

Рецензия

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ по научна специалност „Офталмология“ на тема: „Скринингова програма за ретинопатия на недоносеното – регионално приложение, анализ на резултати и перспективи“

Автор: Д-р Анна Недялкова Илиева-Кръстева

Научен ръководител: Доц. д-р Яна Манолова Манолова, д.м.

От Чл.кор. Проф. д-р Христина Николова Групчева д.м.н., FEBO, FICO, OFBCLA, FIACLE, (вътрешен рецензент), назначен със заповед № Р-109-405/20.11.2024 г. на Ректора на МУ-Варна:

Кратки автобиографични данни: Д-р Илиева е родена през 1991г. Завършва средното си образование през 2009 г. в Първа езикова гимназия във Варна с интензивно изучаване на английски език. През 2015 г. завършва Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна с отличие и започва специализация в „Специализирана болница по очни болести за активно лечение“ – Варна (СБОБАЛ-Варна). През 2019г., след конкурсен изпит, д-р Илиева е зачислена в редовна докторантура по научната специалност „Офталмология“ към катедрата по „Очни болести и зрителни науки“ на МУ-Варна с научен ръководител доц. д-р Яна Манолова, д.м. По време на своята докторантура участва в учебната дейност на катедрата, водейки упражнения на студенти. Има участие в два структурни проекта:

1. Създаване на структура за осъществяване на прецизна топография на преден очен сегмент за ранна диагностика при заболявания на роговицата, както и при пациенти с катаракта и глаукома, 2017 г.
2. Създаване на станция за статично и динамично изследване на заден очен сегмент с голяма и малка фундус камера, 2018 г.

Д-р Илиева има осем публикации, четири от които свързани с дисертационния труд. Специалност по очни болести придобива през 2021 г., след което се насочва към детската офталмология, както и диагностика и лечение на заболяванията на заден очен сегмент. Към настоящия момент д-р Илиева е част от екипите специалисти на МЦ Санита и МЦ Хейлан 4, гр. Варна.

Актуалност на проблема: Ретинопатията на недоносеното е едно от големите интердисциплинарни предизвикателства на детската офталмология. Преживяемостта на децата с ниско телесно тегло и преждевременно раждане води до структурна незрялост на окото, което от своя страна е основа за бурно развиващи се патологични процеси. Заболяването не случайно в миналото е наричано „ретролентална фиброплазия“ – това е отражение на фаталния край на нелекуваната съдова пролиферация с тракционно отлепване на ретината. В годините терапевтичните подходи преминаха от крио- към лазерна терапия, а след това дойде ерата на антисъдовопролиферативните инжекции. Разбира се всичко това е възможно само на база прецизни критерии за скрининг и проследяване. Проблемът е актуален не само на национално, но и на световно ниво като Световната здравна организация (СЗО) и UNICEF (United Nations Children's Fund), които

съобщават за 13.4 милиона деца, родени недоносени (преди 37 г.с.) през 2020 г. или 1 на всеки 10 живородени, а 1 милион от тях загиват поради усложнения на недоносеността или по 1 бебе на всеки 40 секунди. Преждевременно родените деца са в огромен риск от развитие на редица усложнения от различни органи и системи, като зрението е един от ключовите проблеми и неговото опазване е първостепенна задача в световен, Европейски и национален мащаб. В България има няколко центъра за менажиране на недоносени деца, като „Специализирана болница по акушерство и гинекология за активно лечение проф. д-р Д. Стаматов – Варна“ ЕООД е водещ за Североизточна България. Дисертанта е имал шанса да работи в колаборация с този център и да направи един интересен труд с практическа полза.

Д-р Илиева разглежда ретинопатия на недоносеното (РН) – мултифакторно вазопролиферативно заболяване, засягащо децата, родени преждевременно, особено преди 32 гестационна седмица. Нейната теза е базирана на световни статистически данни, че към 2010 г. в глобален план почти 185 000 недоносени деца са развили РН, 20 000 са загубили зрение, а още 12 300 са развили леко до умерено засягане на зрителната функция. 65% от децата с увреждане на зрението са в страни с развиващи се икономики, към които се отнася и България. Тревожен е факта, че по света има 50 000 деца до 15 годишна възраст, загубили зрение поради това заболяване. Осъзнавайки комплексността на проблемите на недоносените деца, авторът се концентрира върху очните проблеми и техния потенциал за зрителни нарушения. Изследванията във връзка с дисертационния труд са проведени в „Специализирана болница по очни болести за активно лечение – Варна“ ЕООД и „Специализирана болница по акушерство и гинекология за активно лечение проф. д-р Д. Стаматов – Варна“ ЕООД.

Характеристика на дисертационния труд: Дисертационният труд е с обем 202 страници и е онагледен с 34 фигури и 17 таблици. Дисертацията включва следните раздели: Използвани съкращения – 4 страници; Съдържание – 4 страници; Въведение – 2 страници; Литературен обзор – 54 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материали и методи – 8 страници; Резултати – 36 страници; Обсъждане – 41 страници; Изводи и заключение – 4 страници; Приноси – 1 страница; Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд – 1 страница; Приложения – 4 страници; Използвана литература – 40 страници; Благодарности – 1 страница. Библиографията включва 481 литературни източника – 13 на кирилица и 468 на латиница.

Обзор

Авторът е направил актуален обзор на литературата, акцентирайки, че борбата на специалистите офталмолози с РН продължава повече от 80 години. Напредъкът на медицината в този период, разбира се, е неоспорим. Докато през 40-те и 50-те години на 20-ти век, заболяването просто е било описвано в своята крайна фаза, а зрението – безвъзвратно загубено, през следващите десетилетия се изпробват техники за лечение, целящи възможно най-ранна намеса, изучава се естествения ход на състоянието и се търсят патофизиологичните механизми, които потискат абнормните процеси, без да се влияе на нормалното съзряване на очните структури. Развитието на дигиталните технологии предлагат нови бързи, удобни методи за диагностициране и проследяване и внедряване на телемедицина. Авторът правилно отбелязва, че затрудненията идват и от малкия брой специалисти, имащи желание да се занимават и обучат за работа с тази специфична патология, както и чисто логистични трудности. Изключително тревожен е фактът, че все по-малко практикуващи офталмолози желаят да работят в тази област, а

една част от тях планират да се откажат, според данни на Американската офталмологична асоциация (АОА).

На финала на своя обзор д-р Илиева подчертава, че в България, е необходимо спешно да се осигури определено ниво на комуникация между различните лечебни центрове в страната, което да стандартизира подхода към заболяването и да осигури достъп до консултативна или лечебна помощ. Задължително е създаването на електронен регистър, който да съдържа информация за очния статус на недоносените деца с признаци на РН, да улеснява трансфера на информация между различните специалисти и лечебни заведения.

Целта е формулирана правилно, както следва: „Да се установят епидемиологичните и клинични характеристики на РН сред недоносените деца във Варненски регион съгласно действащата към момента скринингова програма за РН, приета в Република България, както и да се предложи платформа за подобряване информираността на родители и медицинските специалисти относно това заболяване.“

За постигане на тази амбициозна цел са поставени следните задачи:

1. Да се установи честотата и характеристиките на РН на недоносените деца, преминали скрининг в Неонатологично отделение към Специализирана болница по акушерство и гинекология (СБАГАЛ) „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – Варна и Университетската специализирана болница по очни болести за активно лечение – Варна (УСБОБАЛ – Варна);

2. Да се направи анализ на рисковите фактори от страна на плода, които биха могли да имат отношение към развитието и прогресията на заболяването;

3. Да се направи анализ на рисковите фактори от страна на майката, които биха могли да имат отношение към развитието и прогресията на заболяването;

4. Да се проследи ранния посттерапевтичен ефект от интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти;

5. Да се определи мястото на РН като причина за тежко зрително увреждане и слепота сред учениците в Специализирано училище за ученици с нарушено зрение (СУУНЗ) „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна;

6. Да се предложи интернет-базиран информационен портал за РН

Материали и методи

Авторът включва в своето проучване общо недоносени 124 деца, разделени в две групи: I група – пациенти, които не са развили РН; II група – пациенти, които са развили РН. Втората група е разделена на две подгрупи: II А група – пациенти, които са развили РН, при които е налице спонтанна регресия (нелекувани); II В група – пациенти с прогресираща РН, наложила лечение (лекувани). Критериите за включване са съобразно стандарта, приет на Националната работна среща за скрининг и лечение на РН в България през 2009г.: Живи, недоносени деца, родени преди 32 г.с. и/ или с тегло под 1500 гр.; Всички недоносени деца, с тегло 2000 гр. и по-малко при наличие на някой от следните фактори: апаратна вентилация, тежка интрапартална асфиксия, вътречерепни кръвоизливи, обменни кръвопреливания; сепсис, както и по преценка на неонатолога. Всички изследвания, също са съобразени със стандарта.

За изследване на заболяемостта са включени 145 деца СУУНЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна, като са събрани данни за възрастта, пола и причината за зрителното увреждане, според наличната медицинска информация на учениците с увредена зрителна функция, посещаващи училището през учебната 2022/2023 година.

Резултати и обсъждане

Проучването обхваща период от 4 години (януари 2017 г. – декември 2020 г.) и проследява 124 недоносени деца, като са открити 86 деца (69,4% от всички изследвани деца) с ретинопатия. Авторът подчертава, че данните за Варненския регион, надвишават посочената честота от и други български автори в различни области на България – 30,3% за Пловдивския регион, 22,8% за Софийски регион и 5,4% за Старозагорски регион. От диагностицираните с ретинопатия деца 25 (20,2% от всички изследвани деца) са лекувани, поради прогресия на заболяването. В проучването за региона на Варна средното тегло при раждане на недоносените деца 1106 ($\pm$ 254.4) гр., а средната гестационна възраст – 28,3 ($\pm$ 2,3) г.с. Авторът подчертава, че през последните над 20 години в България е налице тенденция към понижаване на неонатална смъртност – от 13,3/1000 през 2000 г. до 5,6/1000 през 2021 г. (по данни от Националния статистически институт), което позволява оцеляването на все по-незрели деца, с екстремно ниско тегло (най-малкото дете в проучването е с тегло от едва 580 гр.), които са в най-висок риск от развитие на заболяването.

Наличието на белодробно увреждане при недоносените се асоциира с повишена нужда от кислородна терапия, и това е основен патогенетичен фактор за развитие на ретинопатия. Ето защо авторът анализира най-често срещаните патологични състояния на дихателната система, свързани с преждевременното раждане – хиалинно-мембранна болест, респираторен дистрес синдром, неонатална пневмония и бронхопулмонална дисплазия. На тази база авторът доказва, че хиалинно-мембранната болест е статистически значим фактор за развитие и прогресия на ретинопатия на недоносеното при приложения еднофакторен анализ. Интересно е да се отбележи, че след проведения логистичен регресионен анализ, хиалинно-мембранната болест отпада като независим рисков фактор. Терапията със сурфактант е стандарт за грижа за деца с респираторен дистрес синдром, като това води до понижаване нуждата от пролонгирана механична вентилация при тези деца, както и с редуциране на смъртността и белодробните усложнения от преждевременното раждане. Данните на д-р Илиева показват значимост на този фактор по отношение развитието и прогресията на ретинопатия, но и той отпада като независим в регресионния модел.

Интересен е подхода на автора да изследва 11 потенциални рискови фактора от страна на майката, търсейки зависимост между тях и развитието и прогресията на РН. Установена е значима асоциация между фактора ин витро фертилизация и развитието на болестта, което се обяснява с по-честото раждане на по-малки и по-незрели деца. По отношение на останалите 10 рискови фактора – механизъм на раждане (чрез Цезарово сечение или вагинално раждане), възраст на майката, хипертонични състояния по време на бременността, отлепване на плацентата, преждевременно пукане на околоплодния мехур, хирургични намеси върху маточната шийка, хориоамнионит, майчино-фетални инфекции, гестационен диабет, антенатална кортикостероидна профилактика – проучването не установява значима връзка за развитие и прогресията на ретинопатията на недоносеното.

Една от важните задачи, които д-р Илиева си поставя е оценка на ранния посттерапевтичен ефект на anti-VEGF медикаментите, използвани за лечение на ретинопатията. В проучването обект на насиящата дисертация, монотерапия с anti-VEGF медикамент е приложена при 19 деца (общо 36 очи). При 5 деца (10 очи) е проведено

лечение, съчетаващо интравитреалното приложение на anti-VEGF медикаменти с аблативна терапия (8 очи са обработени с лазертерапия и 2 очи – с криотерапия). При две от лекуваните деца (4 очи) процесът е прогресирал до стадий 4b и те са били насочени за pars plana витректомия. При останалите 22 деца (42 очи), които представляват 91,7% от децата, получили терапия с anti-VEGF медикамент и 81,5% от всички лекувани деца, е наблюдаван регрес на офталмоскопичната находка. На база тези резултати, авторът заключава, че монотерапията с anti-VEGF медикаменти е елегантна, специфична и не е свързана с деструкция, като не води до предносементната исхемия на ириса и лещата. Друго предимство е съхраняването на зрителното поле, особено в зона 1 и по-ниска степен на рефракционни аномалии (миопия и астигматизъм) в сравнение с лазертерапията.

Д-р Илиева, не пропуска обсъждането на усложненията от anti-VEGF терапията. Локалните такива са свързани с рисковете на интравитреалните инжекции – ендофталмит, ретинален кръвоизлив, катаракта и отлепване на ретината. Авторът посочва че в литературата съществуват опасения за негативни последици върху нервнопсихичното развитие на деца, лекувани с anti-VEGF медикаменти, но противоречивите становища в анализираната литература показват, че към настоящия момент е изключително трудно да се постави разграничителна линия между съпътстващите недоносеността усложнения и страничните ефекти от проведеното лечение за ретинопатия.

В процеса на анализ на ситуацията с ретинопатия на недоносеното, авторът си поставя и важна задача, да определи ролята на заболяването като причина за тежко зрително увреждане и слепота сред учениците в СУННЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна. В тази част на изследването са включени 143 ученици, от които 88 момчета (61,5%) и 55 (38,5%) момичета. Възрастта е между 6 и 20 години, а средната възраст за цялата група е 12.5 ± 3.7 години. Във всички възрастови групи се установи по-висока честота на лицата от мъжки пол. Като водеща причина за нарушена зрителна функция сред изследваните деца се доказва атрофия на зрителния нерв (74,8%). На второ място е заболяването ретинопатия на недоносеното (8,6%). Авторът прави и ретроспективен анализ на характеристиките на РН сред учениците с нарушено зрение поради това заболяване. Установено е че средното тегло при раждане е 1033 гр. (в интервал 610 – 1750 гр.), а средната гестационна възраст е 34,4 седмици (в интервал 31 г.с. – 36 г.с.). Съотношението момчета: момичета е 2:1. В болшинството от случаите е проведено лечение за ретинопатията (83,3%) – криотерапия (41,7%) и оперативно лечение (41,7%). Почти всички деца (91,7%) са установено изоставане в нервно-психичното развитие, а нарушения на слуха са диагностицирани при 41,7%.

Важна практическа задача е работа за подобряване на информираността на родители и медицински специалисти на национално ниво, резюмирайки фактите и представяйки ги в адаптиран вид, подходящ за масовата аудитория, за което авторът е разработил сайт с адрес: www.ror-info.com. Създаването на дигитален информационен портал на български език е съвременно решение, осигуряващо видимост и лесен достъп до систематизирана информация на цялата територия на страната, а не само в големите университетски центрове. В уебсайта са включени данни, касаещи епидемиологията, патогенезата, диагностиката и съвременните терапевтични възможности за лечение на ретинопатията на недоносеното и може да служи на широката публика и медицински специалисти в процеса на продължаваща грижа и рехабилитация на най-малките и уязвими наши пациенти.

Авторът завършва своя труд с 10 добре формулирани **извода**, по-важни от които са:

- Честота на РН сред недоносените деца, лекувани в Интензивно неонатологично отделение към СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – гр. Варна и преминали скрининг за заболяването, е висока – 69,4% в сравнение с тази в Пловдивския регион (30,3%), Софийски регион (22,8%) и от Старозагорски регион (5,4%).
- Ниското тегло при раждане, инвазивната апаратна вентилация, ИВК III степен и наличието на неонатална анемия са сигнификантни и независими рискови фактори за развитие и прогресия на заболяването.
- Навременното лечение с интравитреално приложение на anti-VEGF медикамент за тип 1 предпрагова болест има добър ранен анатомичен резултат.

Дисертационният труд има 10 **приноса** с познавателен, научно приложен и потвърдителен характер, от които най-високо оценявам:

- Анализът на съвременните тенденции, касаещи диагностиката, лечението и проследяването на това рядко заболяване.
- За първи път в Североизточна България е направено проучване на клиничните и епидемиологични характеристики на заболяването РН обхващащо 124 недоносени деца и проучване сред 145 ученици, посещаващи специализирано учебно заведение за учащи с нарушено зрение;
- Направен е задълбочен анализ на рисковите фактори от страна на майката и плода, които имат отношение към развитието и прогресията на ретинопатията и е доказан благоприятния ранен посттерапевтичен ефект на интравитреалното приложение на anti-VEGF медикаменти;
- За пръв път в България е предложен и реализиран онлайн-базиран информационен портал, посветен на РН, чиято цел е да подпомогне родители и медицински специалисти.

Заклучение

Авторът заключава, че ретинопатията на недоносеното продължава да бъде водеща причина за необратима загуба на зрение в световен мащаб. Знанията за заболяването, за неговата патогенеза и естествен ход продължават да се подобряват, а технологичният напредък осигурява възможности за ранна диагностика и телемедицински консултации. Възлагат се надежди на сравнително нови модалности за лечение, но са необходими още проучвания и резултати, които да дадат отговор на въпросите, засягащи безопасността и дългосрочната ефективност на тези медикаменти. Ретинопатията на недоносеното е състояние, чиито последици могат да бъдат опустошаващи за детето, неговите близки и обществото. За да бъдат те избегнати е необходимо да се осигури най-високо качество на неонатална грижа, стриктно спазване на препоръките на Националната стратегия за скрининг и лечение на РН, да се подобри информираността на родители и медицински специалисти, ангажирани с грижата за недоносени деца и да се работи в посока отстраняване на проблемите в това отношение на здравната система в България.

Д-р Илиева е посочила **4 публикации** свързани с дисертационния труд, от които една на английски, една двуезична и две на български език.

Познавам д-р А. Илиева като студент, специализант, преподавател и колега офталмолог и винаги съм била възхитена от нейното постоянство, колегиален подход и най-вече от желанието ѝ да работи с деца, което е рядкост сред младите офталмолози.

На база на направения анализ на дисертационния труд, критичния поглед към публикациите и оценката на ролята и значението на темата „ретинопатия не недоносеното“ в регионален и национален контекст, препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ на Д-р Анна Недялкова Илиева-Кръстева

Чк. Кор. Проф. д-р Хр. Групчева

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

