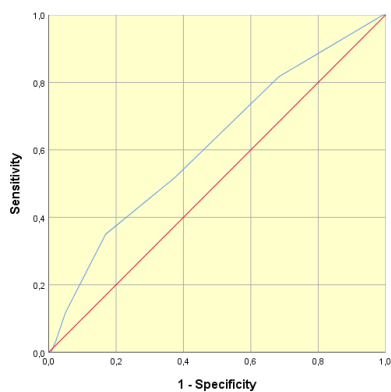
Фигура 5а. ROC крива на обиколката на главата при раждане за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 1 от група 2 (площ под кривата 0,659, $p < 0,001$)



Фигура 4а. ROC крива на APGAR за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 1 от група 2 (площ под кривата 0,614, $p = 0,011$)



Фигура 7а. ROC крива на CRIB II score за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 1 от група 2 (площ под кривата 0,659, $p < 0,001$)



Фигура 8а. ROC крива на Na за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 1 от група 2 (площ под кривата 0,630, $p = 0,004$)

Таблица 1а. Прагови величини на показателите гестационна възраст, обиколка на главата при раждане, APGAR, CRIB II score и натрий, както и на комбинацията, селектирана чрез множествения бинарен регресионен анализ, и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на група 1 от група 2

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Гестационна възраст (г.с.)	≤ 28,5	72	56	41	82	61
Обиколка на главата (см)	≤ 28,5	92	35	37	91	52
АПГАР	≤ 4	35	83	47	75	69
CRIB II score	≥ 5	90	37	38	90	53
Na ⁺	≥ 146,5	42	84	52	77	71
Комбинация*	≥ 0,25	83	60	47	89	67

* **комбинацията** включва: обиколка на главата при раждане ≤ 28,5 см, вагинален начин на раждане, CRIB II score ≥ 5,5, ПАК и режим на апаратна вентилация

** CRIB II score – клиничен индекс за оценка на риска при новородени, Na⁺ – кръвен натрий

За комбинацията (обиколка на главата при раждане ≤ 28,5 см, вагинален начин на раждане, CRIB II score ≥ 5, ПАК и режим на апаратна вентилация), е приложен логистичен регресионен анализ, в резултат, от който се получава следното прогностично уравнение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

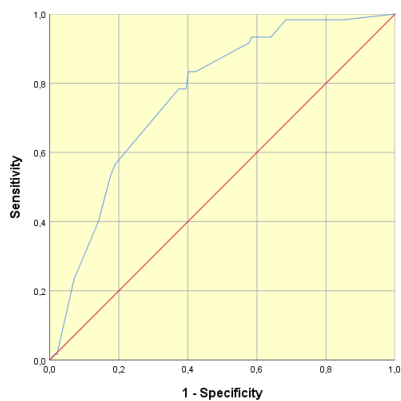
където

$$Z = 1,117 (\text{ОГ} \leq 28,5) + 1,038 (\text{вагинално раждане}) + 1,023 (\text{CRIB II} \geq 5) + 0,733 (\text{ПАК}) + 0,725 (\text{апаратна вентилация}) - 3,480$$

Стойностите на първа и трета променливи са 1, ако са от съответната страна на праговата стойност. В противен случай са нули. Например, ако величината на ОГ е ≤ 28,5 см, изразът 1,117 (ОГ ≤ 28,5) приема стойност 1,117. Ако ОГ е > 28,5 см стойността в уравнението е нула и тогава 1,117 (ОГ ≤ 28,5) също е нула. Стойността на останалите показатели в

уравнението са равни на коефициента пред променливата, ако тя е „Да“ или нула, ако съответната променлива е „Не“.

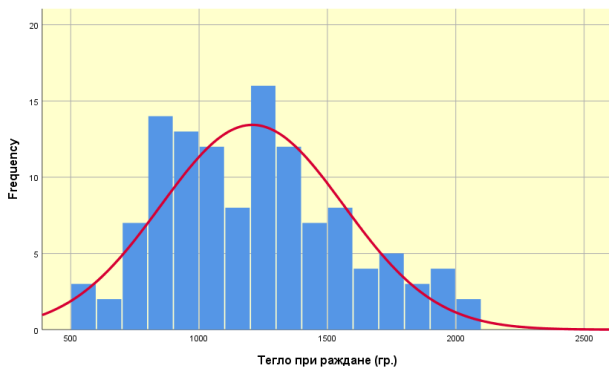
За това уравнение площта под кривата $AUC=0,764$, $p<0,001$ (фиг. 9а), а стойностите на критериите за валидизация са средно високи (табл. 1а).



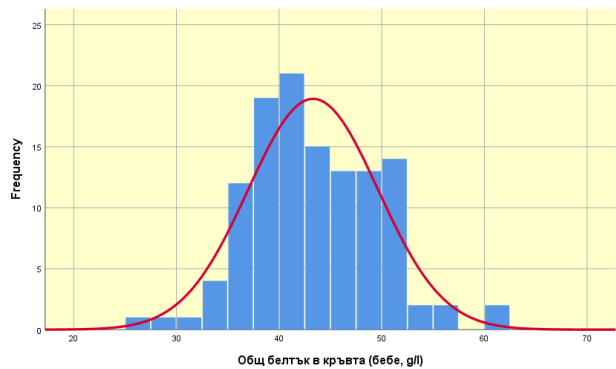
Фигура 5а. ROC крива на комбинацията* от предиктивното уравнение за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 1 от група 2 (площ под кривата 0,764, $p<0,001$)

Приложение 6. Множествен бинарен логистичен регресионен анализ по отношение патологията, характерна за група 3.

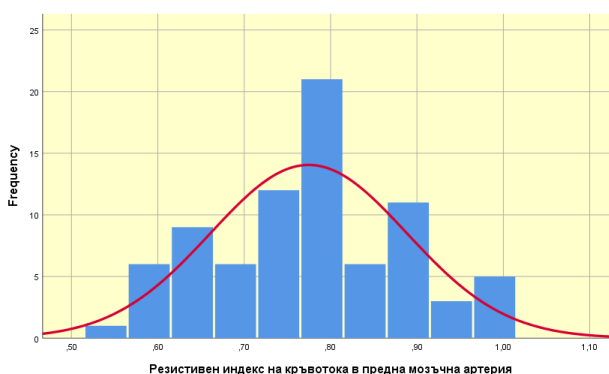
На *фиг. 1b, 2b, 3b* са показани хистограмите количествените признаци с Гаусово разпределение. За останалите количествени признаци е приложен ROC curve-анализ (*фиг. 4b–10b*). За установените прагови величини, критериите за валидизация достигат отлични чувствителност и отрицателна предиктивна стойност (96-98%), много добра специфичност и прецизност (82-85%), удовлетворителна положителна предиктивна стойност (59%) (*табл. 1b*).



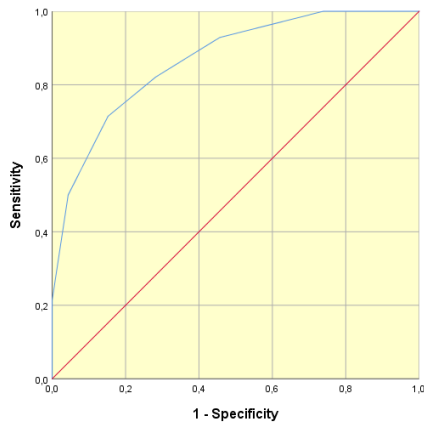
Фигура 1b. Честотно разпределение на пациентите от група 3 и 4 по тегло при раждане (Kolmogorov-Smirnov, $p=0,200$)



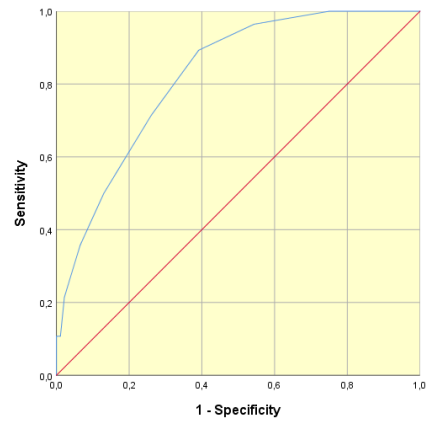
Фигура 2b. Честотно разпределение на пациентите от група 3 и 4 по общ белтък (g/l) (Kolmogorov-Smirnov, $p=0,200$)



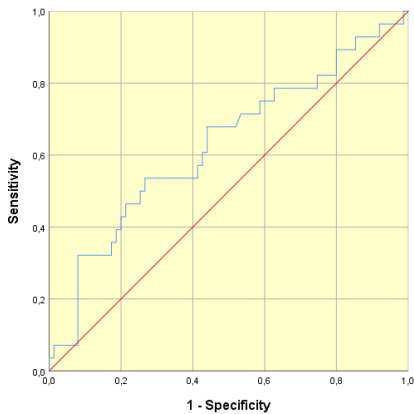
Фигура 3b. Честотно разпределение на пациентите от група 3 и 4 по RI_{ACA} (Kolmogorov-Smirnov, $p=0,200$)



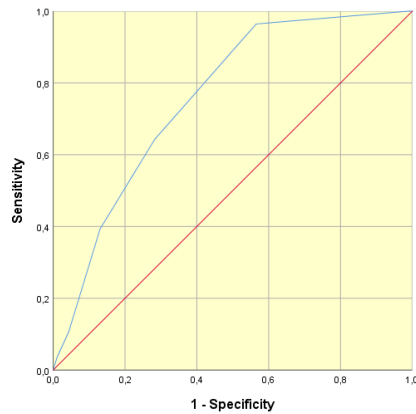
Фигура 4б. ROC крива на гестационната възраст за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,867, $p < 0,001$)



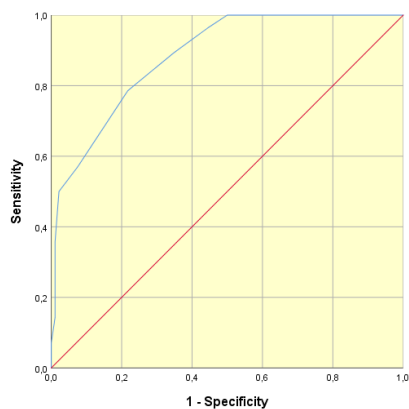
Фигура 5б. ROC крива на обиколка на главата при раждане за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,821, $p < 0,001$)



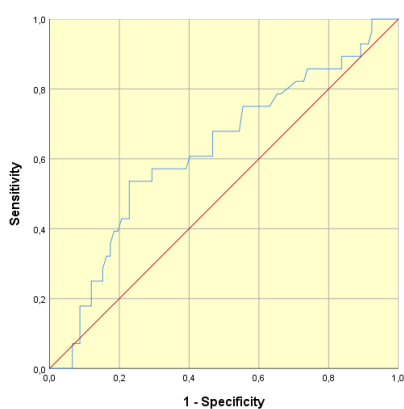
Фигура 6б. ROC крива на CRP на майката за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,627, $p = 0,047$)



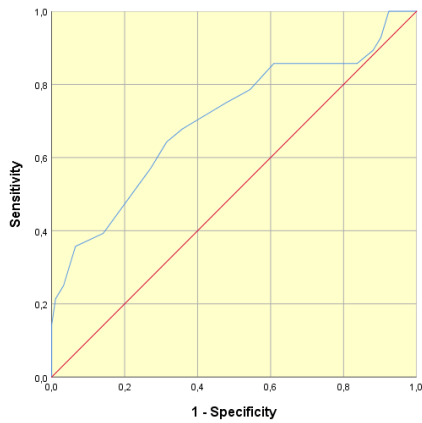
Фигура 7б. ROC крива на APGAR скор на новороденото на 1-ва минута за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,757, $p < 0,001$)



Фигура 8б. ROC крива на CRIB II за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,885, $p < 0,001$)



Фигура 9б. ROC крива на кръвната захар на бебето за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,624, $p = 0,048$)



Фигура 10b. ROC крива на **кръвен натрий** за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,703, $p=0,001$)

Таблица 1b. Прагови величини на изследваните количествени показатели имащи сигнификантни прагови стойности, комбинацията от регресионното уравнение и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на група 3 от група 4

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Гестационна възраст (г.с.)	$\leq 27,5$	71	85	59	91	82
Обиколка на главата при раждане (см)	$\leq 27,5$	89	61	41	95	68
CRP на майката (mg/L)	$\geq 16,5$	54	73	43	81	68
АПГАР на 1-ва мин	≤ 6	96	43	34	98	56
CRIB II score	≥ 8	79	78	52	92	78
Кръвна захар (mmol/l)	$\geq 6,95$	54	77	42	85	72
Кръвен натрий (mmol/l)	$\geq 144,5$	64	68	38	86	68
Комбинация*	$\geq 0,3$	93	83	62	97	85

*комбинация: БПД + АПГАР 1'+ тегло при раждане/10

*CRP – С-реактивен протеин; CRIB II score – клиничен индекс за риск при новородени

За комбинацията (БПД + АПГАР 1'+ тегло при раждане/10) е приложен множествен бинарен логистичен регресионен анализ, в резултат на което се получи следното прогностично уравнение:

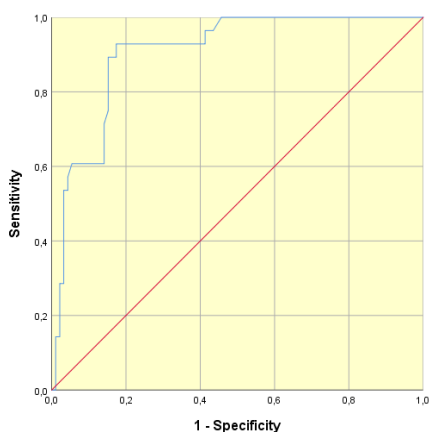
$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

където

$$Z=2,327 (\text{БПД}) + 2,022 (\text{АПГАР } 1' \leq 6) - 0,038 (\text{тегло}/10) - 0,642$$

Стойностите на първите две променливи са 1, ако са „да“ или от съответната страна на праговата стойност. В противен случай са нули. Стойността на третия показател в уравнението се получава като се умножи коефициента - 0,038 по теглото при раждане разделено на десет.

За това уравнение площта под кривата $AUC=0,905$, $p<0,001$ (*фиг. 11b*), а стойностите на критериите за валидизация са едни от най-високите (*табл. 1b*).



Фигура 11b. ROC крива на комбинацията от регресионното уравнение за определяне праговата ѝ стойност при ограничаването на група 3 от група 4 (площ под кривата 0,905, $p<0,001$)*