

Становище

От доц. д-р Младена Николаева Радева, дм

Катедра Очни болести и зрителни науки

Медицински университет – Варна

Вътрешен член на научното жури,

назначена със Заповед на Ректора на МУ- Варна № Р-109-405/20.11.2024г.

относно

Дисертационен труд на д-р Анна Недялкова Илиева-Кръстева, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

Тема на дисертационния труд:

„Скринингова програма за ретинопатия на недоносеното – регионално приложение, резултати, перспективи“

Кратки биографични 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. В периода 2009 – 2015 г. следва медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, като завършва с отличие. На следващата година започва специализация в „Университетска специализирана болница по очни болести за активно лечение“–Варна (УСБОБАЛ-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 по медицина, дентална медицина, медицинска оптика и

оптометрия. Също така взима участие в следните инфраструктурни проекти, целящи подобряване на научноизследователската дейност в базата на обучение:

Актуалност на проблема

Ретинопатията на недоносеното /РН/ е едно от многото усложнения на недоносеността. Това е заболяване, пряко свързано с незрялостта на преждевременно роденото дете, криещо риск от необратима загуба на зрение с всички социални и икономически последици от това. Борбата на специалистите по очно здраве с РН продължава повече от 80 години. Към настоящия момент се отчита развитие относно менажирането на състоянието, но все още има много въпросителни. Едно от затрудненията идва от малкия брой специалисти, обучени за работа с тази специфична патология, както и чисто логистични трудности – отдалеченост на отделенията за интензивна грижа за недоносени деца от офталмологичните звена, необходимост от координация между специалисти от отделни лечебни структури. Увеличаващият се брой деца, които са засегнати, както и правните аспекти – искове от страна на родителите в случай на неблагоприятен изход, са част от проблемите, стоящи пред медицинската общност. Изключително тревожен е фактът, че все по-малко практикуващи офталмолози желаят да практикуват в тази област, а една част от тях планират да се откажат, според данни на Американската офталмологична асоциация.

Структура на научния 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. Изследванията във връзка с дисертационния труд са проведени в „Университетска 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.

Литературен обзор

Цел:

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.

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

Клиничният материал включва недоносените деца, преминали скрининг за РН през СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – Варна и проследени в СБОБАЛ-Варна за периода м. януари 2017г. до – м. декември 2020г. общо недоносени 124 деца. За целта на проучването, децата бяха разделени в две групи: I група – пациенти, които не са развили РН; II група – пациенти, които са развили РН. Втората група от своя страна е разделена на още 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 в проучването са съгласувани със 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 недоносени деца, не попадащи в съответните групи са изключени от проучването.

Системният ход на проучването включва: идентифициране на недоносените деца, подлежащи на скрининг; проучване медицинската документация – настояща история на заболяването, епикризи от раждането, както и от неонатологични отделения, в които детето е лекувано; осигуряване максимална медикаментозна мидриаза; поставяне топикална анестезия и блефаростат; изследване чрез бинокулярна индиректна офталмоскопия в СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“ и/или фотодокументиране на клиничната находка с RETCAM в УСБОБАЛ-Варна; определяне на поведение-проследяване или лечение.

В проучването, касаещо заболяемостта на РН в СУННЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна са включени 145 деца. Проучването е проведено в периода м. август 2022 г. – м. ноември 2022 г. сред учениците в училището за деца с нарушено зрение „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна, след получено разрешение от директора на училището. Предварително са изпратени бланките-въпросници, за да може ръководството на училището да се запознае с естеството на проучването и да е налице пълна прозрачност относно изискваната информация, касаеща личните данни и здравословен статус на всеки ученик. Събрани са 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.

Собствени проучвания. Резултати. Обсъждане.

В проучването е обхванат период от 4 години (януари 2017 г. – декември 2020 г.), в който са изследвани 124 недоносени деца, лекувани в Интензивно неонатологично отделение към СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ и преминали очен скрининг за РН, в съответствие с текущата скринингова програма в България. За изследвания период признаци на РН са открити при 86 деца (69,4% от всички изследвани деца), като при 25 от тях (20,2% от всички изследвани деца) заболяването прогресира до РН, налагаща лечение. Останалите 61 деца (49,2% от всички изследвани деца) са демонстрирали признаци на спонтанен регрес на заболяването.

Извършена е съпоставка на резултатите с подобно проучване, проведено в същото интензивно неонатологично звено преди повече от 15 години. В това проучване са скринирани 686 недоносени деца и общият брой на децата, диагностицирани с РН е бил 143 (20.85%). Установената честота на заболяването е чувствително по-ниска в сравнение с установената. Въпреки установената висока честота на диагностицираните случаи на РН в проучването, повечето от тях са с лека форма на заболяването, при които се наблюдава спонтанна обратна регресия. Едно от възможните обяснения е, че средното тегло при раждане/ТР/ и гестационна възраст /ГВ/ в това предишно проучване са значително по-високи в сравнение с нашите, като стойностите са съответно 1319,5 ($\pm$ 323) гр. и 30 ($\pm$ 2) г.с. В проучването средното ТР на недоносените деца 1106 ($\pm$ 254.4) гр., а средната ГВ – 28,3 ($\pm$ 2,3) г.с. Подобрената неонатална грижа през последните години е довела до оцеляването на много повече високорискови деца, увеличавайки шанса за развитие на РН. Резултатите потвърждават тази глобална тенденция.

Посочва се, 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.

Извършен е анализ на потенциалните рискови фактори за развитие и прогресия на РН;

Данните от проведения от нас еднофакторен анализ потвърждават теглото при раждане ТР като статистически значим фактор, както за развитие на ретинопатия, така и за

прогресията ѝ до стадии с нужда от лечение, а многофакторния регресионен анализ потвърждава ролята на ТР като независим фактор за развитие и прогресия на РН. Според данните от проучването съществува обратнопропорционална зависимост между гестационната възраст /ГВ/ и тежестта на РН – колкото по-малка е ГВ, толкова рискът за прогресия на заболяването до стадий, изискващ лечение, е по-висок. В извършения многофакторен анализ, ГВ отпада като сигнификантен и независим фактор за развитие и прогресия на РН.

Проучено е влиянието на апаратната вентилация с продължителност ≥ 7 дни върху развитието и прогресията на РН. Анализът доказва ролята на пролонгираната апаратна вентилация като независим сигнификантен рисков фактор за развитието на РН, но не и за прогресията ѝ до стадии, налагащи лечение.

Според резултатите анемията на недоносеността е независим и сигнификантен рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия на вече съществуващото заболяване. Друг фактор е извършването на хемотрансфузии – установена е значимост по отношение развитието на РН, но не и за прогресията на заболяването до стадии, налагащи лечение.

По отношение на състоянията на дихателната система, хиалинно-мембранна болест е утвърдена като статистически значим фактор за развитие и прогресия на РН при приложения еднофакторен анализ. След проведения логистичен регресионен анализ, ХМБ отпада като независим рисков фактор за РН. Спрямо респираторен дистрес синдром, резултатите показват сигнификантна асоциация на ниво еднофакторен анализ между РДС и развитието на РН.

Анализирана е употребата на екзогенен сърфактант и е установена значимост на този фактор по отношение развитието и прогресията на РН, но той отпада като независим в регресионния модел.

Установява се, че интравентрикуларният кръвоизлив /ИВК/ III ст. е независим сигнификантен рисков фактор, както за развитие на РН, така и за прогресията на заболяването до стадии, налагащи лечение. От еднофакторния анализ на резултатите от изследванията се установява и значимост на ИВК I ст. по отношение развитието на РН, но той отпада при регресионния модел.

При еднофакторния анализ на данните се установява, че ниският APGAR при раждане е рисков фактор както за развитие на РН, така и за прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение.

Изследвани са 11 потенциални рискови фактори от страна на майката като авторът търси зависимост между тях и развитието и прогресията на РН. Установена е значима асоциация между фактора ин витро фертилизация и развитието на РН, но не и за прогресия на вече развитото заболяване.

Направена е оценка на ранния посттерапевтичен ефект на anti-VEGF медикаментите, използвани за лечение на РН. В проучването монотерапия с anti-VEGF медикамент е приложена при 19 деца (общо 36 очи). При 5 деца (10 очи) е проведено лечение, което съчетава интравитреалното приложение на anti-VEGF медикаменти с аблативна терапия (8 очи - с лазертерапия и 2 очи – с криотерапия). При две от лекуваните деца (4 очи) процесът е прогресирал до стадий 4b и те са 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.

Една от поставените задачи е определяне на мястото на РН като причина за тежко зрително увреждане и слепота сред учениците в СУННЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна. Включена е извадка от 143 лица, от които 88 момчета (61,5%) и 55 (38,5%) момичета. Учениците са на възраст между 6 и 20 години, а средната възраст за цялата група е 12.5 ± 3.7 години. Във всички възрастови групи се установява 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%). Изследвани са характеристиките на РН сред учениците с нарушено зрение поради това заболяване. 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%.

Като част от дисертационния труд е разработен уеб-базиран информационен портал с адрес: www.gor-info.com. Наличието на такъв сайт е необходимост, предвид ограниченото време, с което разполагат специалистите-офтальмолози в неонатологичните клиники, за да информират устно родителите не само за текущото състояние на тяхното недоносено дете, но и за естеството на заболяването като цяло.

Изводи:

1. 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%.
2. Честотата на РН във Варненския регион е значително по-висока от тази в Пловдивския регион (30,3%), Софийски регион (22,8%) и от Старозагорски регион (5,4%).
3. Честотата при недоносените с РН във Варненски регион, нуждаещи се от лечение, е 20,2%, което отново значително надвишава вече докладваната честота, например в Софийски регион – 7,4%.
4. Ниското тегло при раждане, инвазивната апаратна вентилация, ИВК III степен и наличието на неонатална анемия са сигнификантни и независими рискови фактори за развитие на РН.
5. Ниското тегло при раждане и ИВК III степен са сигнификантни и независими рискови фактори за прогресия на заболяването.
6. Малката ГВ, наличието на ХМБ; извършването на повече от 2 хемотрансфузии; приложението на екзогенен сърфактант; ИВК I степен, нисък APGAR 1 минута са статистически значими, но не независими рискови фактори за развитие на РН.
7. Малката ГВ, наличието на неонатална анемия, ХМБ, приложението на екзогенен сърфактант; нисък APGAR на 1-ва и 5-та минута са статистически значими, но не независими рискови фактори за прогресията на РН до стадии, налагащи лечение
8. От изследваните рискови фактора от страна на майката установихме сигнификантна значимост на IVF за развитието на РН, но не и за прогресията на заболяването. При регресионния анализ IVF отпадна като сигнификантен рисков фактор за развитие на РН.

9. Изучаването на етиологичните причини за загуба на зрение сред учениците от училището за деца с увредено зрение „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна, показва, че заболявания на зрителния нерв и ретината са водещи причини за тежко зрително увреждане и слепота, като сред изследваните ученици РН заема второ място след атрофията на зрителния нерв като етиологична причина за загуба на зрение.

10. Навременното лечение с интравитреално приложение на anti-VEGF медикамент за тип 1 предпрагова болест има добър ранен анатомичен резултат.

Приноси:

1 Приноси с познавателен характер

1.1 Направен е задълбочен литературен обзор върху честотата, патогенезата и рисковите фактори, касаещи заболяването РН;

1.2 Актуализирани са съвременните тенденции, касаещи диагностиката, лечението и проследяването на тези деца.

2. Приноси с научно-приложен характер

2.1 За първи път в Североизточна България е направено проучване на клиничните и епидемиологични характеристики на заболяването РН обхващащо 124 недоносени деца;

2.2 Анализирани са дългосрочните ефекти на РН чрез проучване сред 145 ученици, посещаващи специализирано учебно заведение;

2.3 Направен е задълбочен анализ на рисковите фактори от страна на майката и плода, които имат отношение към развитието и прогресията на РН, който потвърждава установеното от други изследователи в големи университетски центрове в София и Пловдив;

2.4 Събран е доказателствен материал за благоприятния ранен посттерапевтичен ефект на интравитреалното приложение на anti-VEGF медикаменти;

2.5 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.

3. Приноси с потвърдителен характер

3.1 Потвърди се ефективността на скринговата програма за РН, приета и действаща на територията на Република България;

3.2 Потвърди се ролята на рисковите фактори за развитие и прогресия на РН;

3.3 Потвърди се ефикасността на anti-VEGF медикаментите, използвани за лечение на РН.

Публикации, свързани с дисертационния труд:

1. Ilieva, A., Manolova, Y. (2022) Incidence of retinopathy of prematurity in Varna region, Bulgaria, and evaluation of perinatal risk factors. Scripta Scientifica Medica, 54(4), 36-43.
2. Илиева-Кръстева А., Манолова Я. Възможности за интеграция на изкуствен интелект и смарт-технологии в скринингови програми за ретинопатия на недоносеното Мединфо 2023 г. бр. 2 (30-33)
3. Илиева А, Манолова Я. Офталмологични състояния при недоносеното дете GPNews 2023 г. бр. 6 (45-49)
4. Ilieva, A., Manolova Y. Retinopathy of prematurity as a cause of severe visual impairment and blindness among students from the Prof. Dr. Ivan Shishmanov Specialized School Students with Visual Impairment in Varna, Bulgarian review of ophthalmology 2023 issue 2

Становище

Дисертационният труд на д-р Илиева засяга тема, която е изключително комплицирана, не само от медицинска гледна точка, но и от социална такава. Ретинопатията на недоносеното е състояние, което изисква човешки и технологични ресурси, мултидисциплинарен подход и усъвършенстване на комуникацията между институциите. Разработката на д-р Илиева предоставя актуален поглед върху проблема като осигурява ценни данни, които могат да послужат като основа за подобряване на неонатологичната грижа в Североизточна България. Трудът се отличава с прецизност в изказа, добре оформени цели и задачи, както и ясно онагледяване на резултатите. Интерес будят изведените приноси с научно-приложен характер, засягащи епидемиологичните и клинични характеристики на състоянието. Анализът сред слабозрящи ученици утвърждава заболяването като основна причина за тежко зрително нарушение. Не на последно място, за първи път в България е създаден он-лайн информационен портал, посветен на РН, чиято цел е да подпомогне родители и медицински специалисти. Смятам, че работата на д-р Илиева може да спомогне за усъвършенстването на методите за профилактика, превенция и менажиране на това променящо живота състояние.

Обемът на дисертацията, актуалността на проблема, както и задълбочения анализ ми дава основание да предложа на Научното жури да гласува положително за присъждане на Д-р Анна Недялкова Илиева-Кръстева - на научната степен „ДОКТОР“.

Доц. д-р Младена Радева, дм

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