



**Медицински университет – Варна**  
**„Проф. д-р Параскев Стоянов“**  
**Факултет „Медицина“**  
**Катедра “Очни болести и зрителни науки”**

**Д-р Анна Недялкова Илиева-Кръстева**

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен  
„ДОКТОР“ по научна специалност „Офталмология“ шифър 03.01.36

Научен ръководител:

Доц. д-р Яна Манолова, д.м.

Варна, 2024 г.

Дисертационният труд е с обем 202 стандартни страници и е онагледен с 34 фигури и 17 таблици. Библиографията включва 481 литературни източника, от които 13 на кирилица и 468 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита на заседание на катедрения съвет на Катедра по очни болести и зрителни науки, при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, проведено на 26.01.2023 г.

Изследванията по 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.

## **НАУЧНО ЖУРИ:**

### **Председател:**

Чл.- кор. Проф. д-р Христина Николова Групчева, д.м.н., FEBO, FICO(Hon), FBCLA, FIACLE,

### **Членове:**

Доц. д-р Калина Златкова Трифонова-Славейкова, д.м.

Доц. д-р Виолета Силви Чернодринска, д.м.

Проф. д-р Нели Петкова Сивкова, д.м., FEBO

Чл.- кор. Проф. д-р Христина Николова Групчева, д.м.н., FEBO, FICO(Hon), FBCLA, FIACLE

Доц. д-р Младена Николаева Радева, д.м., FEBO

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 15.01.2025г. на открито заседание на научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински Университет – Варна.

## Съдържание

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:           | 4  |
| 1. ВЪВЕДЕНИЕ                     | 6  |
| 2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ                  | 8  |
| 3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ            | 9  |
| 4. РЕЗУЛТАТИ                     | 15 |
| 5. ОБСЪЖДАНЕ                     | 46 |
| 6. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ           | 72 |
| 7. ПРИНОСИ                       | 74 |
| 8. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ | 75 |

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На кирилица:

АОА – Американска офталмологична асоциация

А–РН – Агресивна ретинопатия на недоносеното

АРТ – Асистирани репродуктивни технологии

БИО – Бинокулярна индиректна офталмоскопия

БПД – Бронхопулмонална дисплазия

Г.В. – Гестационна възраст

Г.С. – Гестационна седмица

ИАИ – Интраамниотична инфекция

ИВК – Интравентрикуларен кръвоизлив

ИУХ – Интраутеринна хипотрофия

КЗУ – Кортикално зрително увреждане

КС – Кортикостероид

МБАЛ – Многопрофилна болница за активно лечение

МФИ – Майчино-фетални инфекции

НЕК – Некротизиращ ентероколит

ОНД – Отделение за новородени деца

ПАК – Персистиращ артериален канал

ПВЛМ – Перивентрикуларна левкомалация

ППОМ – Преждевременно пукване на околоплодния мехур

РДС – Респираторен дистрес синдром

РН – Ретинопатия на недоносеното

СБАГАЛ – Специализирана болница по акушерство и гинекология за активно лечение

СУУНЗ – Специализирано училище за ученици с нарушено зрение

ТР – Тегло при раждане

УСБОБАЛ – Университетска специализирана болница по очни болести за активно лечение

ХМБ – Хиалинно-мембранна болест

На латиница:

BEAT-ROP – Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of prematurity

CRYO-ROP – The Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity

ETROP – Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

IVF – In Vitro Fertilization

PVN – Per Vias Naturalis

ROP – Retinopathy of prematurity

SC – Sectio Cesarea

TNF- $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Взаимодействието на човека с околния свят се осъществява благодарение на петте , сетива – зрение, слух, обоняние, вкус и осезание. От тези пет, безспорно зрението има ключова роля – започвайки от физическото оцеляване на индивида в зората на човешката цивилизация и стигайки до възможностите, които съвременното предоставя за придвижване, предаване на информация и общуване.

Опазването на очното здраве е основен приоритет на здравните специалисти, посветили кариерата си на този малък орган. Опазването на детското очно здраве е задача, която крие още повече предизвикателства. Едно от тях е заболяването, наречено ретинопатия на недоносеното (РН).

То засяга най-малките и уязвими пациенти – преждевременно родените деца. Представлява мултифакторно вазопротиферативно заболяване, което е резултат от абнормни процеси, протичащи в незрялата ретина. (1)

Ретинопатията на недоносеното е водеща причина за предотвратима детска слепота. Установено е, 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. Според същото проучване, по света има 50 000 деца до 15 годишна възраст, загубили зрение поради това заболяване. (2)

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, включително и от разстояние. Към настоящия момент 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, оформят палитра от проблеми, стоящи пред медицинската общност. 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). (3)

Междувременно деца по целия свят продължават да губят зрение, с всички социални и икономически последици от това.

Стратегията, която ефективно би могла да се бори с този проблем, безусловно трябва да е насочена към осигуряване на най-високо качество на неонатологична грижа, както и прецизна скринингова програма, насочена към ранно откриване и навременно лечение на децата в риск от най-тежко протичане на заболяването.

За да може тези мерки да имат успех и 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, когато е нужно. Безспорна стъпка към тази цел е създаването и популяризирането 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, ангажирани с грижата за недоносените деца. Оптимален вариант би било интеграция на информацията в Националната здравно-информационна система, която да дава цялостна представа за неврологичния, очния, слуховия и двигателния статус на тези деца, прецизирайки потребностите им, осигурявайки тяхното навременно лечение и рехабилитация.

## 2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### 2.1 Цел на настоящия дисертационен труд

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.

### 2.2 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 Университетска специализирана болница по очни болести за активно лечение – Варна (СБОБАЛ – 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.



### 3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

#### 3.1 Клиничен материал, свързан със скрининговата програма за РН

Настоящото проучване е одобрено от Комисията по етика на научни изследвания към Медицински университет – Варна (№ 94/25.06.2020 г.). Всички процедури са в съответствие с изискванията на добрата клинична практика и етичните стандарти на Световната медицинска асоциация (Декларацията от Хелзинки за правата на изследваните лица).

Клиничният материал включва недоносените деца, преминали скрининг за РН през СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – Варна и проследени в УСБОБАЛ-Варна ЕООД за периода януари 2017г. до – декември 2020г. общо недоносени 124 деца.

Прегледите са извършвани на територията на:

- Клиника по неонатология на СБАГАЛ “Проф. д-р Иван Стаматов”, гр. Варна;
- Университетска специализирана болница по очни болести и активно лечение (УСБОБАЛ) – гр. Варна, ЕООД

При необходимост от лечение, то е осъществявано в клиниката по неонатология към СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“, гр. Варна.

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 се раздели 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.(4)

1. Живи, недоносени деца, родени преди 32 г.с. и/ или с тегло под 1500 гр.;

2. Всички недоносени деца, с тегло 2000 гр. и по-малко при:

- Апаратна вентилация;

- Тежка интрапартална асфиксия;
- Вътречерепни кръвоизливи;
- Обменни кръвопреливания;
- Сепсис.

3. По преценка на неонатолога.

Изключващи критерии:

1. Всички недоносени деца, непопадащи в съответните групи

### **3.2 Клиничен материал, свързан с изучаването заболяемостта на РН в СУННЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна**

Проучването беше 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 бяха предоставени бланки-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. Събраха се 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 г.

За децата с тежко зрително увреждане поради заболяването РН беше подготвена специална анкетна карта. На нея бяха отбелязани възраст, пол, актуална зрителна острота на всеки ученик, както и данни, касаещи наличието на провеждано лечение за РН, вида му, информация за съпътстващи заболявания, засягащи нервно-психичното развитие, както и слуховия статус. Анкетната карта за всяко едно от обхванатите деца беше попълнена с тясното сътрудничество на директора на училището, както и на класните ръководители на съответните ученици.

### **3.3 Методи на изследване**

Диагностичните методи, използвани в проучването включваха:

- 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.

*Идентифициране на недоносените деца, подлежащи на скрининг:*

Това са децата, които отговарят на включващите критерии в проучването. Те се насочват към скрининговата програма от персонала в неонатологичната клиника, не по-рано от 4 седмици след раждането на детето.

В деня на изследването се цели постигане на максимална медикаментозна мидриаза, с цел оглед на заден полюс, средна и крайна периферия чрез БИО и/или RetCam. Използваният протокол е трикратно накапване на мидритатичен „коктейл“ от Tropicamide 0,5% и Phenylephrine 2,5% през 10 минути. Накапването се извършва от неонатологична сестра.

*Проучване на медицинската документация:*

Включва преглед на настоящата история на заболяването на всяко дете, епикризи от раждане или други лечебни заведения, където е пролежало детето. Потенциалните рискови фактори се отбелязваха в специална бланка, както и находката от скрининговия преглед.

*Ход на скрининговия преглед:*

1. Поставяне на топикална анестезия и блефаростат;

Всички прегледи се извършват под топикална анестезия, осъществявана чрез Proxymetacaine Hydrochloride (Alcaine 0.5%, Alcon), 30 – 60 секунди преди поставянето на детския блефаростат и началото на прегледа.

2. Извършване на оглед чрез бинокулярна индиректна офталмоскопия (БИО);

За всички прегледи се използваше БИО, която се счита за „златен стандарт“ в диагностиката на РН. (5), (6) Използваха се събирателни лещи със сила 20 D и 28 D (Ocular Instruments Inc.) и чрез „феномена на куклената глава“ се оглеждаше очното дъно на децата. Проследяващите прегледи се извършваха ежеседмично до пълна васкуларизация на периферната ретина или регрес на заболяването, при установени белези в два последователни прегледа.

3. Извършване на преглед чрез RetCam;

Прегледите с помощта на RetCam 3 се извършваха в УСБОБАЛ-Варна. Прегледът се извършваше след медикаментозна мидриаза, топикална анестезия, поставяне на детски блефаростат и контактен гел (Corneregel). Целта на прегледа беше придобиване на изображения с висока резолюция в областта на заден полюс (макулена област и папила на зрителния нерв), темпорален, назален, горен и долен квадрант. След приключването на прегледа, изображенията се преглеждаха и се подбираха тези с най-значителна информативна стойност. Чрез тези изображения беше възможно проследяване в динамика състоянието на децата, отчитане резултата след лечение, както и осъществяването на телемедицинска консултация. Техника на изследването:

Изисква се предварителна мидриаза и поставяне на блефаростат. Поставя се капка топикален анестетик. Препоръчително е да се направи снимка на ириса, за да се демонстрира големината на зеницата, преди да се постави очен гел Dexpanthenol (Corneregel 5% – Bausch and Lomb), който служи за куплиращ агент между сондата и роговицата. Правят се снимки на очното дъно или видеоклип, като е задължително да са налице снимки на заден полюс във всички посоки- горе, долу, назално и темпорално.

След приключване на изследването задължително се поставя капка антибиотичен кохир в конюнктивалния сак.

Находката се отбелязваше в история на заболяването на всеки пациент, както и на специална бланка, подготвена за изследването. Според състоянието на пациента се определяше следващият контролен преглед или се взимаше решение за лечение.

Лечението на децата се осъществяваше чрез съвременни доказани методи като криотерапия, лазертерапия и интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти.

Критериите, по които се определяше кои деца да бъдат подложени на лечение, бяха съобразени със Националната стратегия за скрининг и лечение на РН в България. (4)

Показанията за лечение са:

- РН в зона 1, всеки случай с „плюс“-болест, независимо от стадия;
- РН в зона 1, стадий 3, независимо дали е налице „плюс“-болест;
- РН в зона 2, стадий 3 с „плюс“-болест.

Изключително важно е да се подчертае, че при наличие на предпрагова РН лечението трябва да бъде проведено в първите 48ч. – 72 ч. от

диагностицирането. При установена агресивна задна РН, лечението трябва да бъде проведено възможно най-бързо, до 48 ч. от диагностицирането. (5)

### 1. Техника на лазертерапията;

Процедурата се извършваше в интензивно неонаталогично отделение, под обща анестезия, след максимална медикаментозна мидриаза. Използваше се диоден лазер, с дължина на вълната 814 nm, транспупиларно. Лазерното лъчение се прилагаше чрез бинокулярен индиректен офталмоскоп. Лазерните коагулати се нанасяха върху аваскуларната ретина, като се избягваше вала. Параметрите на лазерното лъчение са: мощност в диапазона 150 mW – 250 mW, експозиция 100 ms. Целта е получаване на сивкавобял коагулат. Обикновено е необходимо повишаване на мощността в зоните в съседство на вала. Броят на коагулатите варира между 1000-1500 коагулата в зона 2 и над 2000 коагулата при зона 1. Обикновено процедурата започва с формиране на ред от коагулати пред вала и един ред пред ora serrata и постепенно запълване на аваскуларната зона. След манипулацията се предписваха антибиотични колири. Следващият преглед беше осъществяван 7 дни след интервенцията, като проследяването продължаваше ежеседмично до установен регрес.

Повторно третиране с лазер е оправдано ако е налице персистираща плюс-болест или има данни за прогресия. В тези случаи се обработваха свободните от коагулати зони.

### 2. Техника на криотерапията;

Осъществява се под обща анестезия, отново е налице мониториране на основните жизнени показатели от анестезиолог. След подготовка на оперативното поле се осъществяваше криокоагулация трансконюнктивално, като целта е да се обработи цялата аваскуларна ретина, като се избягваха криоапликации върху вал.

Постоперативно се назначаваше топикална антибиотична и кортикостероидна терапия.

### 3. Техника на интравитреалното прилагане на anti-VEGF медикамент.

Строго спазване правилата на асептиката и антисептиката, дозата е половината от дозата за възрастни. Инжектирането става на 1 – 1.5 мм от лимба, като иглата следва ход, успореден на зрителната ос. Необходимо е да се имат предвид анатомичните особености при недоносените деца. Лещата е диспропорционално голяма, pars plana е недостатъчно развита. Рискът е травматична катаракта не е малък и тя се счита за изключително сериозно

усложнение. Извършването на катарактална хирургия при недоносено дете с РН води до исхемия, ре-пролиферация на неосъдовете и зеничен блок.

Постоперативно се назначаваха антибиотичен колив и унгвент

### **3.4 Статистически методи**

За въвеждане на данните беше използван Microsoft Office Excel (MS Office 2010) Статистическият анализ беше извършен със специализиран софтуер-Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

3.4.1. Дескриптивен анализ – чрез неговите методи се описват параметрите на извадката.

3.4.2. Сравнителен анализ

- Independent samples t-test (Student's t-test) – параметричен метод, сравнява средните стойности на даден количествен показател в две групи случаи;
- ANOVA – параметричен метод, чрез който се сравняват средните стойности на дадена променлива в повече от две групи случаи;
- $\chi^2$  – test – Представлява непараметричен метод за анализ на категорийни признаци. Използвахме го, за да установим дали е налице връзка между две променливи. В случаите, когато беше уместно, използвахме Fisher's exact test.

Линеен регресионен анализ – неговата цел е да изследва връзката между една или повече независими променливи и една зависима променлива и да посочи степента на зависимост между тях;

- Според броя на независимите променливи се различават единична и множествена линейна регресия. При единичната линейна регресия се изследва влиянието на една независима променлива върху една зависима променлива, докато при множествената линейна регресия се анализира връзката между две или повече независими променливи и една зависима променлива.
- Според типа на регресионния модел се различават едновременно, йерархична и стъпаловидна регресия. В настоящето проучване за анализ на сигнификантните и независими рискови фактори за РН използвахме стъпаловидна регресия.

За графичен анализ и онагледяване на данните беше използван Microsoft Excel.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 Анализ на честотата и характеристиките на РН

В настоящето проучване обхванахме период от 4 години (януари 2017 г. – декември 2020 г.), в който бяха 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. Събирането на данни беше разделено на два периода:

- м. Януари 2017 г. – м. Декември 2018 г. – Ретроспективно събиране на данни, анализираха се данните от истории на заболяването и епикризи на деца, лекувани в Интензивно неонатологично отделение за съответния период;
- м. Януари 2018 г. – м. Декември 2020 г. – Проспективно проследяване на децата, включени в програмата за очен скрининг.

За изследвания период признаци на РН бяха 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) показаха признаци на спонтанен регрес на заболяването. Разпределението на случаите според развитието и тежестта на РН по години е представено на таб. 5:

|                                             | 2017 г.    | 2018 г.    | 2019 г.    | 2020 г.    |
|---------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Общ брой деца, преминали скрининг (N)       | 39         | 31         | 36         | 18         |
| Честота на РН (N, %)                        | 28 (71,8%) | 17 (54,8%) | 26 (72,2%) | 11 (61,1%) |
| Честота на лека РН (N, % от случаите с РН)  | 22 (78,6%) | 14 (82,4%) | 14 (53,9%) | 7 (63,6%)  |
| Честота на тежка РН (N, % от случаите с РН) | 6 (21,4%)  | 3 (17,6%)  | 12 (46,1%) | 4 (36,4%)  |

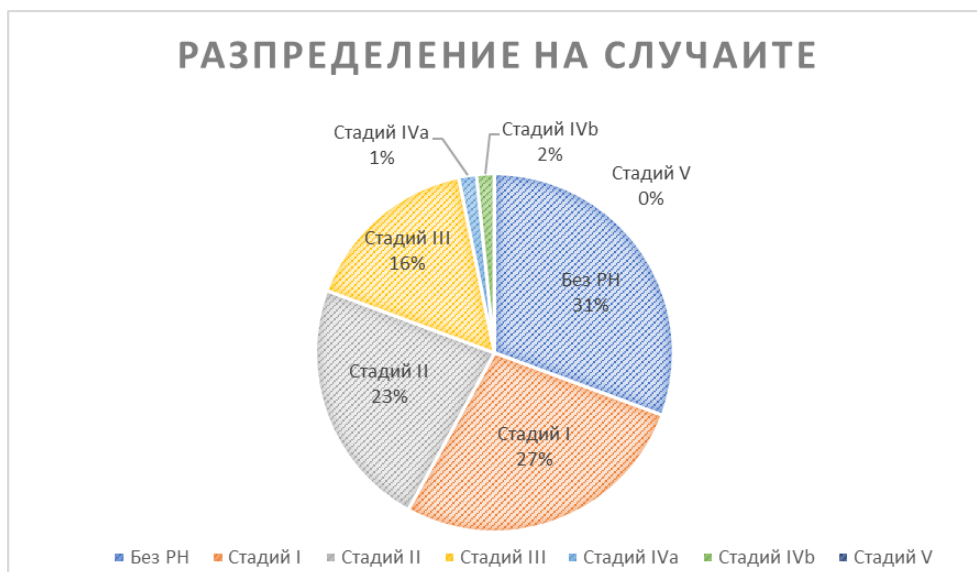
Таб. 1 Разпределение на изследваните недоносени деца според развитието на РН по календарна година

По отношение тежестта на РН, разпределението е както следва: стадий I РН беше установен при 34 деца (27,4%), стадий II – при 28 деца (22,6%), стадий III

– при 20 деца (16,1%), стадий IVa при 2 деца (1,6%), стадий IVb при 2 деца (1,6%). Стадий V не беше установен при нито едно дете. Тези резултати са представени в табличен вид на таб. 6.

| Без РН        | Стадий I      | Стадий II     | Стадий III    | Стадий IVa  | Стадий IVb  | Стадий V  |
|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-----------|
| 38<br>(30,6%) | 34<br>(27,4%) | 28<br>(22,6%) | 20<br>(16,1%) | 2<br>(1,6%) | 2<br>(1,6%) | 0<br>(0%) |

Таб. 2 Разпределение на случаите според тежестта на РН



Фиг.1 Разпределение на случаите според тежестта на РН

Според разпространението на РН, разпределението в групата е както следва: зона 1 беше установена при 24 деца (19,4%), зона 2 – 88 деца ( 71,0 % ) , зона 3 – 12 деца (9,7%).

| РН         | Зона 1    | Зона 2     | Зона 3   |
|------------|-----------|------------|----------|
| Без РН     | 6 (4,8%)  | 28 (22,6%) | 4 (3,2%) |
| РН Ст. I   | 0 (0,0%)  | 27 (21,8%) | 7 (5,6%) |
| РН Ст. II  | 5 (4,0 %) | 22 (17,7%) | 1 (0,8%) |
| РН Ст. III | 10 (8,1%) | 10 (8,1%)  | 0 (0,0%) |
| РН IVA     | 2 (1,6%)  | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%) |
| РН IV B    | 1 (0,8%)  | 1 (0,8%)   | 0 (0,0%) |
| РН V       | 0 (0,0%)  | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%) |

Таб.3 Разпределение на случаите според разпространението и тежестта на заболяването



„Плюс“-болест беше установена сред 27 деца (21,8%) , като от тях процесът беше локализиран в зона 1 в 16 случая (59,3%), в зона 2 в 10 случая (37,0%) и в зона 3 – в 1 случай (0,8%).

Лечение беше необходимо в 25 от случаите (20,2%), като от тях процесът беше локализиран в зона 1 при 14 деца (56%), а зона 2 – при 10 деца (40%) , а в зона 3 – при 1 дете (4%) .

## **4.2 Анализ на потенциалните рискови фактори от страна на детето за развитие и прогресия на РН**

Изследвахме 20 потенциални рискови фактори от страна на детето: тегло при раждане, гестационна възраст, пол, наличието на многоплодна бременност, кислородотерапия, анемия на недоносеността, две или повече хемотрансфузии, хипербилирубинемия и фототерапия, приложение на екзогенен сърфактант, интравентрикуларен кръвоизлив, персистиращ артериален канал, неонатална пневмония, интраутеринна хипотрофия, респираторен дистрес синдром, бронхопулмонална дисплазия, некротизиращ ентероколит, неонатална пневмония, нисък APGAR, интраутеринна хипотрофия.

### **4.2.1. Тегло при раждане (ТР)**

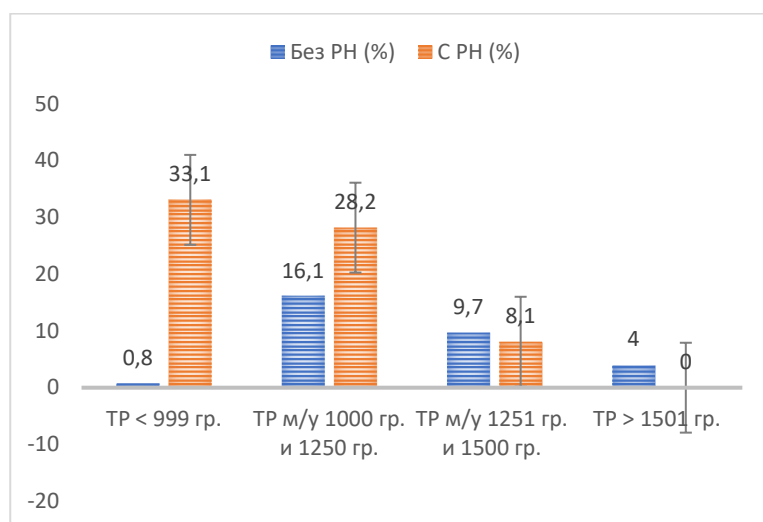
Теглото при раждане е показател, който е силно асоцииран с неонаталната смъртност и болестност, като се счита за важен предиктор за бъдещия здравен статус на новороденото. (7)

Средното тегло на раждане за цялата кохорта е 1106 гр.  $\pm$  254.4 гр., като най-малкото дете е с тегло при раждането 580 гр., а най-голямото – 2000 гр. На таб.8 е представено разпределението на децата по групи според ТР и развитието на РН

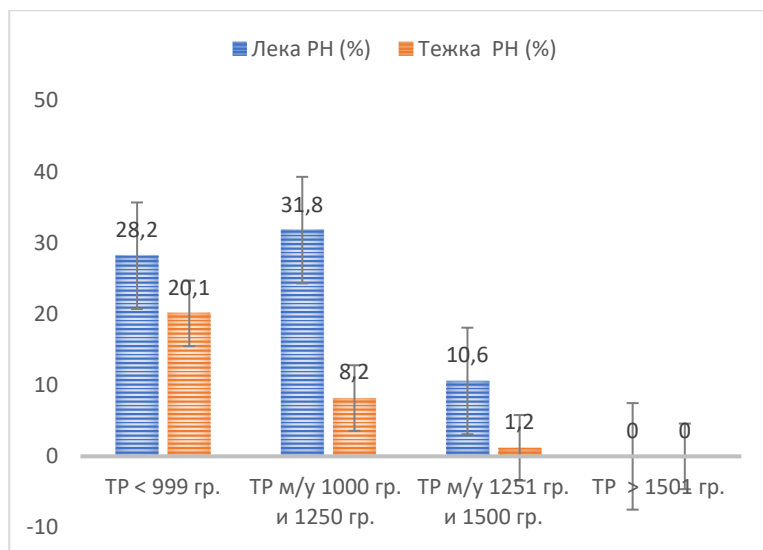
| РН           | Група 1<br>ТР < 999<br>гр. | Група 2<br>ТР (1000 гр. –<br>1250 гр.) | Група 3<br>ТР (1251 гр. –<br>1500 гр.) | Група 4<br>ТР > 1501 гр. |
|--------------|----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| Без РН       | 1 (0,8%)                   | 20 (16,1%)                             | 12 (9,7%)                              | 5 (4,0%)                 |
| С РН         | 41<br>(33,1%)              | 35 (28,2%)                             | 10 (8,1%)                              | 0 (0,0%)                 |
| РН ст. 1     | 11 (8,9%)                  | 17 (13,7%)                             | 6 (4,8%)                               | 0 (0,0%)                 |
| РН ст. 2     | 14<br>(11,3%)              | 11 (8,9%)                              | 3 (2,4%)                               | 0 (0,0%)                 |
| РН ст. 3     | 13<br>(10,5%)              | 6 (4,8%)                               | 1 (0,8%)                               | 0 (0,0%)                 |
| РН ст.<br>4а | 1 (0,8%)                   | 1 (0,8%)                               | 0 (0,0%)                               | 0 (0,0%)                 |
| РН ст.<br>4b | 2 (1,6%)                   | 0 (0,0%)                               | 0 (0,0%)                               | 0 (0,0%)                 |
| РН ст. 5     | 0 (0,0%)                   | 0 (0,0%)                               | 0 (0,0%)                               | 0 (0,0%)                 |
| Общо:        | 42<br>(33,9%)              | 55 (44,4%)                             | 22 (17,7%)                             | 5 (4,0%)                 |

Таб. 4 Разпределение на децата по групи според ТР

Най-висока честота на РН се наблюдава в групите с най-ниско тегло. При последващата статистическа обработка на данните, установихме статистически значима разлика между децата с РН и тези без признаци на заболяването по отношение признака ТР ( $p < 0,001$ ).



Фиг.2 Съпоставка между теглото на раждане и развитието на РН



Фиг.3 Съпоставка между теглото на раждане и прогресията на РН

При съпоставяне на децата с РН (тези със спонтанно регресиралата РН и тези с прогресия на заболяването до необходимост от лечение) отново установихме статистически значима разлика. ( $p < 0,001$ ). (таб.9)

| Развитие на РН | Брой деца | Средно тегло при раждане (гр.) | Стандартно отклонение (гр.) | P-Value     |
|----------------|-----------|--------------------------------|-----------------------------|-------------|
| Без РН         | 38        | 1308,42                        | 232,1                       | $P < 0,001$ |
| С РН           | 86        | 1017,8                         | 209,8                       |             |
| Лека РН        | 61        | 1057,5                         | 212,6                       | $P = 0,006$ |
| Тежка РН       | 25        | 920,4                          | 175,8                       |             |

Таб. 5 Съпоставка между развитието на РН и теглото при раждане

#### 4.2.2 Гестационна възраст (ГВ)

Гестационната възраст е универсален стандарт за дискутиране на фетална зрялост. Средната гестационна възраст в разгледаните случаи е 28,3 г.с.  $\pm$  2,3 г.с. Най-малкото дете е родено в 24 г.с., а най-голямото – в 34 г.с. На таб. 10 е представено разпределението на изследваните деца по ГВ.

| <b>Гестационна възраст:</b> | <b>Брой деца:</b> | <b>Процентно съотношение:</b> |
|-----------------------------|-------------------|-------------------------------|
| 24                          | 5                 | 4,0%                          |
| 25                          | 4                 | 3,2%                          |
| 26                          | 16                | 12,9%                         |
| 27                          | 30                | 24,2%                         |
| 28                          | 19                | 15,3%                         |
| 29                          | 11                | 8,9%                          |
| 30                          | 16                | 12,9%                         |
| 31                          | 11                | 8,9%                          |
| 32                          | 7                 | 5,6%                          |
| 33                          | 4                 | 3,2%                          |
| 34                          | 1                 | 0,8%                          |
| Общо:                       | 124               | 100%                          |

*Таб. 6 Разпределение на децата според ГВ*

При последвалата статистическа обработка открихме сигнификантна разлика между група I (деца без РН) и група II (деца, развили РН). ( $p=0,001$ )

При съпоставяне група IIА (деца със спонтанно регресирала РН) и IIВ (деца, при които РН прогресира до стадий с необходимост от лечение) обаче беше налице статистически значима разлика. ( $p=0,007$ ) (таб.11)

| <b>РН</b> | <b>Брой</b> | <b>Средна ГВ</b> | <b>Стандартно отклонение</b> | <b>P-value</b> |
|-----------|-------------|------------------|------------------------------|----------------|
| Без РН    | 38          | 29,3             | 2,1                          | P=0,001        |
| С РН      | 86          | 27,8             | 2,2                          |                |
| Лека РН   | 61          | 28,2             | 2,3                          | P = 0,007      |
| Тежка РН  | 25          | 26,9             | 1,3                          |                |

*Таб. 7 Развитие на РН според ГВ*

#### **4.2.3 Пол на изследваните деца**

В изследваната група установихме превес на мъжкия пол – от включените 124 деца, 74 (59,7%) са от мъжки пол, а 50 (40,3%) от женски пол. При децата от мъжки пол, при 23 деца (18,5%) не са установени признаци на РН, 36 деца (29,0%) развиват лека степен на РН и 15 деца (12,1%) развиват тежка РН, с необходимост от лечение. При децата от женски пол разпределението е: 15 деца (12,1%) без РН, 25 (20,2%) с лека степен и 10 (8,1%) с тежка РН, с необходимост от лечение.

При последвалата обработка не установихме статистически значима разлика нито между група I (пациенти без РН) и група II (пациенти с РН) ( $\chi^2=0,016$   $p=0,898$ ), нито между група IIА (пациенти със спонтанно регресирала РН) и IIВ (пациенти с РН, изискваща лечение) ( $\chi^2=0,007$ ,  $p=0,933$ ).

#### **4.2.4 Многоплодна бременност**

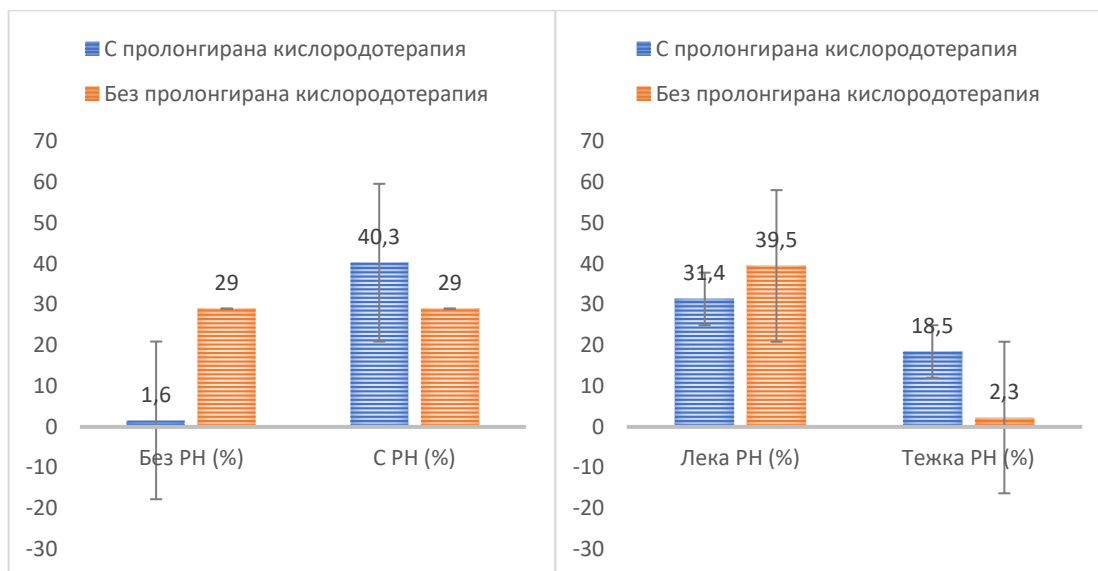
От изследваната група от 124 деца, 85 (68,5%) са родени от едноплодна бременност, а останалите 39 (31,5%) от многоплодни бременности. От всички многоплодни бременности, 3 са били триплодни. От децата, родени от многоплодни бременности, 16 (12,9 %) не развиват признаци на РН, докато 17 (13,7%) са с лека РН и 6 (4,8%) са с тежка РН.

При последвалата статистическа обработка не се установи статистически значима разлика между децата, родени от едноплодна или многоплодна бременност по отношение развитието на РН – сравнение между група I и група II ( $\chi^2=2,884$ ;  $p=0,089$ ), или тежестта на заболяването при сравнение между група IIА или IIВ ( $\chi^2=0,135$ ,  $p=0,713$ ).

#### **4.2.5 Пролонгирана апаратна вентилация (инвазивна+неинвазивна)**

Ролята на кислорода в патогенезата на РН е доказана преди повече от 70 години. (8) Методът на избор на кислородотерапия, продължителността ѝ и оптималното ниво на кислородната концентрация с цел максимално намаляване риска от развитие на РН са обект на дебати и до днес. В неонатологичните звена се използват различни техники на респираторна поддръжка: инвазивна механична вентилация, при която детето се интубира, а газовата смес се доставя от механичен вентилатор; неинвазивна механична вентилация, при която газовата смес отново се доставя от механичен вентилатор, но не чрез интубационна тръба, а чрез специални назални канюли. При децата в по-стабилно състояние се прилага дозирана кислородотерапия чрез кислородна палатка, душ. В нашето проучване броят на изследваните пациенти е сравнително малък, поради което изследвахме един-единствен показател, свързан с приложената респираторна поддръжка, а именно въздействието на пролонгираната кислородотерапия (с продължителност равна или надвишаваща 7 календарни дни) върху развитието и прогресията на РН.

Пролонгирана кислородотерапия беше приложена при 52 деца, при 50 (96,2%) от които бяха открити признаци на РН. При последващия анализ установихме статистически значима разлика както между група I и II ( $\chi^2=35,217$ ,  $p<0,001$ ), така и между група IIА и IIВ ( $\chi^2=16,105$ ,  $p=0,008$ ) по отношение на фактора пролонгирана кислородотерапия.

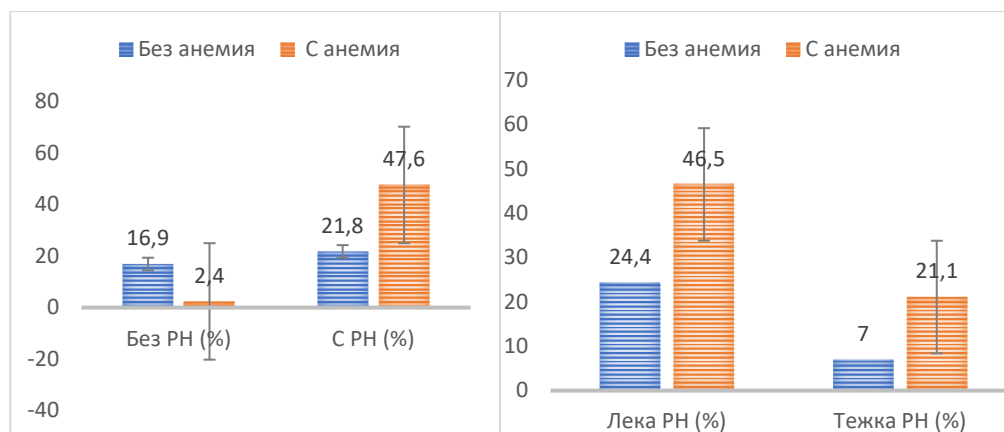


Фиг. 4 Съпоставка между развитието и прогресията на РН и приложението на пролонгирана кислородотерапия

#### 4.2.6 Неонатална анемия

При изследването на 124 деца, анемия беше установена при 71 от тях (57,3 %), като от тях при 40 деца (56,3% от случаите с анемия) бяха установени белези на лека РН, а при 19 (26,8% от случаите с анемия) – тежка форма, изискваща лечение.

При последвалата обработка бяха установени статистически значими разлики между група I (пациенти без РН) и II (пациенти с признаци на РН) по отношение признака неонатална анемия. ( $\chi^2=14,763$ ,  $p<0,001$ ). Статистически значима разлика беше отбелязана и при сравняване групи IА (случаите със спонтанно регресирала РН) и IВ (случаите с РН, нуждаеща се от лечение) ( $\chi^2=4,274$ ,  $p=0,039$ ) Неонаталната анемия е рисков фактор за развитие на РН, както и за прогресия на заболяването до стадий, налагащ лечение.

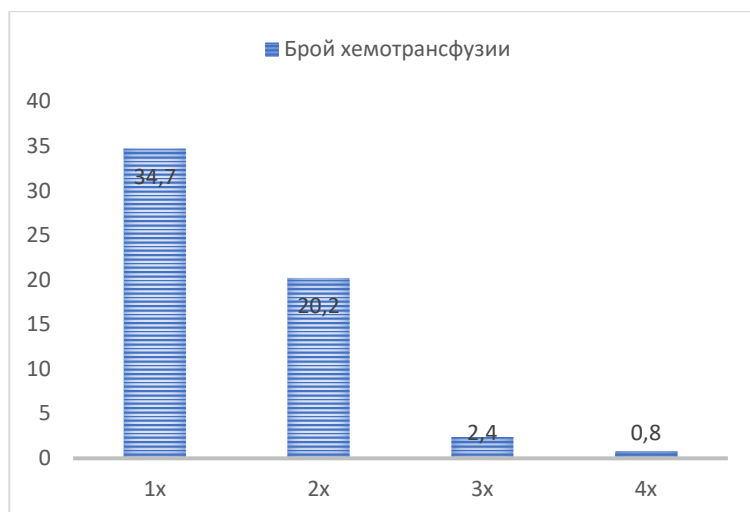


Фиг.5 Съпоставка между развитието и прогресията на РН и фактора „неонатална анемия“

#### 4.2.7 Хемотрансфузии

Почти всички изследвани деца, диагностицирани с анемия, са претърпели хемотрансфузии в някакъв момент от тяхната хоспитализация.

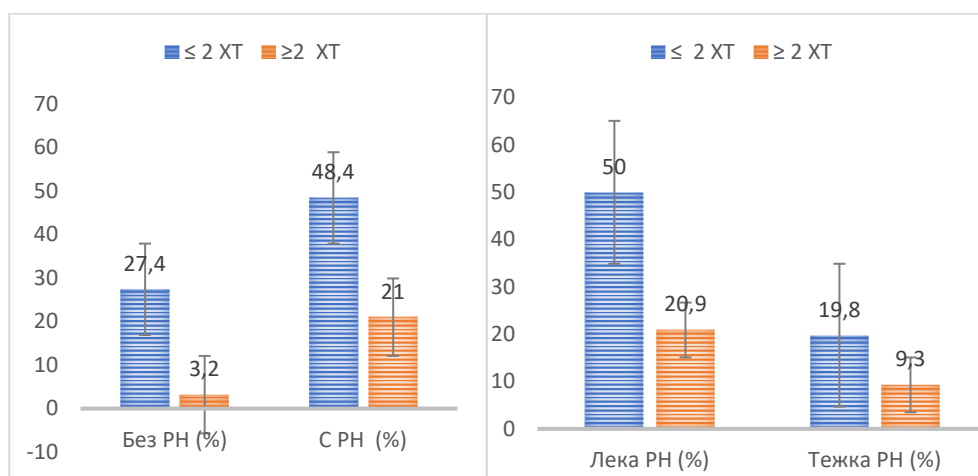
Разпределението на изследваните деца според броя извършени хемотрансфузии е представено на фиг. 8.



Фиг.6 Разпределение на случаите според брой извършени хемотрансфузии (в %)

За оценка на фактора хемотрансфузии взехме под внимание тези случаи, в които са извършени  $\geq 2$  хемотрансфузии по време на болничния престой.

При последвалата обработка беше установена статистически значима разлика между група I и група II ( $\chi^2=5,580$ ,  $p=0,018$ ), но не и между група ПА и група ПВ ( $\chi^2= 0,146$ ,  $p=0,800$ ) по отношение на фактора хемотрансфузии. В нашето проучване последните се явяват рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия на заболяването до стадий, налагащ лечение.

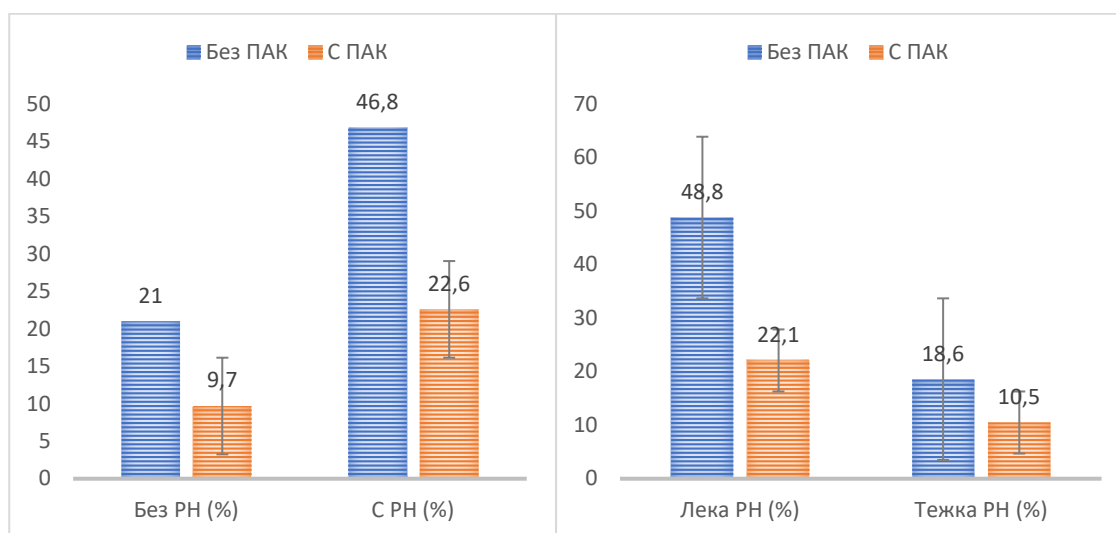


Фиг.7 Съпоставка между развитието и прогресието на РН и фактора хемотрансфузии

#### 4.2.8 Персистиращ артериален канал (ПАК)

От включените в проучването недоносени деца, при 40 (32,3%) е установен персистиращ артериален канал (ПАК). Диагнозата в рамките на настоящето проучване се потвърждаваше от детски кардиолог след ехокардиография. Нито един от случаите не налагаше хирургическо лечение на дефекта. Лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (ibuprofen) и/или диуретик (furosemide) беше предприето в 6 (15% от всички деца, диагностицирани с ПАК) от случаите. При 19 деца (47,5% от всички случаи с ПАК) са наблюдавани признаци на лека РН, а при 9 деца (22,5% от всички случаи с ПАК) – тежка РН.

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II по отношение наличието на ПАК. ( $\chi^2=0,012$ ;  $p=0,914$ ), нито при съпоставка между група ПА и ПВ ( $\chi^2=0,190$ ;  $p=0,663$ ).



Фиг.8 Съпоставка на изследваните случаи според развитието и прогресията на РН по отношение на фактора ПАК

#### 4.2.9 Некротизиращ ентероколит (НЕК)

В изследваната група, от общо 124 недоносени деца, само при 2 деца (1,6%) беше установен некротизиращ ентероколит. И при двете деца са открити признаци на РН, като при едното състоянието е прогресирало до тежка РН, с необходимост от лечение.

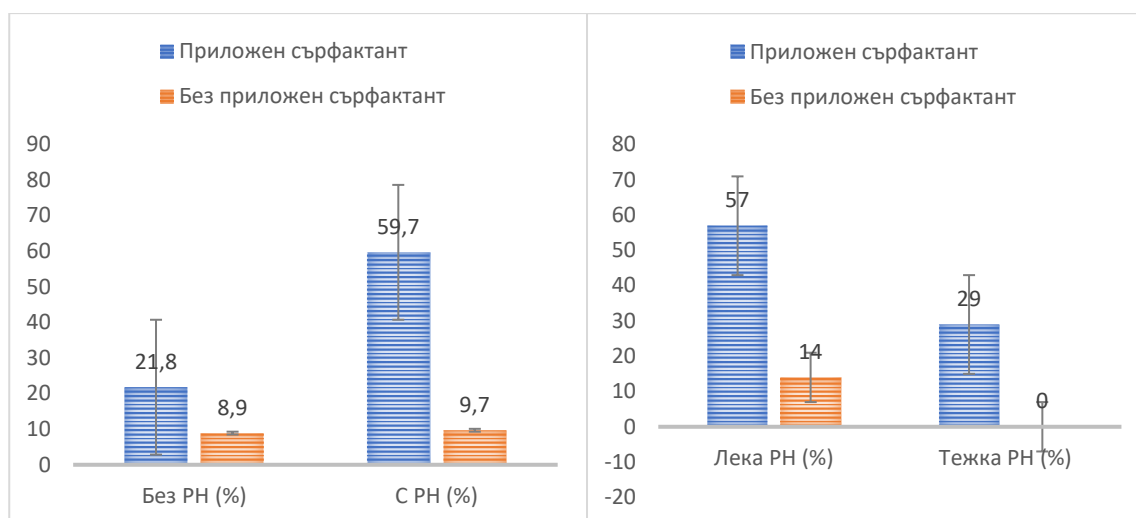
При последвалата статистическа обработка не се установи статистически значима разлика между групите по отношение развитието на НЕК. ( $\chi^2=0,488$ ;  $p=1,000$ ), ( $\chi^2=0,680$ ;  $p=0,439$ )



#### 4.2.10 Екзогенен сърфактант

При 101 деца (81,5%) от изследваната група е приложен екзогенен сърфактант. При 18 от тези деца (17,8%) не се установяват признаци на РН, при 58 (57,4%) – лека РН, а при 25 (24,8%) – РН прогресира до степен, нуждаеща се от лечение.

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика между група I и II ( $\chi^2=3,922$ ;  $p=0,048$ ), както и между група ПА и ПВ ( $\chi^2=5,716$ ;  $p=0,016$ ) по отношение приложението на екзогенен сърфактант.

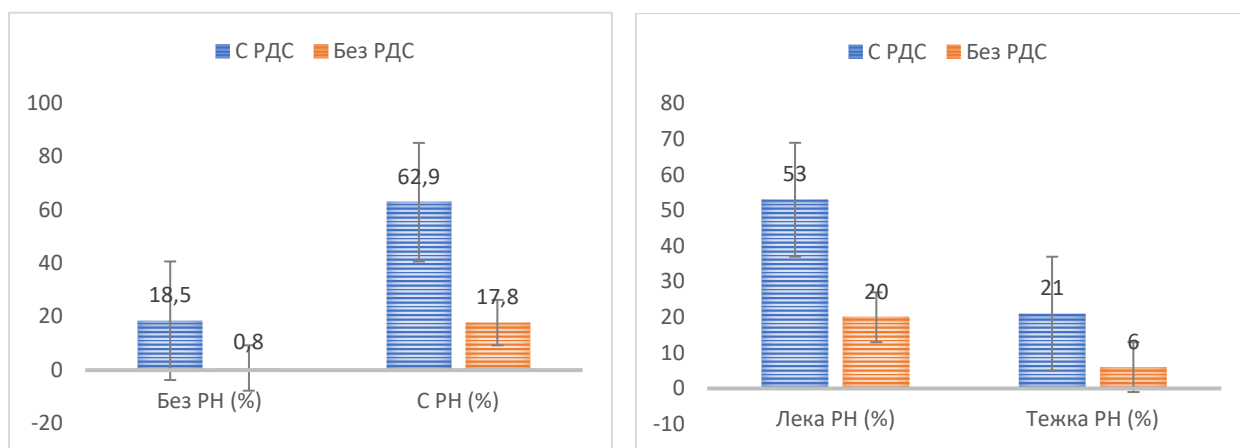


Фиг.9 Съпоставка между развитието и прогресията на РН според фактора „екзогенен сърфактант“

#### 4.2.11 Респираторен дистрес синдром (РДС)

От включените в проучването деца, данни за РДС открихме при 99 деца (79,8%). От тях данни за РН открихме при 72 деца (58,1%) , а за тежка РН – при 21 деца (16,9%).

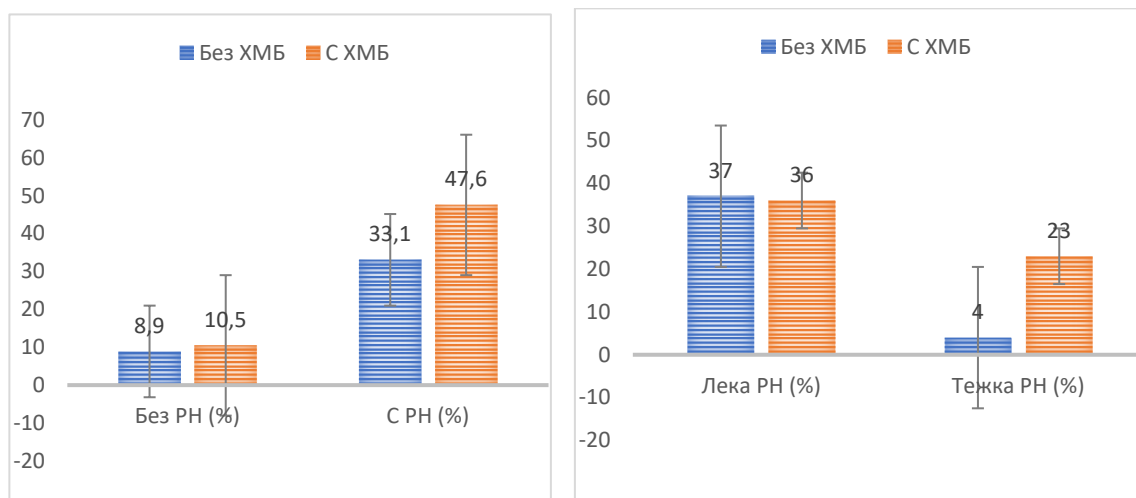
При последващия анализ установихме статистически значима разлика между групи I и II ( $\chi^2=12,370$ ,  $p<0,001$ ), както и между групи ПА и ПВ. ( $\chi^2=5,440$ ,  $p=0,02$ ) по отношение на фактора РДС.



Фиг.10 Разпределение на случаите според фактора РДС

#### 4.2.12 Хиалинно-мембранна болест (ХМБ)

От включените в проучването деца, при 72 деца (58,1%) бяха открити данни за хиалинно-мембранна болест. От тях при 37 (51,4 %) се откриха признаци на лека РН и при 22 (30,6%) – тежка РН, с необходимост от лечение. Последващ анализ установи статистически значима разлика между групи I (деца без РН) и II (деца с РН) ( $\chi^2=10,206$ ,  $p=0,006$ ), както и между групи IIА (деца с лека РН) и IIВ (деца с тежка РН). ( $\chi^2=10,100$ ,  $p=0,002$ )



Фиг.11 Съпоставка между развитието и прогресията на РН на РН и показателя ХМБ

#### 4.2.13 Неонатална пневмония

Неонаталната пневмония е сериозно респираторно заболяване, в чиято етиология се включват голям брой патогени, а преждевременното раждане и РДС са добре познати рискови фактори за развитието на това заболяване. (9)

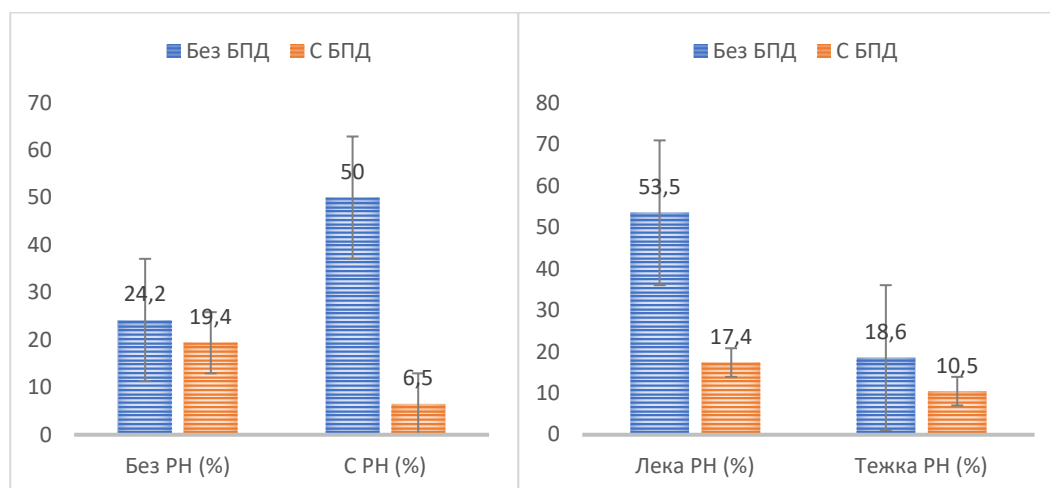
При 9 от изследваните деца (7,3%) бяха установени признаци на неонатална пневмония. 5 от същите (55,7% от случаите с неонатална пневмония)

демонстрират признаци на лека РН и при 2 деца (22,2% от случаите с неонатална пневмония) е установена тежка РН.

При последвалата обработка не открихме статистически значима разлика нито между група I (деца без признаци на РН) и група II (деца с признаци на РН) ( $\chi^2=0,324$ ,  $p=0,569$ ), нито между група IIА (деца с лека РН) и IIВ (деца с тежка РН) ( $\chi^2=0,001$ ,  $p=0,976$ ).

#### 4.2.14 Бронхопулмонална дисплазия (БПД)

От изследваната група недоносени деца при 32 деца (25,8%) са открити признаци на бронхопулмонална дисплазия. От тях при 8 деца (25% от групата с БПД) не са открити признаци на РН, при 15 (46,9% от групата с БПД) е установена лека РН и 9 (28,1% от групата с БПД) прогресират до тежка РН, с необходимост от лечение. При последващият анализ не открихме статистически значима разлика между група I и II ( $\chi^2=0,647$ ,  $p=0,421$ ), нито между група IIА и IIВ ( $\chi^2=1,147$ ,  $p=0,284$ ) по отношение наличието на бронхопулмонална дисплазия.



Фиг.12 Съпоставка между фактора БПД и развитието и прогресията на РН

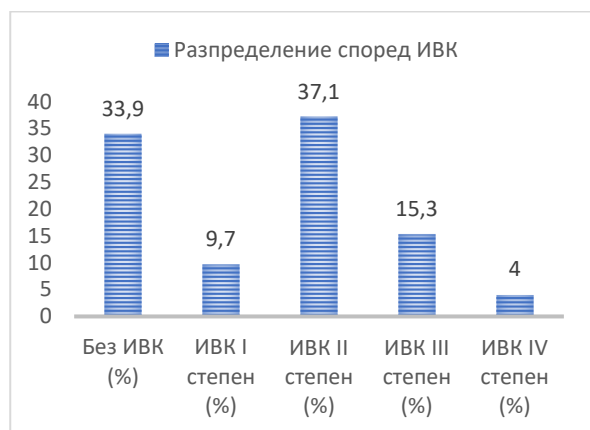
#### 4.2.15 Хипербилирубинемия и фототерапия

При 17 недоносени деца (13,7%) от изследваната група е регистрирана хипербилирубинемия. От тях при 9 деца (52,9% от групата с хипербилирубинемия) не се откриват признаци на РН, при 5 деца (29,4% от групата с хипербилирубинемия) – лека РН и при 3 деца (17,6% от групата с хипербилирубинемия) – тежка РН, с необходимост от лечение. При последвалата обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II ( $\chi^2=1,327$ ,  $p=0,317$ ), както и между група IIА и IIВ по отношение признака хипербилирубинемия ( $\chi^2=0,304$ ,  $p=0,581$ ). При 14 деца (11,3% от всички включени в проучването деца) беше приложена фототерапия с

цел нормализиране нивата на билирубина, като средната продължителност на лечението беше  $3,2 \pm 1,1$  дни. Не се установи и статистическа разлика между групите и по отношение приложената фототерапия – нито по отношението на развитието на РН ( $\chi^2=1,107$ ,  $p=0,293$ ), нито по отношение прогресията на заболяването ( $\chi^2=1,874$ ,  $p=0,171$ ).

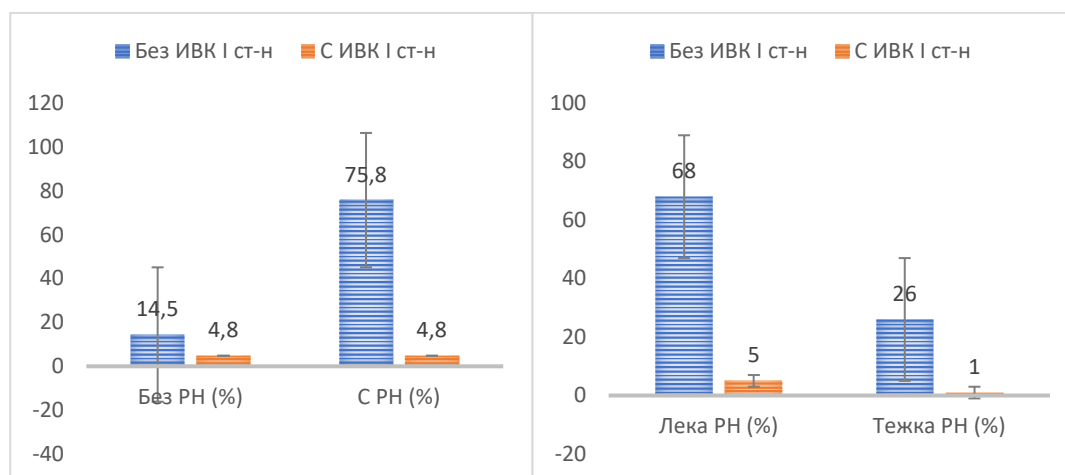
#### 4.2.16 Интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК)

От изследваните деца, при 42 (33,9%) не е установен ИВК, при 12 (9,7%) е установен ИВК I степен, при 46 (37,1%) – ИВК II степен, при 19 деца (15,3%) – ИВК III степен, а при 5 деца (4,0%) – ИВК IV степен. (10)



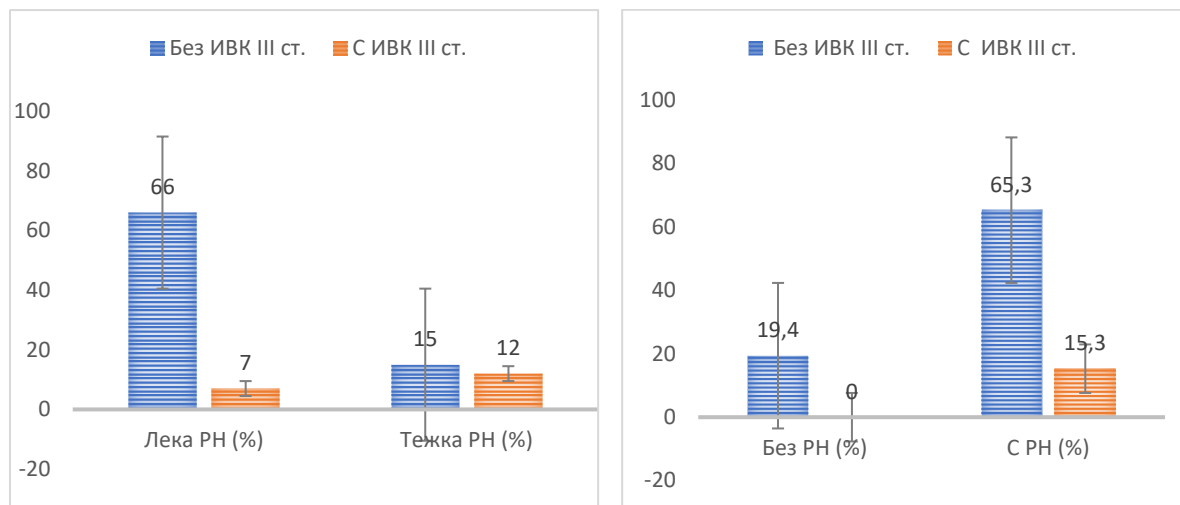
Фиг.13 Разпределение на включените в проучването деца според степента на ИВК.

При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима разлика по отношение наличието на ИВК I стадий ( $\chi^2=7,994$ ,  $p=0,012$ ) и ИВК III стадий ( $\chi^2=5,385$ ,  $p=0,023$ ) по отношение развитието на РН (сравнение между група I и група II)



Фиг. 14 Съпоставка между наличието на ИВК степен I и развитието и прогресията на РН

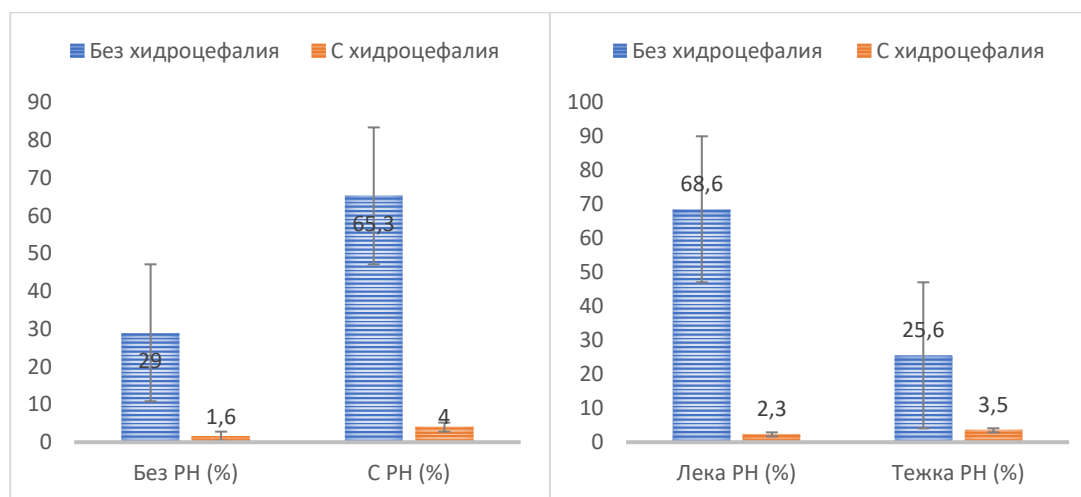
При сравнение между група ПА (с лека РН) и ПВ (с тежка РН) открихме статистически значима разлика по отношение ИВК III степен. ( $\chi^2=15,559$ ,  $p<0,001$ )



Фиг. 15 Съпоставка между наличието на ИВК III степен и прогресията на РН

#### 4.2.17 Постхеморагична хидроцефалия

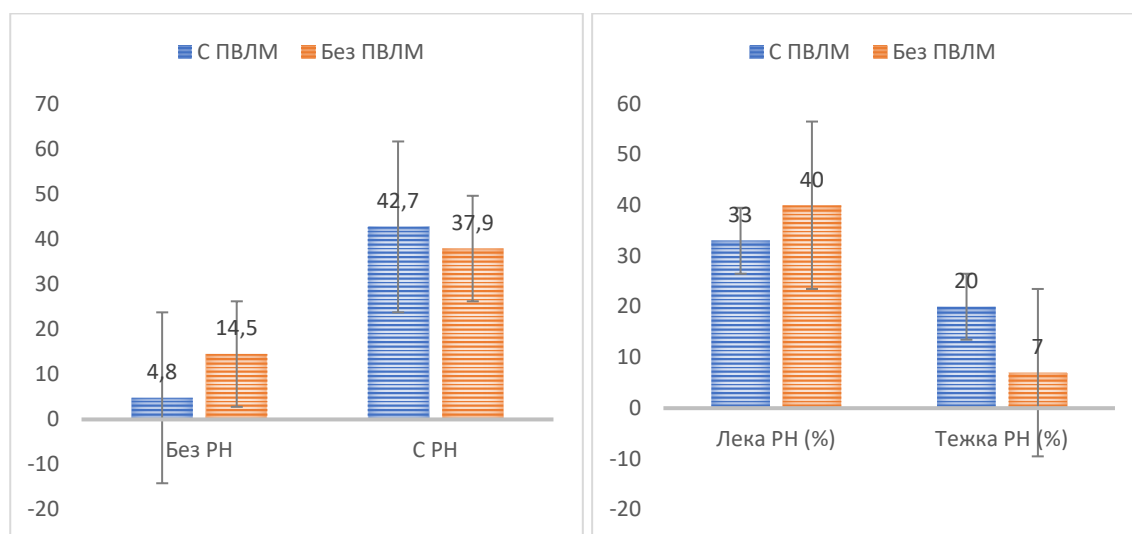
От включените в проучването недоносени деца, 7 (5,6%) развиват хидроцефалия. От тях, 2 деца (28,6% от децата с хидроцефалия) проявяват признаци на лека РН, а 3 (42,9% от децата с хидроцефалия) на тежка РН, с необходимост от лечение. При статистическата обработка не установихме статистически значима разлика между група I (без РН) и II (с РН) ( $\chi^2=0,015$ ;  $p=0,902$ ), нито между група ПА (деца с РН, претърпяла спонтанна регресия) и ПВ (деца с тежка РН, с необходимост от лечение) ( $\chi^2=2,463$ ;  $p=0,117$ ) по отношение на признака хидроцефалия. (фиг.17)



Фиг.16 Съпоставка между фактора „хидроцефалия“ и развитието и прогресията на РН

#### 4.2.18 Перивентрикуларна левкомалация (ПВЛМ)

От изследваните деца, при 59 (47,6%) бяха установени признаци на перивентрикуларна левкомалация. От тях при 53 деца (89,8%) проявяват признаци на РН, а 20 (33,9%) – на тежка РН. При последвалата статистическа обработка установихме статистически значима роля на фактора перивентрикуларна левкомалация както между група I (без РН) и II (с РН) по отношение на развитието на заболяването ( $\chi^2=6,084$ ,  $p=0,02$ ), така и между група IIА (с лека РН) и IIВ (с тежка РН) по отношение на прогресията на вече развитото заболяване до стадий, налагащ лечение ( $\chi^2=6,594$ ,  $p=0,013$ ).



Фиг.17 Съпоставка на случаите според фактора ПВЛМ по отношение развитието и прогресията на РН.

#### 4.2.19 Нисък APGAR

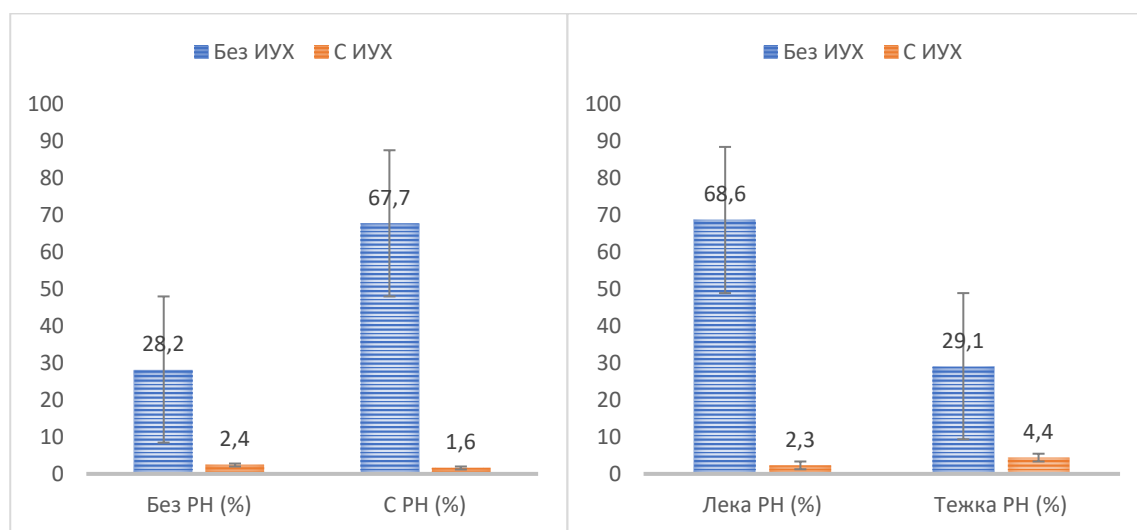
Съществува предположение, че ниските стойности на APGAR, като общ индикатор на влошено здравословно състояние на новороденото, могат да се асоциират с по-висока честота на РН.

Средните стойности на APGAR на 1-вата минута за изследваната група са  $2,59 \pm 1,60$ , а на 5-тата минута –  $3,94 \pm 1,93$ . При първоначалната статистическа обработка установихме статистически значима разлика между по отношение стойностите на APGAR на 1-та минута както между група I (без РН) и група II (с РН) ( $F=1,505$ ,  $p=0,041$ ), така и между група IIА (с лека РН) и група IIВ (с тежка РН) ( $F=8,123$ ,  $p=0,002$ ).

По отношение стойностите на APGAR на 5-тата минута не установихме статистически значима разлика между група I и група II ( $F=1,250$ ,  $p=0,989$ ), но такава беше установена между група IIА и IIВ ( $F=6,087$ ,  $p=0,002$ ).

#### 4.2.20 Интраутеринна хипотрофия

От изследваната група недоносени деца, при 5 деца (4,0%) беше установена интраутеринна хипотрофия. От тях при 2 деца (40% от групата с ИУХ) се наблюдаваха признаци на РН, а при другите 3 (60% от групата с ИУХ) – не се откри РН. При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и група II деца по отношение на признака интраутеринна хипотрофия. ( $\chi^2=2,112$ ,  $p=0,146$ ) При съпоставка между група ПА и ПВ от децата ,развили заболяването, също не се установи статистически значима разлика. ( $\chi^2=0,839$ ,  $p=0,360$ ) (фиг. 18).



Фиг. 18 Съпоставка на случаите според фактора ИУХ по отношение развитието и прогресията на РН.

Обобщените резултати от анализа на рисковите фактори от страна на плода са изнесени в таб.8:

| Рисков фактор                    | Развитие на РН     |         | Прогресия на РН    |         |
|----------------------------------|--------------------|---------|--------------------|---------|
|                                  | $\chi^2$ / F-value | P-value | $\chi^2$ / F-value | P-value |
| Ниско тегло при раждане          | 0,098              | <0,001  | 3,420              | <0,001  |
| Малка гестационна възраст        | 0,627              | 0,001   | 12,377             | 0,007   |
| Пол                              | 0,016              | 0,898   | 0,007              | 0,933   |
| Многоплодна бременност           | 2,884              | 0,089   | 0,135              | 0,713   |
| Апаратна вентилация $\geq 7$ дни | 35,217             | <0,001  | 47,360             | <0,001  |
| Неонатална анемия                | 14,763             | <0,001  | 4,274              | 0,039   |
| Хемотрансфузии                   | 5,580              | 0,018   | 0,052              | 0,819   |
| Персистиращ артериален канал     | 0,012              | 0,914   | 0,190              | 0,663   |
| Некротизиращ ентероколит         | 0,488              | 1,000   | 0,680              | 0,439   |
| Екзогенен сърфактант             | 3,922              | 0,048   | 5,716              | 0,016   |
| Хиалинно-мембранна болест        | 10,206             | 0,006   | 10,100             | 0,002   |
| Респираторен дистрес синдром     | 12,370             | <0,001  | 5,440              | 0,02    |
| БПД                              | 0,647              | 0,421   | 1,147              | 0,284   |
| Хипербилирубинемия               | 1,377              | 0,317   | 0,304              | 0,581   |
| Фототерапия                      | 1,107              | 0,293   | 1,874              | 0,171   |
| ИВК I стадий                     | 7,994              | 0,012   | 0,346              | 0,680   |
| ИВК II стадий                    | 0,181              | 0,815   | 0,118              | 0,818   |

Таб. 8 продължава на стр.33



*Продължение на таб.8*

|                                |       |       |        |         |
|--------------------------------|-------|-------|--------|---------|
| ИВК III стадий                 | 5,385 | 0,023 | 15,559 | < 0,001 |
| ИВК IV стадий                  | 1,423 | 0,248 | 1,144  | 0,561   |
| Постхеморагична хидроцефалия   | 0,015 | 0,902 | 2,463  | 0,117   |
| Перивентрикуларна левкомаляция | 6,084 | 0,02  | 6,594  | 0,013   |
| Нисък APGAR 1 минута           | 1,505 | 0,041 | 8,123  | 0,002   |
| Нисък APGAR 5 минута           | 1,250 | 0,989 | 6,087  | 0,001   |
| Интраутеринна хипотрофия       | 2,112 | 0,146 | 0,939  | 0,360   |

*Таб. 8 Обобщени резултати от еднофакторния анализ по отношение рисковите фактори от страна на плода*

Факторите, които бяха доказани като сигнификантни в еднофакторния анализ се подложиха на многофакторен анализ чрез стъпаловидна регресия. По този начин се определиха сигнификантните и независими рискови фактори, както за развитие на заболяването РН, така и за неговата прогресия.

След проведения регресионен анализ, като сигнификантни и независими фактори за развитие на РН се потвърдиха само: ниско тегло при раждането, инвазивна апаратна вентилация, неонатална анемия и интравентрикуларен кръвоизлив III степен.

| <b>Рисков фактор</b>    | <b>OR (95% CI)</b>    | <b>P-value</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------------|
| Ниско тегло при раждане | 3,463 (3,022 – 3,905) | 0,009          |
| Пролонгирана АВ         | 3,037 (1,753 – 2,938) | 0,011          |
| Неонатална анемия       | 3,007 (2,934 – 4,288) | <0,001         |
| ИВК III степен          | 3,118 (2,447 – 3,788) | 0,032          |

*Таб. 9 Сигнификантни резултати от многофакторния регресионен модел по отношение развитието на РН.*

Рисковите фактори, свързани с прогресия на заболяването, които се доказаха като значими при еднофакторния анализ, също бяха подложени на многофакторен регресионен анализ и като сигнификантни и независими се потвърдиха ниското тегло при раждане и наличието на ИВК III степен.

| Рисков фактор           | OR (95% CI)           | P-Value |
|-------------------------|-----------------------|---------|
| Ниско тегло при раждане | 3,715 (3,269 – 4,164) | <0,001  |
| ИБК III степен          | 3,370 (2,728 – 4,013) | 0,001   |

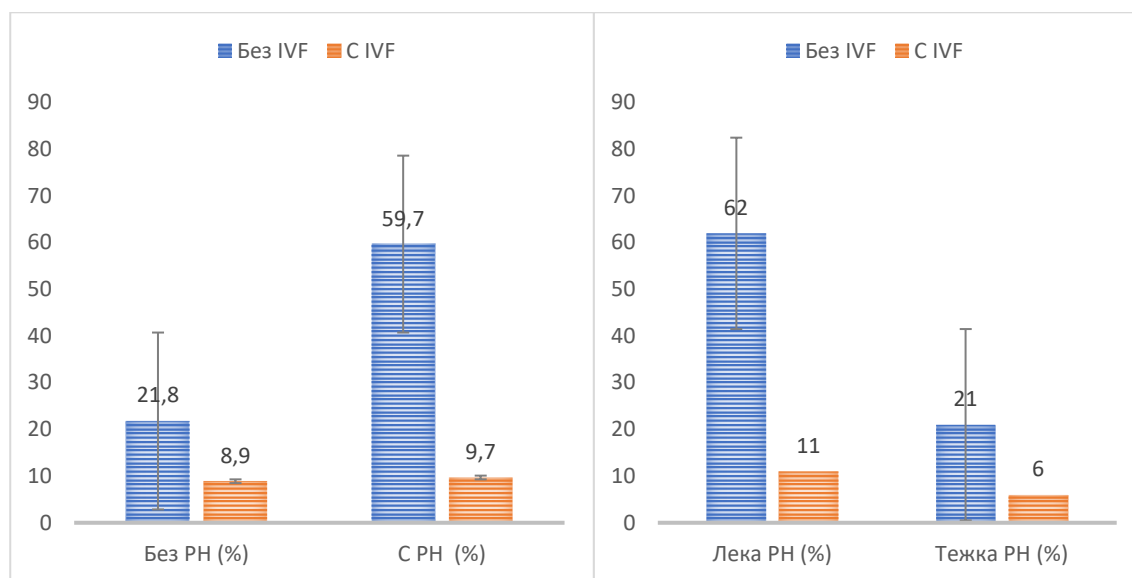
Таб.10 Сигнификантни резултати от многофакторния регресионен модел по отношение прогресията на РН

### 4.3 Анализ на потенциалните рискови фактори от страна на майката, свързани с развитието и прогресията на заболяването.

#### 4.3.1. Ин витро фертилизация (IVF)

В изследваната група недоносени деца 23 (18,5%) са заченати след IVF (Ин витро фертилизация). При 7 (30,4% от групата с IVF) от тях са наблюдавани признаци на лека РН, а при 5 (21,7% от групата с IVF) деца РН прогресира до тежка РН с необходимост от лечение.

При последвалата статистическа обработка се установи статистически сигнификантна разлика между група I (деца без РН) и група II (деца с РН). ( $\chi^2=3,922$ ;  $p=0,048$ ), но такава не беше установена между група IА (деца със спонтанно регресирала РН) и IВ (деца с РН, нуждаеща се от лечение) ( $\chi^2=1,073$ ;  $p=0,300$ ) по отношение начина на зачеване.



Фиг.19 Разпределение на случаите според фактора „IVF“ и развитието и прогресията на РН

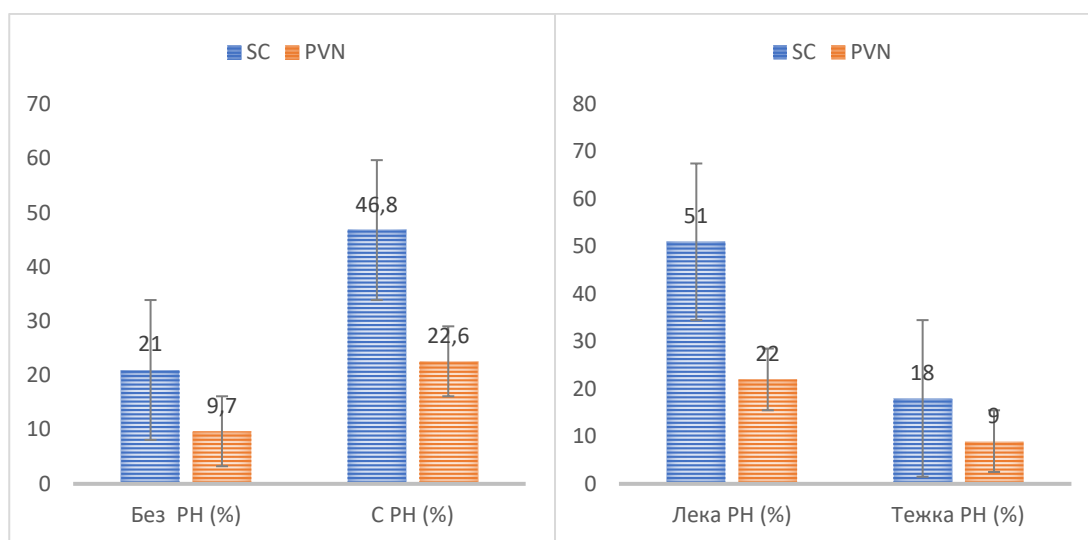
### 4.3.2. Механизъм на раждане

В изследваната група деца преобладаващият брой родоразрешения са извършени по оперативен път – 84 (67,7%), а останалите 40 случая (32,3%) – по нормален механизъм (пер виас натуралис).

Сред децата, родени по оперативен път, при 26 (31% от групата деца, родени със SC) не бяха установени признаци на РН, при 41 (48,8% от групата деца, родени със SC) беше установена лека РН, а при 17 (20,2% от групата деца, родени със SC) – тежка РН.

Сред децата, родени пер виас натуралис, при 9 (22,5% от групата деца, родени PVN) не бяха установени признаци на РН, при 23 (57,5% от групата деца, родени PVN) беше установена лека РН, а при 8 (20,0% от групата деца, родени PVN) – тежка РН.

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I и II ( $\chi^2=0,012$ ;  $p=0,914$ ), нито между група IIА и IIВ по отношение начина на раждане ( $\chi^2=0,005$ ;  $p=0,944$ ).



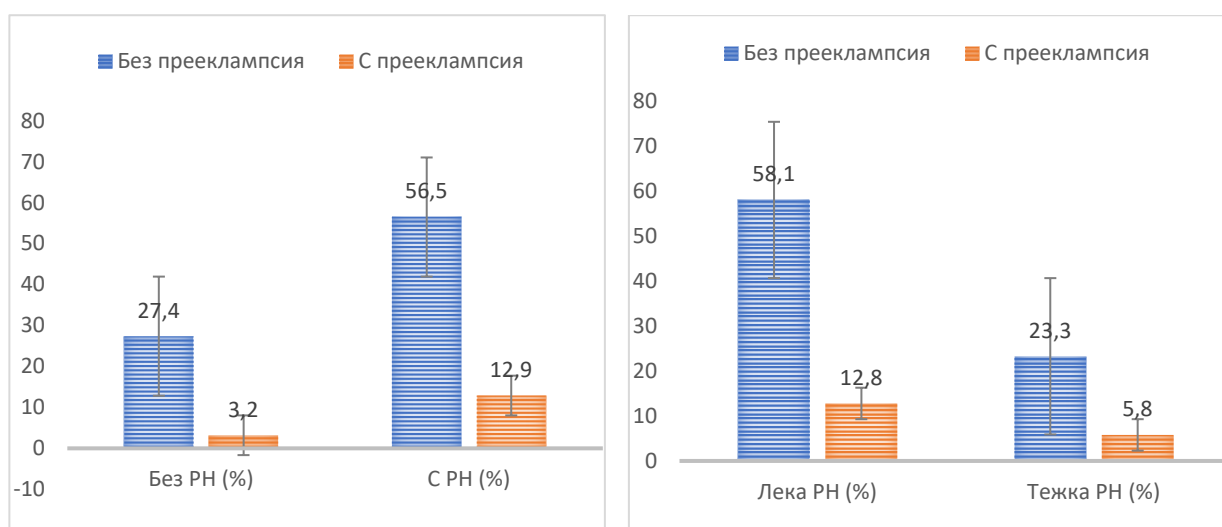
Фиг.20 Съпоставка на случаите според фактора „механизъм на раждане“ и развитието и прогресията на РН

### 4.3.3. Възраст на майката

Средната възраст на майките на децата, развили РН е  $29,57 \pm 6,32$  г., а на тези, чиито деца не са развили РН –  $29,25 \pm 4,92$  г. Най-младата родилка, включена в проучването, е на 15 години, а най-възрастната – на 43 години. При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика нито между група I и група II ( $F=6,694$ ,  $p=0,856$ ), нито между група IIА и IIВ ( $F=0,199$ ,  $p=0,878$ ) по отношение на майчината възраст.

#### 4.3.4. Хипертонични състояния по време на бременността

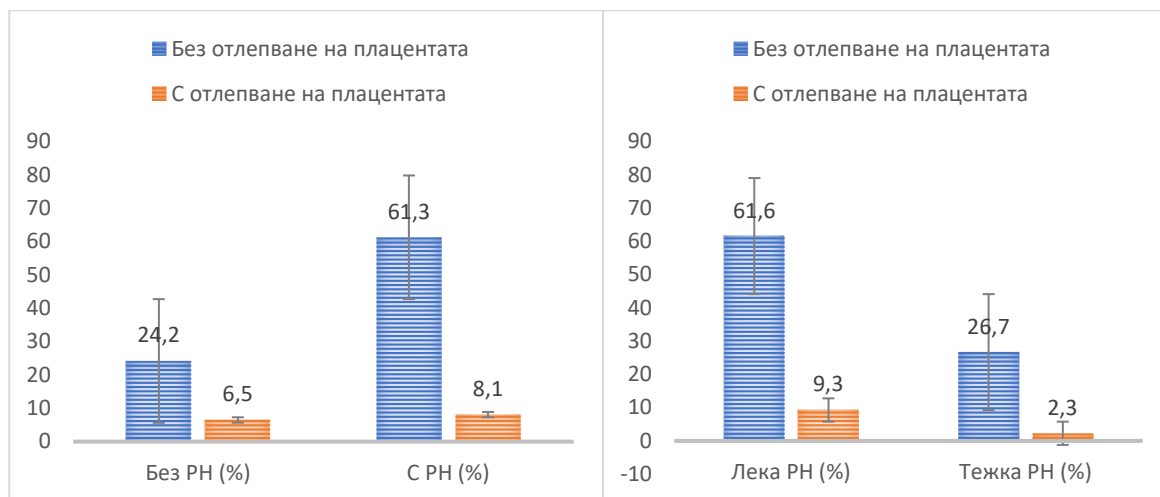
В разгледаните случаи, при майките на 20 от децата (16,1%) са диагностицирани хипертонични състояния. В болшинството от случаите (18 на брой), се касаеше за прееклампися. При останалите два случая съществуваша данни за гестационна хипертония. При 4 (20,0% от групата с това нарушение) от тези деца не са открити признаци на РН, при 11 (55,0% от групата с това нарушение) е установена лека РН и при 5 (25,0% от групата с това нарушение) – тежка РН. При последвалата статистическа обработка не открихме статистически значима разлика между групи I (без РН) и II (с РН) ( $\chi^2=1,271$ ;  $p=0,260$ ), нито между група IIА (лека РН) и IIВ (тежка РН) ( $\chi^2=0,045$ ;  $p=0,831$ ) по отношение на фактора „хипертонични състояния по време на бременността“.



Фиг.21 Съпоставка на случаите според фактора „хипертонични състояния по време на бременността“ и развитието и прогресията на РН

#### 4.3.5 Отлепване на плацентата

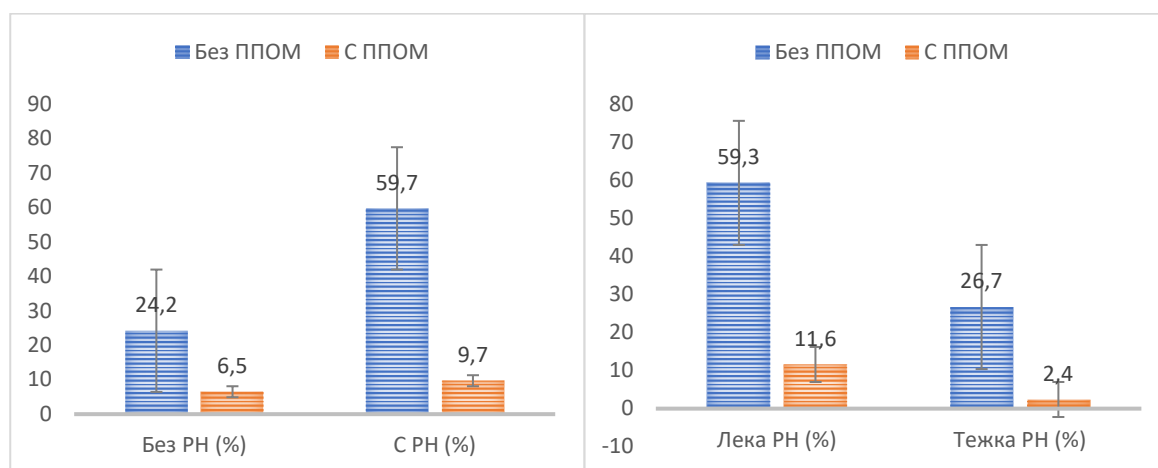
Отлепването на плацентата е изключително сериозно късно усложнение на бременността, което застрашава живота на майката и на бебето и изисква спешно лечение. При 18 (14,5%) от изследваните деца се откриха данни за отлепване на плацентата по време на бременността. При 8 (44,4% от групата, при които е регистриран факторът „отлепване на плацентата“) деца не са открити признаци на РН, при 8 (44,4% от същата група) – лека РН, а при 2 (11,1% от същата група) – тежка РН. При последвалата статистическа обработка не открихме статистически значима разлика между група I и група II ( $\chi^2=1,887$ ;  $p=0,170$ ), както и между група IIА и IIВ ( $\chi^2=0,451$ ;  $p=0,502$ ) по отношение на отлепването на плацентата.



Фиг.22 Разпределение на случаите според фактора „Отлепване на плацентата“

#### 4.3.6. Преждевременно пукване на околоплодния мехур (ППОМ)

Сред изследваната група недоносени, при 20 от случаите (16,1%) е наблюдавано преждевременно спонтанно пукване на околоплодния мехур (с давност повече от 12 ч.). При 8 (40,0% от групата с ППОМ) от тези случаи не са открити признаци на РН, при 10 – лека РН (50,0% от групата с ППОМ), а при 2 (10,0% от групата с ППОМ) – тежка РН. При последващата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I (без РН) и II (с РН) ( $\chi^2=0,982$ ;  $p=0,322$ ), както и между група IIА (с лека РН) и IIВ (с тежка РН) ( $\chi^2=1,040$ ;  $p=0,308$ ) по отношение ППОМ.



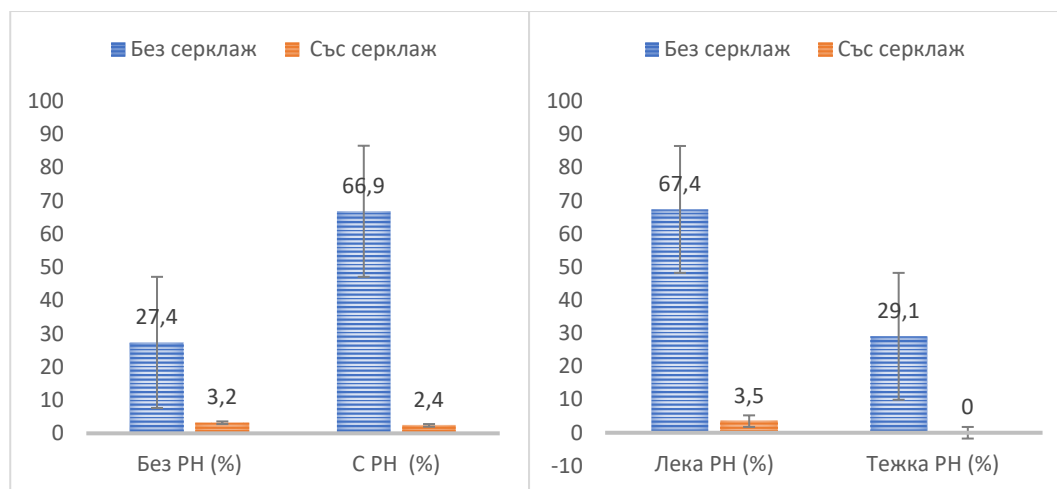
Фиг.23 Разпределение на случаите според фактора „ППОМ“

#### 4.3.7. Намеси върху маточната шийка

Хирургичните намеси върху маточната шийка могат да се окажат сериозен рисков фактор за преждевременно раждане.

При 7 (5,6%) жени-майки на недоносени деца от изследваната група беше извършвана оперативна намеса върху маточната шийка по време на бременността, в частност серкляж. При 3 от децата (42,9% от групата със серкляж) са установени признаци на лека РН, а при останалите 4 (57,1% от групата със серкляж) не са установени признаци на заболяването.

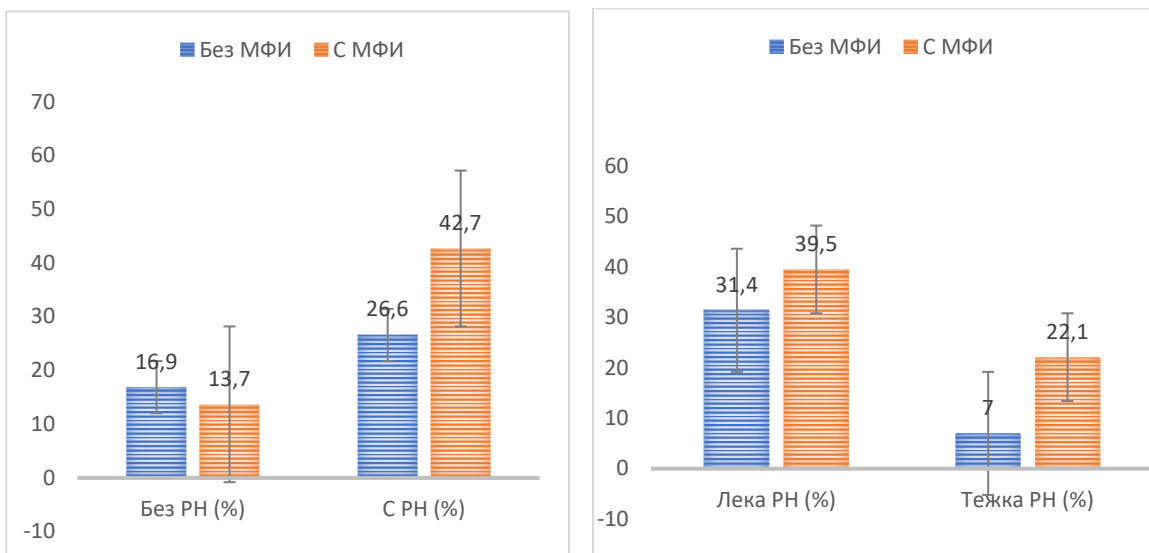
При последвалата статистическа обработка не се установи статистически значима разлика между групи I и II ( $\chi^2=2,451$ ;  $p=0,117$ ), както и между група IА и IВ ( $\chi^2=1,274$ ;  $p=0,259$ ) по отношение на този показател.



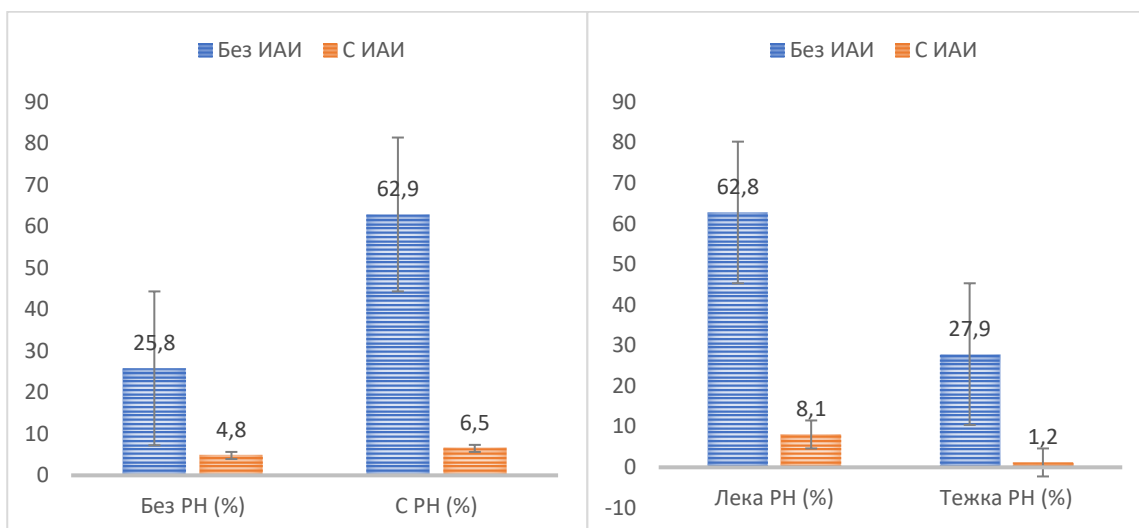
Фиг.24 Разпределение на случаите според фактора „серкляж на маточната шийка“

#### 4.3.8 Майчино-фетални (МФИ) и интраамниотични инфекции (ИАИ)

От изследваната група, данни за майчино-фетални инфекции (МФИ) открихме при 70 деца (56,5% от цялата група), а за интраамниотични инфекции при 14 деца (11,4% от цялата група). От децата с данни за МФИ, при 17 (24,3% от групата с МФИ) липсваха данни за РН, при 34 (48,6% от групата с МФИ) – беше описана лека РН, а при 19 (27,1% от групата с МФИ) се откриха данни за тежка РН, с необходимост от лечение. При последвалата обработка на тези резултати не се установи статистически значима разлика между група I и II ( $\chi^2=3,059$ ,  $p=0,080$ ), нито между група IА и група IВ ( $\chi^2=3,079$ ,  $p=0,079$ ) по отношение на фактора МФИ. От децата с данни за ИАИ, при 6 деца (42,9% от децата с ИАИ) не бяха открити признаци на РН, при 7 деца (50% от групата с ИАИ) беше описана лека РН, а при 1 дете (7,1% от децата с ИАИ) – тежка РН, с необходимост от лечение. При последвалата обработка, не беше установена нито между група I и II ( $\chi^2=1,107$ ,  $p=0,293$ ), нито между група IА и IВ ( $\chi^2=1,175$ ,  $p=0,278$ ) по отношение на фактора ИАИ.



Фиг.25 Съпоставка на случаите по отношение на фактора „МФИ“ и развитието и прогресията на РН.



Фиг.26 Съпоставка на случаите според фактора „ИАИ“ и развитието и прогресията на РН.

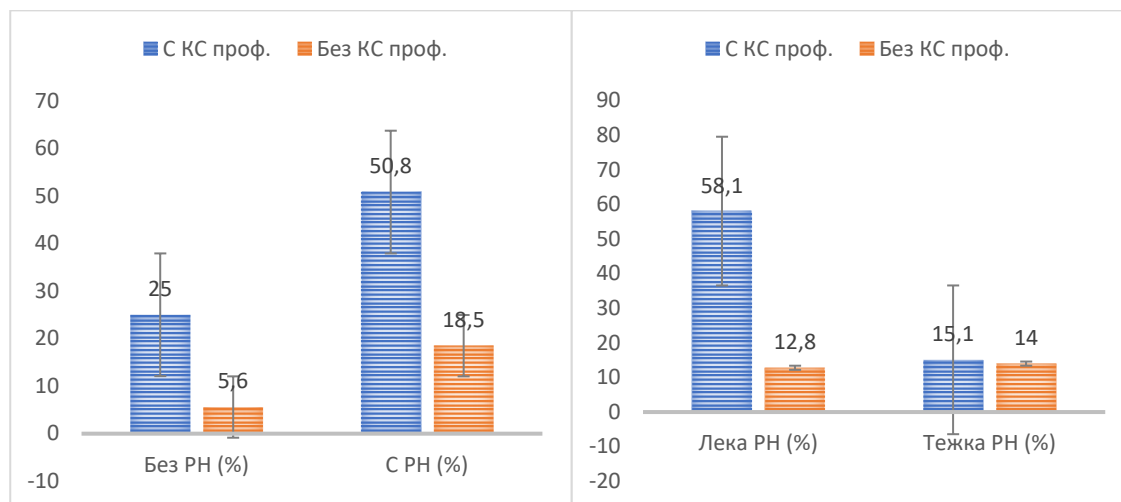
#### 4.3.9 Гестационен диабет

В изследваната извадка бяха открити данни за диабет сред 4 (3,2%) от майките. От родените от тях деца, при 1 (25% от групата с гестационен диабет) не се откриха данни за РН, при 2 (50% с гестационен диабет) се установи лека РН и при 1 (25% с гестационен диабет) – тежка РН, с необходимост от лечение.

При последвалата статистическа обработка не установихме статистически значима разлика между група I vs група II ( $\chi^2=0,006$ ,  $p=0,939$ ), както и между група ПА и ПВ ( $\chi^2=0,005$ ,  $p=1,000$ ).

#### 4.3.10 Антенатална кортикостероидна профилактика

Целта на антенаталната кортикостероидна профилактика е да се предотврати респираторния дистрес синдром, интравентрикуларния кръвоизлив и некротизиращия ентероколит, без да се повлияе негативно вече съществуващите морбидности от страна на майката и плода. Ефектът ѝ върху РН остава противоречив. (11) От включените в проучването недоносени деца, при 94 (75,8% от всички деца, включени в проучването) имаше данни за проведена антенатална кортикостероидна профилактика, като от тях при 31 (33% от групата с приложена КС профилактика) деца липсваха данни за РН, при 50 (53,2% от същата група) се откри лека РН, а при 13 (13,8% от същата група) – тежка РН, с необходимост от лечение. При последвалата статистическа обработка не открихме статистически значима разлика между група I и II ( $\chi^2=0,995$ ,  $p=0,318$ ) по отношение на прилаганата кортикостероидна профилактика, нито между група IIА и IIВ ( $\chi^2=4,332$ ;  $p=0.115$ )



Фиг.27 Разпределение на случаите според фактора „Антенатална КС профилактика“

Обобщените резултати от оценката на потенциалните рискови фактори, свързани с майката, са представени в таб. 11 на следващата страница.



| Рисков фактор                          | Развитие на РН    |         | Прогресия на РН   |         |
|----------------------------------------|-------------------|---------|-------------------|---------|
|                                        | $\chi^2$ /F-value | P-value | $\chi^2$ /F-value | P-value |
| IVF фертилизация                       | 3,922             | 0,048   | 1,073             | 0,300   |
| Механизъм на раждане                   | 0,012             | 0,914   | 0,005             | 0,944   |
| Възраст на майката                     | 6,694             | 0,856   | 0,199             | 0,878   |
| Хипертонични състояния на бременността | 1,271             | 0,260   | 0,045             | 0,831   |
| Отлепване на плацентата                | 1,887             | 0,170   | 0,451             | 0,502   |
| ППОМ                                   | 0,982             | 0,322   | 1,040             | 0,308   |
| Намеси върху маточната шийка           | 2,451             | 0,117   | 1,274             | 0,259   |
| Майчино-фетални инфекции               | 3,059             | 0,080   | 3,079             | 0,079   |
| Интраамниотични инфекции               | 1,107             | 0,293   | 1,175             | 0,278   |
| Гестационен диабет                     | 0,006             | 0,939   | 0,005             | 1,000   |
| Аntenatalна КС профилактика            | 0,995             | 0,318   | 4,332             | 0,115   |

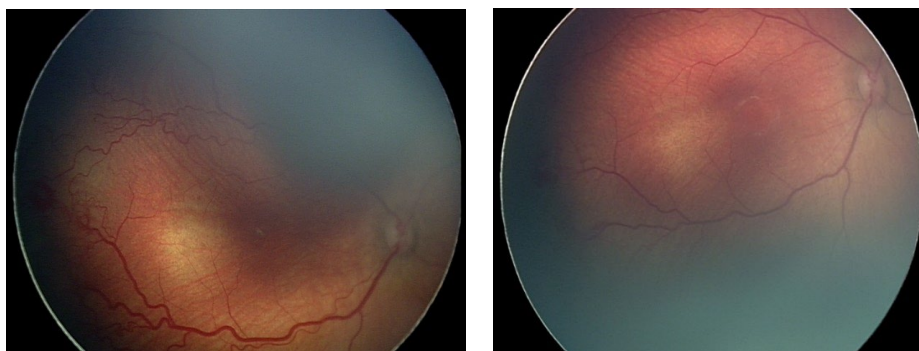
*Таб. 11 Обобщени резултати от еднофакторния анализ по отношение на потенциалните рискови фактори за развитието и прогресията на РН от страна на майката*

От изследваните рискови фактори, подложихме този с установена сигнификантна значимост (IVF) на логистичен регресионен анализ, за да установим дали се касае за независим рисков фактор за развитие на РН. Полученият резултат отхвърля IVF като независим сигнификантен фактор за развитие на РН (OR 1,056; CI 95% 0,795 – 1,317)

#### 4. Оценка на ранния посттерапевтичен ефект от интравитреалното приложение на anti-VEGF медикаменти

Това е сравнително нова модалност за лечение на РН, която през последните две десетилетия набира скорост като бърза и атравматична техника.

От включените в проучването 124 деца, при 27 деца (21,8%) заболяването прогресира до стадий, налагащ лечение. Едно от тези деца (3,7%) беше насочено директно за pars plana витректомия в клиника в чужбина. При едно дете (3,7%) беше проведена лазертерапия, и при още едно – криотерапия (3,7%). При останалите 24 деца беше проведено лечение с anti-VEGF медикаменти, като от тях при 4 деца (14,8%) лечението беше комбинирано с лазертерапия, а при 1 (3,7%) – с криотерапия. Монотерапия с anti-VEGF медикаменти получиха 19 деца (70,4%) – 36 очи. Бяха използвани два anti-VEGF медикамента – Bevacizumab (Avastin) – при 12 очи и Aflibercept (Eylea) – при 14 очи. При последвалата статистическа обработка не беше установена статистическа разлика по отношение използвания медикамент и ранния анатомичен резултат, постигнат след лечението ( $p=1.000$ ). Апликацията на анти-VEGF медикаменти беше осъществявана в операционна зала, при пълно спазване на асептиката и антисептиката, след щателна подготовка на оперативното поле. Инжектирането на медикамента се извършваше на разстояние 1-1.5 мм от лимба, като иглата следваше ход, успореден на зрителната ос. Постоперативно бяха приложени антибиотичен колир и антибиотичен мехлем за 5 дни.



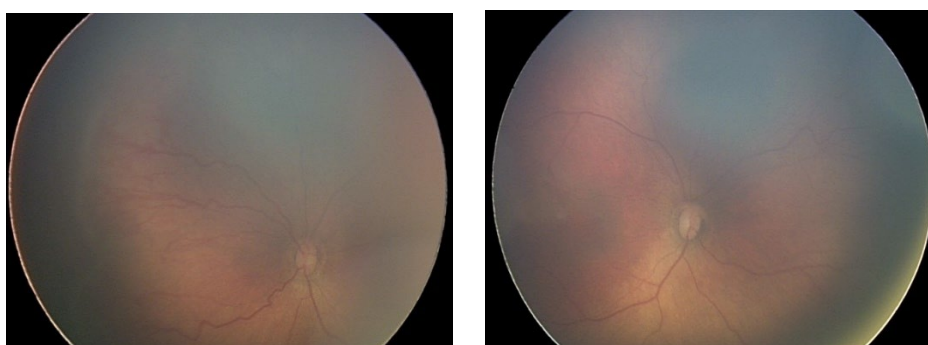
Фиг.28 Ранен посттерапевтичен ефект (7 дни) след проведено лечение с Aflibercept (Eylea) OD. Вляво – преди приложението на медикамента, вдясно – след.

В нашето проучване монотерапия с anti-VEGF медикамент беше приложена при 19 деца (общо 36 очи). При 5 деца (10 очи) беше проведено лечение, което съчетаваше интравитреалното приложение на anti-VEGF медикаменти с аблативна терапия (8 очи бяха обработени с лазертерапия и 2 очи – с

криотерапия). При две от лекуваните деца (4 очи) процесът прогресира до стадий 4b и те бяха 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, беше наблюдаван регрес на офталмоскопичната находка.

При 1 дете беше наблюдавана транзиторна брадипнея непосредствено след инжектирането на медикамента, която отшумя спонтанно.

Всички деца, лекувани с anti-VEGF медикаменти, бяха проследявани до 60-та седмица постконцептуална възраст и при нито едно от тях не беше наблюдавана реактивация на ретинопатията.



*Фиг.29 Ранен посттерапевтичен ефект (7 дни): вляво – преди лечение, вдясно – след приложение на Eylea OS*

#### **4.5 Място на РН като причина за тежко зрително увреждане и слепота сред учениците в СУННЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна**

Проучването беше проведено в периода август 2022 г. – ноември 2022 г. сред учениците в училището за деца с увредено зрение „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна. Настоящото проучване включва 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  $12.5 \pm 3.7$  години. Във всички възрастови групи се установи по-висока честота на лицата от мъжки пол.

На таб.12 са представени етиологичните причини за увредена зрителна функция според анатомичната локализация на увреждането. (таб.2) От нея се вижда водещата причина за тежко зрително увреждане – атрофия на зрителния нерв (74,8%). На второ място е заболяването ретинопатия на недоносеното (8,6%).

На таб.13 са представени детайлите относно учениците с нарушено зрение поради РН, които са общо 12 на брой. 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%.

Установихме, че ретинопатията на недоносеното е на второ място сред причините за увредено зрение и слепота сред изследваните ученици, след атрофията на зрителния нерв, отговаряйки за общо 8,6% от загубата на зрение.

| <b>Анатомична локализация</b>                  | <b>4-8 години</b> | <b>8-12 Години</b> | <b>12-16 години</b> | <b>16-20 години</b> | <b>Общо</b>    |
|------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| Аномалия на булба (микроофталмия, анофталмия ) | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)          | 0<br>(0%)           | 1<br>(0,7%)         | 1<br>(0,7%)    |
| Роговица                                       | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)          | 0<br>(0%)           | 0<br>(0%)           | 0<br>(0%)      |
| Леща (вродена катаракта, ектопия на лещата)    | 0<br>(0%)         | 1<br>(0,7%)        | 1<br>(0,7%)         | 1<br>(0,7%)         | 3<br>(2,1%)    |
| Увея (аниридия,колобома, увеит)                | 0<br>(0%)         | 1<br>(0,7%)        | 0<br>(0%)           | 0<br>(0%)           | 1<br>(0,7%)    |
| Ретинопатия на недоносеното                    | 1<br>(0,7%)       | 2<br>(1,4%)        | 6<br>(4,2%)         | 3<br>(2,1%)         | 12<br>(8,4% )  |
| Ретинобластом                                  | 0<br>(0%)         | 1<br>(0,7%)        | 0<br>(0%)           | 0<br>(0%)           | 1<br>(0,7%)    |
| Глаукома                                       | 0<br>(0%)         | 1<br>(0,7%)        | 1<br>(0,7%)         | 0<br>(0%)           | 2<br>(1,4%)    |
| Атрофия на зрителния нерв                      | 24<br>(16,8% )    | 23<br>(16,1%)      | 33<br>(23,1%)       | 27<br>(18,9%)       | 107<br>(74,8%) |
| Кортикално зрително увреждане                  | 2<br>(1,4%)       | 2<br>(1,4%)        | 3<br>(2,1%)         | 1<br>(0,7%)         | 8<br>(5,6% )   |
| Друго                                          | 0<br>(0,0%)       | 2<br>(1,4%)        | 3<br>(2,1%)         | 3<br>(2,1%)         | 8<br>(5,6%)    |
| Общо                                           | 27<br>(18,9%)     | 33<br>(23,1%)      | 47<br>(32,9%)       | 36<br>(25,1%)       | 143<br>(100%)  |

*Таб.12 Разпределение на случаите според анатомичната локализация на увреждането*

|                                             |             |
|---------------------------------------------|-------------|
| Тегло при раждане (гр.)                     | 1033 ± 352  |
| Гестационна възраст (седмици)               | 34,4 ± 1,44 |
| Пол:                                        |             |
| – Момчета (N, %)                            | 8 (66,7%)   |
| – Момичета (N, %)                           | 4 (33,3%)   |
| Проведено лечение:                          |             |
| – Не                                        | 2 (16,7%)   |
| – Да:                                       | 10 (83,3%)  |
| Криотерапия                                 | 5 (41,7%)   |
| Лазертерапия                                | 0 (0%)      |
| Anti-VEGF медикаменти                       | 0 (0%)      |
| Оперативно лечение                          | 4 (41,7%)   |
| Степен на зрителното нарушение:             |             |
| – Тежко зрително увреждане                  | 6 (50,0%)   |
| – Слепота                                   | 5 (50,0%)   |
| Други увреждания:                           |             |
| – Забавяне в психомоторното развитие (N, %) | 11 (91,7 %) |
| – Слухови нарушения (N, %)                  | 5 (41,7%)   |

Таб.13 Детайли относно децата с нарушено зрение поради РН

## 5. ОБСЪЖДАНЕ

### 5.1 Епидемиология на РН в България и в световен мащаб

Оценката на епидемиологичните процеси, засягащи РН, е изключително трудна поради хетерогенността на данните в различните държави. Това може да се обясни с различните критерии за включване в проучванията, разлики в използваните диагностични методи, съпътстващите рискови фактори, честота на преживяемост на новородените и нееднородните стандарти за здравни грижи по света. Всичко това прави невъзможно към момента изграждането на унифициран глобален скрининг протокол за РН и затруднява интерпретацията на резултатите от публикуваните данни.

Счита се, че сега се намираме в т.нар. „трета епидемия“ от РН, която засяга основно страните с развиваща се икономика от Латинска Америка, Югоизточна Азия и бившите социалистически страни в Източна Европа. Тя започва през 90-те години на 20-ти век, като причините за развитието ѝ са комплексни. От една страна е тенденцията към увеличаване честотата на преждевременните раждания, както и подобрената неонатална грижа, която води до увеличена преживяемост на недоносените деца. От друга страна са вариращите нива на кислороден мониторинг в неонатологичните звена, затруднения в осигуряването на скринингови прегледи и навременно лечение на децата в риск. (12)

През последните години се натрупват данни, касаещи заболяемостта от РН и в някои държави в Африка, която доскоро се считаше като зона, свободна от РН. (13) Публикувани данни от Египет, Кения, Судан, Нигерия, Южна Африка, Гана и Руанда съобщават заболяемост от РН, която варира между 13,7% до 69,4%. (14)

В нашето проучване установихме значително по-висока честота на РН – 69,4%. Съпоставихме нашите резултати с подобно проучване, проведено в същото интензивно неонатологично звено преди повече от 15 години. (15) 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 нашата. Едно от възможните обяснения е, че средното ТР и ГВ в това предишно проучване са значително по-високи в сравнение с нашите, като стойностите са съответно 1319,5 г. ( $\pm 323$ ) и 30 ( $\pm 2$ ) г.с. (15) Подобрената неонатална грижа през последните години доведе до оцеляването на много повече високорискови деца, увеличавайки шанса за развитие на РН. (16) Нашите резултати потвърждават тази глобална тенденция.

Данните, които получихме за Варненския регион, надвишават посочената честота от и други български автори в различни области на България – 30,3% за Пловдивския регион (17), 22,8% за Софийски регион (18) и 5,4% за Старозагорски регион. (19)

Дисертационният труд на Грозева включва 1029 деца, лекувани в Отделение за новородени деца (ОНД) към Многопрофилна болница за активно лечение (МБАЛ) “Проф. С. Киркович” и в ОНД към Дом за медико-социални грижи за деца – гр. Стара Загора, за периода от м. март 2002 г. до м. август 2010 г., но критериите за включване в проучването са значително по-широки от нашите –  $TP < 2500$  гр. и  $ГВ < 36$  г.с., както и деца с ниско тегло при раждане  $< 2500$  гр. и  $ГВ > 36$  г.с. Този факт според нас обяснява значително по-ниската честота на заболяването, установена от автора. (19)

Демонстрираната хетерогенност, както и липсата на данни от редица други области, са знак, че мултицентрово проучване на територията на страната, обхващащо всяка една административна област е необходимо, за да се изгради ясна визия за епидемиологичните характеристики на това заболяване у нас.

Съпоставихме нашите данни с двете най-големи терапевтични проучвания към момента – The Multicenter Study of Cryotherapy of ROP (CRYO-ROP), както и The Early Treatment of Retinopathy of Prematurity trial (ETROP).

CRYO-ROP проучването, което включва над 4000 недоносени деца с  $TP < 1251$  гр., докладва за честота на РН, независимо от стадия от 65,8%. Най-висока честота е отбелязана сред децата с най-ниско  $TP$  – 90% за децата с  $TP < 750$  гр., 78% за децата с  $TP$  м/у 751 гр. и 1000 гр., както и 47% за тези с  $TP$  м/у 1001 гр. и 1250 гр. (20)

Десетилетие по-късно, ETROP проучването съобщава за сходна заболеваемост – 68%. (21)

Откриваме, че установената от нас честота на РН е съпоставима с данните от тези две широкомащабни проучвания. Поради тяхната давност (над 30 години от CRYO-ROP проучването и почти 20 – от ETROP), решихме да потърсим и по-нови данни, касаещи епидемиологията на РН.

Установихме значителен брой популационни проучвания от последните 10 години във високоразвитите държави в Европа и по света, анализиращи заболеваемостта от РН и тежка РН.

Доклади от Швеция (22), Турция (23) и Южна Корея (24) показват данни за честота на РН около 30%, докато държави като Холандия и Швейцария докладват за още по-ниска честота – съответно 21,9% (25) и 9,3%. (26)

През 2019 г. са публикувани данните от Шведския регистър SWEDROP за 10-годишен период. Обхванати са 7249 деца, от които 31,9% са диагностицирани с РН, а 6,1% лекувани. (22)

В Турция са проведени две популационни проучвания, касаещи епидемиологията и рисковите фактори на РН – т.нар. TR-ROP study. Първото от тях е публикувано през 2015 г. и включва 11 803 недоносени деца, от 49 интензивни неонатологични отделения, проследени в периода между 2011 г. и 2013 г. Установената честота на РН е 30,0%, а на тежка РН – 5,0%. (27) По-ново проучване, публикувано през 2018 г. и обхващащо случаите на 6115 недоносени деца, докладва за 27,0% честота на РН и 6,7% – тежка РН, изискваща лечение. (23)

Доклад от Обединеното Кралство, резултат от изучаването на заболяемостта от РН в продължение на 22 години (от 1990 г. до 2011 г.), съобщава че честотата на РН е нараснала десетократно за изследвания период: от 1,3% през 1990 г. до 12,5% през 2011 г. Подобна е и тенденцията при РН, нуждаеща се от лечение с крио- или лазертерапия – от 0,17% през 1990 г. до 1,48% през 2011 г. (28) Авторите обясняват това увеличение след 2005 г. с публикуването на резултатите от ETROP проучването през 2003 г., което доказва, че ранното лечение намалява неблагоприятните функционални резултати от 19,5% на 14,5%, а неблагоприятните структурни резултати – от 15,6% на 9,1%. (29)

Масщабно проучване, проведено в 29 болници в САЩ и Канада (G-ROP Study) обхващащо 7483 недоносени деца (м/у 2006 г. и 2011 г.), докладва за честота от 43,1% РН и 6,1% тип 1 РН. (30)

Открихме доклад, публикуван в края на 2022 г., който изследва заболяемостта на РН в Полша в периода 2012 г. – 2021 г. и установената честота е 15,3% и 6,1% на РН, нуждаеща се от лечение. Важно е да се отбележи, че критериите за скрининг в Полша са по-широки, в сравнение с приетите в България:  $TP \leq 1800$  гр. и  $ГВ \leq 33$  г.с. (31)

През 2021 г. е публикувано проучване от Румъния, проведено между 2017 г. и 2019 г. в болница в гр. Тимишоара. В проучването са включени 247 деца, а установената честота на РН е 66,4% (164 деца). (32) Данните в проучването се доближават до нашите резултати, от което можем да направим извода, че здравните системи в Румъния и България споделят сходства и някои общи



предизвикателства, свързани със заболяването РН. Към момента националните критерии за скрининг съвпадат с нашите – ГВ  $\leq$  32 г.с. и ТР  $\leq$  1500 гр., както и по-големи деца с рискови фактори (хипоксия при раждането, механична вентилация, неонатален сепсис, кръвопреливане, ИВК, неонатален шок, лекуван с допамин). Лазерната терапия в Румъния стартира през 2004 г., а лечението с anti-VEGF медикаменти – през 2010 г. (33) Проучване с по-голяма давност сред 1783 деца сочи честота на РН от 55,0%, с необходимост от лечение при 15,2%. (34)

Открихме и публикация от 2017 г. от Института Филатов в Украйна, която проучва ретроспективно 2682 недоносени деца, проследени в периода 2009 г. – 2016 г. Установената честота на РН е 24,7%, а на РН, с необходимост от лечение – 4,9%. Авторите отбелязват тенденция за увеличаване честотата на заболяването от 10,0% през 2009 г. до 27,1% през 2016 г. В проучването са включени деца с ТР < 2500 гр. и ГВ < 35 г.с. Считаме, че тези по-широки критерии за скрининг, които значително се различават от нашите, са причина за установената по-ниска честота на РН и РН, нуждаеща се от лечение. (35)

Gonçalves et al. съобщават за честота от РН от 44,5% сред 110 деца в университетска болница в гр. Монтис Кларос, Бразилия, като лечение е било необходимо само в 1,8% (2 деца) от случаите. (36)

Автори от болница Мексико-Сити извършват ретроспективно проучване от октомври 2011 г. до март 2015 г., включващо 261 пациенти, и докладват за честота на РН от 83,0%, и 33,0% РН, нуждаеща се от лечение. (37)

От разгледаните данни можем да направим извода, че във високоразвитите държави в Западна Европа, Северна Америка и някои части на Азия, се наблюдават добре функциониращи скринингови програми за РН, чиято цел е максимална ефективност при минимална загуба на ресурс. Честотата на РН, нуждаеща се от лечение е ниска, под 10% от всички диагностицирани деца. В тези държави „третата епидемия“ от РН изглежда под контрол благодарение на икономическите и технологични ресурси, както и поради кадровата обезпеченост.

В редица страни с развиваща се икономика, сред които и България, ситуацията не е толкова оптимистична. Налице са хетерогенни данни, отчитащи ниска заболяемост от РН, по подобие на добре развитите страни, така и такива, които демонстрират значително по-висока честота.

Повечето проучвания произлизат от единични големи университетски центрове, а данни от по-малки звена (напр. в по-малки областни градове на

България) – липсват. Липсата на бази данни, отчитащи заболяемостта на национално ниво допринася за формирането на неточна картина на епидемиологията на РН.

Обобщавайки, обяснението на установената висока честота на РН в нашето проучване се крие в следните няколко фактора:

- Проучването е проведено в СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“, която е най-големият медицински център за специализирана акушеро-гинекологична помощ в Североизточна България, като неонатологичното отделение е единственото в региона, отговарящо напълно на Медицинския стандарт по неонатология за III ниво на компетентност за интензивно лечение, специални грижи и първична реанимация за рискови новородени. Голяма част от недоносените деца са приведени от други болнични заведения в региона в тежко общо състояние и коморбидности, което автоматично поставя изследваните пациенти в по-голям риск от развитие на РН и тежка РН, нуждаеща се от лечение, тъй като те са в по-увредено състояние в сравнение с общата популация недоносени новородени деца;
- Липсват данни за децата, които са живородени и в риск от РН, но починали преди да достигнат възрастта от 4 седмици постконцептуална възраст, на която стартира скрининговата програма за РН;
- Липсват данни за децата, които са живородени, отговарящи на критериите за скрининг за РН, но са приведени в други лечебни заведения за долекуване (или изписани), преди да достигнат възрастта за скрининг;
- 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;

Определянето на честотата на РН и РН, нуждаеща се от лечение, сред популацията на новородени недоносени деца, е само един щрих от изучаването епидемиологията на това заболяване. Един от най-важните въпроси, на който опитахме да потърсим отговор, е свързан с честота на неблагоприятните последици и неговият дял сред причините за загуба на зрение в по-късна възраст.

В изследваните държави, в които съществуват ясно регламентирани регистри на хората с увредено зрение, отговорът на този въпрос е сравнително ясен. Тъй

като България все още не е сред тях, избрахме да използваме подхода на проучване заболяемостта в училище за деца с увредено зрение.

Обект на изследване бяха учениците, които посещават СУУНЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна. Установихме, че ретинопатията на недоносеното е на второ място сред причините за увредено зрение и слепота, след атрофията на зрителния нерв, отговаряйки за общо 8,6% от загубата на зрение.

В литературата се откриват няколко чуждестранни публикации, които изследват същия проблем. Rohrschneider et al. провеждат проучване в училището за деца с увредено зрение в немския град Илвесхайм и установяват, че водещите причини за загуба на зрение са атрофия на зрителния нерв (37,3%), следвана от наследствени ретинални заболявания (24,6%) и ретинопатия на недоносеното (20,0%). (38) Mezer et al. съобщават като водещи причини за детска слепота атрофия на зрителния нерв, пигментен ретинит и РН. Техните данни произлизат от Националния регистър на слепи в Израел, функциониращ от 1999 г., като етиологичните причини за слепотата са включени в него през 2003 г. (39)

Проучване на Zepeda-Romero et al. в две училища за слепи в Гуадалахара, Мексико, установява РН като водеща причина за тежко зрително увреждане и слепота в 34,7% от случаите (50 деца от общо 144, включени в проучването), последвана от лезии на зрителния нерв (17,4%) и глаукома (14,6%). Авторите докладват и средното ТР и ГВ на децата, загубили зрение поради РН – съответно 1200 гр. (в интервал между 700 гр. и 1980 гр.) и 28 г.с. (в интервал между 25 г.с. и 34 г.с.), като тези стойности са по-ниски в сравнение с нашите резултати. (40) Известно е, че в много държави с развиващи се икономика е налице хетерогенност по отношение на развитието на РН и показателите ТР и ГВ, като по-големи и по-зрели бебета се диагностицират с него. (41)

Във високоиндустриализираните страни кортикалното зрително увреждане – КЗУ (cerebral visual impairment) е водеща причина за загуба на зрение в детска възраст, като основната причина за развитието ѝ е заболяването хипоксична исхемична енцефалопатия. (42) В нашето проучване установихме, че това състояние е на трето място по честота – 5,6%.

В Израел до 2009 г., понятието „кортикално зрително увреждане“ не е било използвано в контекста на детска слепота и тези случаи са означавани като двустранна атрофия на зрителния нерв. Това е довело до изкуствено повишаване на честотата на последното състояние. (39) Не изключваме възможността подобна ситуация да е налице и в България – да съществува припокриване между двете нозологични единици и реалната честота на КЗУ да

е значително по-висока. Изясняване първопричината на многобройните случаи на атрофия на зрителен нерв, подкрепено с образни изследвания на главния мозък, би подпомогнало диагностичното уточняване и би прецизирало бъдещи епидемиологични проучвания.

Заболявания на предния очен сегмент са по-често срещана причина за загуба на зрение в страни от Третия Свят, като сред най-честите причини са катаракта (43) и заболявания на роговицата. (44) В нашите резултати липсват случаи на роговична слепота, а зрителна увреда, свързана с лещата се откри само в 2,1% от случаите.

От казаното дотук, можем да направим извода, че заболяванията на зрителния нерв и ретината са основната причина за тежко зрително увреждане сред учениците в училището за деца с нарушено зрение „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна. Ретинопатията на недоносеното продължава да бъде важна причина за слепота сред учениците, посещаващи училища за деца с нарушено зрение, както в България, така и в други държави.

## 5.2 Анализ на рисковите фактори от страна на плода за развитие и прогресия на РН

В световната литературата се откриват стотици, ако не и хиляди проучвания, изследващи ролята на потенциалните рискови фактори върху развитието и хода на РН. В българската литература тези данни са оскъдни, а последните ни известни сведения са от 2016 г., изнесени от Младенов в неговия дисертационен труд, като фокусът им е насочен върху скрининг за РН в лечебни заведения в Софийска област. (18) Поради тази причина проведохме нашето изследване сред недоносените деца, преминаващи задължителния офталмологичен скрининг и лекувани в Интензивно неонатологично отделение в СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“ гр. Варна, като изследвахме 22 потенциални рискови фактори от страна на плода и 11 от страна на майката.

### 5.2.1 Тегло при раждане (ТР) и гестационна възраст (ГВ)

Двата най-важни и широко обсъждани рискови фактори в литературата безспорно са ниското ТР и малката ГВ на недоносените деца, като те са основните критерии, на които се базира всяка скринингова програма за РН.

Данните от проведения от нас еднофакторен анализ потвърдиха 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 потвърди ролята на ТР като независим и сигнификантен фактор за развитие и прогресия на РН.

Нашите резултати са в подкрепа на доказаното и от други български автори. (17), (18), (15)

Редица чуждестранни публикации доказват неоспоримата роля на ТР като рисков фактор за РН. (32), (45), (46), (47), (48), (49)

Средното ТР на включените в нашето проучване недоносени деца е 1106 гр.  $\pm$  254 гр., което е по-ниско в сравнение с установеното от колективи в други страни с развиваща се икономика – В Румъния Vorteca et al. установяват средно ТР 1234 гр.  $\pm$  373 гр. (32) ; в Турция Akkoyn et al. – 1365 гр.  $\pm$  421 гр. (48), а в Египет Gaber et al. установяват средно ТР – 1955 гр.  $\pm$  692 гр. (50) Тези резултати потвърждават една от характеристиките на „третата епидемия“ от РН в страните с развиваща се икономика, а именно хетерогенността на децата, развиващи РН по отношение на показателите ТР и ГВ, като заболяването се открива сред по-зрели деца с по-високо ТР и по-голяма ГВ в сравнение с развитите страни в Западна Европа и Северна Америка.

Гестационната възраст е друг основен жизнен показател за дискутиране на феталната зрялост. Нашите резултати демонстрираха статистически значима разлика между група I (пациенти без признаци за РН) и група II (пациенти, развили РН), както и между група IА (пациенти, развили РН, която претърпява спонтанна регресия) и група IВ (пациенти с РН, която прогресира до стадий, нуждаещ се от лечение) по отношение на фактора ГВ. Според нашата интерпретация, съществува обратнопропорционална зависимост между 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 отпадна като сигнификантен и независим фактор за развитие и прогресия на РН. Едно от възможните обяснения се крие в малкия брой случаи, в които е възможно други статистически значими фактори да изместят фактора ГВ. За подобни резултати споделя и Маринов в своя дисертационен труд. (17) От друга страна, в достъпната ни българска литература съществува становище, което определя ниската гестационна възраст е независим рисков фактор, както за развитие на РН, така и за прогресия на вече развитото заболяване до стадии, налагащи лечение. (18)

От достъпната ни чуждоезикова литература открихме проучвания, които достигат до подобни на нашите резултати. Vorteca et al. изследват 247 недоносени деца с ГВ < 32 г.с., като те установяват значима роля на ГВ за развитието на РН в еднофакторния анализ, но тя отпада като рисков фактор в техния регресионен модел. Авторите обясняват тези резултати с факта, че

всички деца, включени в тяхното проучване са с ниска ГВ и други фактори, с по-силна предиктивна стойност относно развитието на РН (ТР и механична вентилация в техните резултати), изместват фактора ГВ в регресионния модел. (32) Akkoyn et al. изследват 88 недоносени деца, разделяйки ги на три групи (без РН, с лека РН и с тежка РН), като установяват, че ниската ГВ няма предикторна стойност относно тежестта на РН. Авторите откриват забележима разлика по между групите по отношение развитието на РН и показателя ГВ, но не и за прогресията ѝ до стадий, нуждаещ се от лечение. (48)

Открихме и множество публикации, които определят ГВ като независим рисков фактор за РН. (36), (45), (46), (47), (49), (1), (51), (52)

### **5.2.2 Пол и многоплодна бременност**

В световната литература съществува становище, според което мъжкият пол може да се разглежда като рисков фактор за развитие на РН. (25), (53)

Анализирайки нашите данни не открихме убедителна връзка между пола и развитието на РН. Тези резултати са в подкрепа на други автори. (36), (17), (18), (350), (52), (54), (55)

През последните години се отчита ръст на многоплодните бременности, което е свързано с тенденцията към увеличаване възрастта на жените за раждане на първото им дете, широка употреба на хормонални препарати и развитието на технологиите за лечение на стерилитет.

Известен факт е, че многоплодната бременност се асоциира с повишен риск от усложнения и по-голям шанс за преждевременно раждане, но ролята ѝ като рисков фактор за развитие на РН е обект на дебати. (56) За първи път потенциалната връзка между многоплодната бременност и риска за РН е докладвана преди почти 70 години, когато Kinsey съобщава за трикратно увеличен риск от развитие на цикатрициална РН сред деца, родени от многоплодни бременности. Съществуват и по-нови проучвания, които подкрепят тази възможност. (51), (57), (58)

В нашата разработка не се установи статистически значима връзка по отношение развитието и прогресията на РН спрямо фактора многоплодна бременност. Нашите резултати потвърждават установеното от други български и чуждестранни автори. (36), (18), (53), (59) От друга страна, Маринов установява по-висок риск за развитие на РН за децата от многоплодни бременности. (17)

Към настоящия момент считаме, че липсват убедителни доказателства за пряка асоциация на многоплодната бременност с РН, а по-скоро е налице косвен ефект поради увеличението на риска от преждевременно раждане, както и по-малката ГВ и ТР на децата, родени от такива бременности.

### 5.2.3 Кислородотерапия

Основна цел на кислородотерапията е да поддържа адекватна оксигенация на тъканите на новороденото дете, особено ЦНС и сърцето, както и да подпомогне незавършената хемодинамична адаптация към екстраутеринен начин на живот, демонстрирана от персистиращия артериален канал (ПАК) и повишената резистентност на белодробните съдове. Едновременно с това обаче е необходимо да се минимизират токсичните ефекти на кислорода върху очите, мозъка и други органи. (60) Незрялостта на антиоксидантните системи на недоносеното дете го прави податливо на кислород-индуцирано увреждане и асоциацията между кислородотерапията и развитието на РН е доказана преди десетилетия. Оттогава продължават дебатите относно оптималната кислородна сатурация, метода на избор на кислородолечение и неговата продължителност. (61), (62), (63)

Тъй като почти всички недоносени деца, лекувани в Интензивно неонатологично отделение, се нуждаят от респираторна поддръжка в даден момент от тяхната хоспитализация, решихме да проучим влиянието на пролонгираната апаратна вентилация – тази, с продължителност  $\geq 7$  дни върху развитието и прогресията на РН. Изследвайки този показател, не се фокусирахме върху метода на избор на апаратна вентилация или използвания режим, а само върху продължителността ѝ в дни.

Анализът на данни от нашето изследване, 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. Тези резултати са в подкрепа на установеното и от други български автори. (17), (18), (15) Маринов установява като независим рисков фактор за развитие на РН показателят обща продължителност на кислородната суплементация (АВ + О2), но не го свързва с прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение. (17) До подобно заключение достига и Младенов в своя дисертационен труд, който след провеждане на множествен логистичен регресионен анализ, установява, че показателите инвазивна и неинвазивна апаратна вентилация са независими рискови фактори за развитие на РН, но не и за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение. (18)

Редица чуждестранни автори изследват влиянието на кислородотерапията върху хода на РН. Choi et al. публикуват проучване, в което достигат до извода, че пролонгираната механична вентилация (повече от 14 дни), се асоциира с повишен риск от развитие на РН, изискваща лечение, както и други коморбидности – перивентрикуларна левкомалация, бронхопулмонална дисплазия и белодробна хипертония. (64) Hadi et al. изследват 152 недоносени деца в Александрия (Египет) и установяват, че инвазивната механична вентилация и кислородотерапията посредством nCPAP са рискови фактори за развитие на РН. (54) Borteca et al. също определят механичната вентилация като значим предиктор на РН. (32) За разлика от тях, Tandon et al. в Индия не успяват да установят статистически значим резултат по отношение на приложената кислородотерапия. (47)

#### **5.2.4 Анемия и хемотранфузии**

Често недоносените деца развиват анемия, особено децата, родени преди 28 г.с.. (65)

Според нашите резултати, анемията на недоносеността е независим рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия на вече съществуващото заболяване.

Tandon et al. изследват 105 недоносени деца и установяват при еднофакторния анализ, че анемията корелира със заболяемостта от РН. Но при многофакторната логистична регресия неонаталната анемия отпада като независим рисков фактор. (47) Подобен резултат споделят Ramirez et al., които изследват 458 недоносени деца и установяват неонаталната анемия като рисков фактор за развитие и прогресия на РН, но не и за независим рисков фактор. (49)

В своя дисертационен труд, Младенов доказва ролята на неонаталната анемия като независим рисков фактор както за развитие на РН, така и за прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение. (47)

Налице са и публикации, които отричат ролята на анемията като рисков фактор за РН. Englert et al. изследват 292 деца и установяват, че анемията на недоносеността е забележим рисков фактор за РН. (66) Bossi et al. не откриват асоциация между нивата на хемоглобина и развитието на РН в тяхната извадка от 639 деца. (67)

Друг фактор, тясно свързан с анемията при недоносените деца е извършването на хемотрансфузии. По отношение на този показател, съществува становище, че поради по-малкия афинитет на хемоглобина на възрастни (използван за хемотрансфузиите) към кислорода, хемотрансфузията може да доведе до



хипероксия на тъканите и органите, сред които и ретината и оттам да ускори развитието на РН. (36) Друго възможно обяснение е свързано с повишения товар от свободни желязни йони от трансфузиите, които усилват оксидативния стрес, водещ до РН. (68)

В рамките на работа по настоящия дисертационен труд изследвахме само тези деца, претърпели две или повече на брой хемотрансфузии по време на тяхната хоспитализация и установихме значимост по отношение развитието на РН, но не и за прогресията на заболяването до стадии, налагащи лечение. При проведения многофакторен регресионен модел, хемотрансфузиите отпаднаха като независим рисков фактор по отношение развитието на РН. До подобен резултат е достигнал и друг български автор в своя дисертационен труд. (17)

В наличната ни чуждестранна литература редица автори потвърждават ролята на хемотрансфузиите като рисков фактор за РН. (36), (51), (52), (54), (69) докато други изразяват противоположно становище. (45), (47)

Lust et al. изследват 1635 недоносени деца в университетската болница в Сейнт Луис, САЩ и откриват почти четирикратно повишение на риска от развитие на тежка РН, нуждаеща се от лечение, при провеждане на хемотрансфузии през първите 10 дни от живота на децата. Авторите обясняват своите резултати с хипотезата, че понижените нива на феталния хемоглобин (HbF) причиняват изместване на дисоциационната крива на хемоглобина надясно, увеличавайки кислородната концентрация, достигаща до развиващата се ретина. (70)

От казаното дотук, считаме че наличието на анемия и необходимостта от коригирането ѝ чрез хемотрансфузии са фактори, които маркират утежнено общо състояние на недоносеното дете и е препоръчително да бъдат взети под внимание от скриниращия офталмолог.

### **5.2.5 Персистиращ артериален канал (ПАК)**

Персистиращият артериален канал е чест проблем сред преждевременно родените деца, като честотата му е пряко свързана със степента на недоносеност. (71), (72) Среща се сред около 10% от недоносените, родени между 30 и 37 г.с., но при по-малките деца, родени между 25 и 28 г.с., честотата му нараства до близо 80%. (73)

Анализът на нашите данни не установи статистическа значимост по отношение на фактора ПАК за развитието и прогреса на РН.

Открихме публикации на други автори, които подобно на нас не установяват връзка между ПАК и РН. (36), (47), (52)

Младенов установява, че ПАК увеличава риска за поява на РН, но не и за прогресия до стадии, налагащи лечение. (18)

Ramirez et al. установяват, че ПАК е значим рисков фактор за развитие и прогресия на РН. (49) Проучване сред 487 недоносени деца в Турция, установява, че ПАК е независим рисков фактор за тежка РН. (74)

Въпреки получения резултат, считаме че наличието на ПАК и особено в случаите, когато е необходимо лечение, е компликация на недоносеността, която изисква вниманието на скриниращия офталмолог.

#### **5.2.6 Некротизиращ ентероколит (НЕК)**

НЕК е възпалително интестинално заболяване при недоносени деца, особено тези, родени преди 32 г.с., което може да бъде животозастрашаващо и освен това увеличава риска от нарушения в растежа, изоставане в нервнопсихичното развитие и др. (56) Ролята му като самостоятелен рисков фактор за развитието и прогресията на РН все още се обсъжда.

В нашето проучване, броят на децата с това състояние беше много малък и не успяхме да установим статистическа зависимост между фактора НЕК и РН, което се потвърждава от други автори. (18)

Fundora et al. правят ретроспективен анализ на данните от G-ROP проучването, включващо 7483 деца и откриват статистически значима връзка между НЕК, нуждаещ се от хирургично лечение, и развитието на РН, но не откриват ефект върху хода на ретинопатията. (75)

За разлика от изброените по-горе публикации, Seiberth et al. докладват, че децата с НЕК развиват РН по-рядко в сравнение с децата без това състояние. (46) Yau et al. откриват забележима роля на НЕК в еднофакторния модел, но не и в регресионния анализ. (51) До подобни резултати достигат и други автори. (49)

Считаме, че НЕК е животозастрашаваща компликация на недоносеността и в случай, че е налице, е необходимо да бъде взета под внимание от скриниращия офталмолог.

#### **5.2.7 Белодробно увреждане и РН (Хиалинно-мембранна болест, респираторен дистрес синдром, неонатална пневмония и бронхопулмонална дисплазия)**

Наличието на белодробно увреждане при недоносеното дете се асоциира с повишена нужда от кислородна суплементация, възможни флуктуации в

кислородната концентрация и епизоди на интермитентна хипоксия, като това са фактори, чиято роля в патогенезата на РН е доказана. (76)

Анализирайки нашите данни, ХМБ се доказва като статистически значим фактор за развитие и прогресия на РН при приложения еднофакторен анализ. След проведения логистичен регресионен анализ, ХМБ отпадна като независим рисков фактор за РН.

Gupta et al. докладват ХМБ като рисков фактор за развитието на РН. (77) Carranza et al. изследват 216 недоносени деца в Перу и установяват, че ХМБ е независим рисков фактор за развитие и прогресия на РН. (78) Freitas et al. доказват, че главните рискови фактори за развитие на предпрагова тип 1 РН са  $TP < 1000$  гр. и наличието на белодробна патология. (76)

По отношение фактора РДС, нашите резултати показват значима асоциация на ниво еднофакторен анализ между РДС и развитието на РН. Не установихме значимост по отношение прогресията на вече развитото заболяване до стадии, изискващи лечение.

В своя дисертационен труд Младенов установява, че наличието на РДС е независим рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия на заболяването. (18) За разлика от него Маринов не установява статистически значима разлика по отношение на наличието на РН нито между децата, които са развили РН и които не са развили РН, нито между спонтанно регресиралите и лекувани деца.

Открихме няколко проучвания в чуждоезиковата литература, които докладват за повишен риск от развитие на РН при деца с РДС. Lin et al. осъществяват мащабно ретроспективно проучване в Тайван, включващо деца, родени преди 37 г.с., за периода 2000 г. – 2009 г., и установяват, че РДС е важен рисков фактор, асоцииран с РН. (79) Akkoçun et al. също считат РДС за независим рисков фактор за развитие на РН, но не и за прогресия до стадий 3. (48) По-ранно проучване в Швеция, включващо 202 деца, установява двукратно повишен риск от развитие на РН за децата с РДС. (80) Reyes et al. също докладват за асоциация между РДС и развитието на РН. (81)

Изследвахме и случаите, при които бяха налице данни за неонатална пневмония. Това състояние е потенциално животозастрашаващо. (9)

Не открихме статистически значим резултат по отношение на този фактор и развитието и прогресията на РН.

В своя дисертационен труд Младенов установява статистически значима разлика между децата с РН и тези без признаци на заболяване по отношение на неонаталната пневмония, но не и при съпоставката между спонтанно регресирали и лекувани случаи. (18)

В чуждестранната литература съществуват публикации, че неонаталната пневмония не е самостоятелен рисков фактор за РН (в потвърждение на нашите резултати) (69), както и такива, които са на противоположното становище. (82), (83)

Считаме, че развитието на неонатална пневмония трябва да се разглежда комплексно, заедно с другите белодробни заболявания, свързани с недоносеността.

Съвременният подход към недоносените деца се състои в комплекс от мерки, включващи антенатална КС терапия, приложение на екзогенен сърфактант след раждането и усъвършенствани техники на кислородна суплементация, като тяхната цел е да се избегнат случаи на белодробни усложнения, наблюдавани преди десетилетия при такива деца. Въпреки това кислородотерапията продължава да влияе върху нормалното развитие на белия дроб и в някои случаи причинява патология, известна като бронхопулмонална дисплазия. Касае се за хронично белодробно заболяване, което се характеризира с ремоделиране и уголемяване на алвеолите, както и с нарушения в микросъдовата циркулация на незрелите бели дробове на недоносеното дете. (84) Основният рисков фактор за развитието му е пролонгираната механична вентилация (повече от 28 дни). (56)

Нашите резултати не доказаха статистически значимост на фактора БПД по отношение развитието и прогресията на РН, което потвърждава установеното и от други автори. (47) Въпреки това в достъпната ни научна литература се откриват публикации, които определят БПД като рисков фактор за развитието на РН. (36), (18), (49), (1), (85)

#### **5.2.8 Приложение на екзогенен сърфактант**

Съществува становище, че употребата на екзогенен сърфактант се асоциира с повишен риск от развитие на РН, като вероятният механизъм се свързва с повишеното парциално налягане на кислорода и възможната хипероксемия след приема на сърфактант. (86) Анализирайки нашите данни, установихме значимост на този фактор по отношение развитието и прогресията на РН, но този фактор отпадна като независим в нашия регресионен модел.

Други български автори установяват, че приложението на екзогенен сърфактант е рисков фактор за развитието на РН, но не и за прогресия на вече настъпилото заболяване до стадии, налагащи лечение. (17), (18)

Подкрепяме мнението на други автори (87), (18) че приложението на сърфактант сред недоносените деца не може да се разглежда изолирано, тъй като е свързано с незрялостта на дихателната система и нуждата от кислородотерапия.

### **5.2.9 Хипербилирубинемия и фототерапия**

Неконюгираният билирубин е продукт на разпада на хемоглобина. Тъй като при децата, родени преждевременно, е възможно по-протрахирано и тежко протичане на хипербилирубинемията, изследвахме влиянието на този фактор върху РН.

Анализирайки нашите данни, не установихме статистически значима връзка между факторите хипербилирубинемия и приложението на фототерапия и развитието и прогресията на РН. Нашите резултати са в съответствие с такива от други български автори. (17), (18)

В достъпната ни чуждоезикова литература също открихме проучвания, които отричат връзката между хипербилирубинемията и развитето на РН. (47), (54)

Съществува становище, според което билирубинът има протективна роля за развитието на РН поради физиологичното си антиоксидантно действие. (52), (53), (88)

### **5.2.10 Рискови фактори от страна на ЦНС**

Интравентрикуларният кръвоизлив (ИВК) е важно усложнение на недоносеността, което в нередки случаи се асоциира с негативно влияние върху нервно-психичното развитие на детето. (56)

Честотата на ИВК е около 10 – 20% при недоносени, родени преди 30 г.с., като се наблюдава увеличение до 35 – 45% сред деца с ТР < 750 гр. (89)

Нашите резултати показаха, че ИВК III ст. е независим рисков фактор, както за развитие на РН, така и за прогресията на заболяването до стадии, налагащи лечение. От еднофакторния анализ на резултатите от изследванията установихме и значимост на ИВК I ст. по отношение развитието на РН, но той отпадна при регресионния модел.

В достъпната ни българска литература открихме подобни резултати при Младенов (18), който установява, че ИВК III ст. е независим рисков фактор за

развитие на РН, докато ИВК II ст. е независим рисков фактор за прогресия на вече развито заболяване до стадии, налагащи лечение. От друга страна, Маринов не установява значима разлика по отношение на ИВК между изследваните групи. (17) Цветкова и кол. също доказват ролята на ИВК като рисков фактор за РН. (15)

Съществуват чуждестранни публикации, които определят наличието на ИВК като рисков фактор за РН. (1), (54) Chang et al. докладват, че ИВК е значим фактор, както за развитие на РН, така и за прогресия на заболяването до стадий, налагащ лечение. (1) Yucel et al. (55) и Shah et al. (90) доказват асоциация между ИВК и РН в еднофакторния анализ, но липсва на забележима значимост в множествения регресионен модел.

Около една трета от децата с ИВК развиват постхеморагична хидроцефалия, която се дефинира като дилатация на вентрикула над 97-я персентил за съответната гестационна възраст. (91) Анализирайки нашите данни, не открихме сигнификантна роля на фактора постхеморагична хидроцефалия нито по отношение развитието на заболяването, нито за неговата прогресия. Нашите резултати са в съответствие с установеното и от други автори. (18) От достъпната ни чуждоезикова литература, Halimic et al. отхвърлят ролята на хидроцефалията като фактор, оказващ влияние върху развитието на активна РН. (45) Същото становище подкрепят и Akkawi et al. (52)

При анализа на рисковите фактори за РН сред 162 недоносени деца, Chang et al. установяват, че хидроцефалията се асоциира с повишен риск за РН при еднофакторния анализ, но този фактор отпада като значим в техния многофакторен регресионен модел. (1)

Друго усложнение от страна на ЦНС и пряко свързано с недоносеността, което разгледахме, е състоянието перивентрикуларна левкомалация (ПВЛ). Касае се за хипоксия-индуцирано увреждане на бялото мозъчно вещество на главния мозък. (92) Това състояние е най-честата етиологична причина за кортикално зрително увреждане (КЗУ), чиито неблагоприятният изход, засягащ зрителната функция, вече е известен. (92). В последните години терминът „кортикално зрително увреждане“ се замества от „церебрално зрително увреждане“, тъй като не рядко увредата на бялото мозъчно вещество засяга и субкортикалните структури (напр. radiation optica). (92)

Считаме, че аномалиите на централната нервна система (ИВК, хидроцефалия и перивентрикуларна левкомалация) могат да се разглеждат като рисков фактор за РН и е препоръчително да бъдат взети под внимание от скриниращия офталмолог.

### **5.2.11 Нисък APGAR като рисков фактор за РН**

При еднофакторния анализ на нашите данни установихме, че ниският APGAR при раждане е рисков фактор както за развитие на РН, така и за прогресия на заболяването до стадии, налагащи лечение. При регресионния модел обаче, този показател отпадна като независим рисков фактор.

Alajbegovic-Halimic et al. докладват за по-ниски стойности на APGAR 1-та и 5-та минута при деца, развили активна РН, в сравнение с такива, при които не са открити признаци на заболяването. (45) До подобен извод достигат и Abrishami et al. (53)

Goncalves et al. също докладват за значимост на  $APGAR < 7$  при еднофакторния анализ, но той отпада при множествения регресионен модел. (36)

Въпреки, че APGAR не може да се използва като предиктор за бъдещата морбидност на новороденото, считаме че е препоръчително скриниращия офталмолог да обърне внимание на тези стойности.

### **5.2.12 Интраутеринна хипотрофия (ИУХ)**

Интраутеринната хипотрофия се дефинира като нарушение в растежа на плода над 2 стандартни отклонения под 10-я персентил за съответната ГВ. В чуждестранната литература тези деца се определят като „малки за гестационната си възраст“ (Small for gestational age- SGA). (93)

При анализа на нашите данни не успяхме да докажем значима асоциация между ИУХ и развитието и прогресията на РН.

В достъпната ни литература открихме противоречиви становища относно ролята на ИУХ като рисков фактор за РН. Thakre et al. докладват за по-висока честота на РН сред деца с ИУХ, в сравнение с такива с нормално фетално развитие, без да откриват разлика в останалите рискови фактори и тежестта на протичане на ретинопатията. (94) Мащабен мета-анализ на Razak et al. от 2019 г. установява, че недоносените деца с ИУХ са в по-голям риск от развитие на тежка, изискваща лечение РН, в сравнение с тези с нормални антропометрични показатели според ГВ. (93) Анализ на Filho et al. сред кохорта от 345 недоносени деца, отхвърля ИУХ като забележим рисков фактор за РН и не открива съществени разлики в рисковите фактори между децата с ИУХ и тези, които не са диагностицирани с това състояние. (95) От друга страна, съществуват данни, че децата с ИУХ са с по-нисък риск от развитие на РН. (96)

## **5.3 Анализ на рисковите фактори от страна на майката за прогресия и развитие на РН**

### **5.3.1 Асистираните репродуктивни технологии (АРТ)**

Асистираната репродукция се асоциира с повишена честота на преждевременните раждания и многоплодни бременности, които често водят до раждане на по-малки и по-незрели деца. (97) Това повдига въпроса дали АРТ, и в частност ин витро фертилизацията (IVF) може да се разглежда като самостоятелен рисков фактор за РН.

Анализирайки нашите данни, открихме значима асоциация между фактора IVF и развитието на РН, но не и за прогресия на вече развитото заболяване. Нашите резултати подкрепят установеното от други български и чуждестранни автори, въпреки че ролята на асистираните репродуктивни технологии за развитието на РН все още е обект на дебати. (97) (98)

Считаме, че данните, събрани и анализирани от нас, не са достатъчни за да заключим категорично, че IVF е рисков фактор за РН, но е доказано и прието, че е рисков фактор за преждевременно раждане, (58), (99) и като такъв заслужава внимание от скриниращите офталмолози.

### **5.3.2 Механизъм на раждане**

Анализирайки нашите резултати, не установихме значимост по отношение механизма на раждане (чрез Цезарово сечение или вагинално раждане) и развитието и прогресията на РН. Нашите резултати потвърждават доказаното от други български (17) и чуждестранни автори. (49), (53), (100), (101)

В достъпната литература съществуват дебати относно потенциалната роля на механизма на раждане като рисков фактор за РН, както и за това кой начин на родоразрешение се асоциира с повишен риск от РН.

Някои автори сочат като такъв раждането по нормален механизъм (*per vias naturalis*). (18) Manzoni et al. изследват 174 деца с екстремно ниско тегло при раждането (< 1000 гр.) и установяват, че вагиналното раждане е независим рисков фактор за развитие на прагова РН. Авторите обясняват своя резултат с механизма и динамиката на раждането по нормален механизъм, който потенциално може да има неблагоприятно влияние върху церебралните съдове, водейки до исхемия и/или оксидативен стрес, чиято роля в патогенезата на РН се счита за доказана. Освен това, преминаването през родовите пътища крие по-голям риск за инфекции на новороденото (например от причинители като



*Ureaplasma urealyticum*, *Candida* spp.), които сами по себе си са потенциален рисков фактор за РН. (102)

Считаме, че липсата на категорични данни, касаещи разглеждания рисков фактор (механизъм на раждане), се дължи на разнообразните коморбидности от страна на майката и плода, които се асоциират с преждевременното раждане и конкретната ситуация във всеки отделен случай, изискваща съответното родоразрешение.

### **5.3.3 Възраст на майката**

Съществуват дебати относно влиянието възрастта на майката върху развитието и прогресията на РН. Известно е, че майчина възраст под 20 години и над 40 години се считат за рискови фактори за преждевременното раждане. (103)

За нас представляваше интерес да проучим влиянието на майчината възраст върху развитието и прогресията на РН, но не успяхме да установим статистическа значимост на този фактор по отношение на РН.

От достъпната ни чуждоезикова литература открихме публикации, които подкрепят нашите резултати. (49), (104)

Според някои автори по-голямата майчина възраст корелира с увеличение риска за РН, (105), докато според други е налице обратната зависимост. (106)

### **5.3.4 Хипертонични състояния по време на бременността**

Хипертоничните състояния по време на бременността включват широк спектър от нарушения, които общо се характеризират като артериално кръвно налягане над 140/90 mmHg, при наличието или отсъствието на едем и протеинурия. (107) Тези нарушения се класифицират като хронична хипертония, гестационна хипертония, преекламписия, еклампсия или неуточнена хипертония. (108) Изброените състояния се асоциират с увеличена майчина и перинатална морбидност и смъртност, но също така се обсъжда и възможната им протективна роля по отношение заболяването РН. (56)

Анализирайки нашите данни не успяхме да установим значима асоциация между фактора „хипертонични състояния по време на бременността“ и РН.

Подобни резултати са установени от други български (17), (18) и чуждестранни автори. (49), (51), (109)

Два метанализа на Chan et al. (110) и на Zhu et al. (107) не успяват да демонстрират значима асоциация между РН и хипертоничните състояния по време на бременността.

### **5.3.5 Отлепване на плацентата**

Отлепването на плацентата е сериозно акушерско усложнение, което застрашава живота на майката и на детето. Свързано е с каскада патофизиологични механизми, чиито краен резултат е отделянето на плацентата от маточната стена преди раждане. Бременностите, усложнени по този начин, се характеризират с повишена честота на преждевременно раждане, ниско тегло при раждане и увеличена перинатална смъртност. (111)

Съществуват малко данни за разработки, изследващи потенциалната връзка между фактора „отлепване на плацентата“ и РН. Анализирайки нашите резултати, не успяхме да открием забележима роля на този фактор по отношение развитието и прогресията на РН.

Нашите резултати са потвърждение и на тези от други български автори. (17), (18)

От достъпната ни чуждестранна литература, открихме публикации, които потвърждават нашите данни. (112), (113)

### **5.3.6 Преждевременно пукване на околоплодния мехур (ППОМ)**

Преждевременното пукване на околоплодния мехур се дефинира като спонтанна руптура на мехура, настъпила преди 37 г.с. Среща се сред около 3% от бременностите, като се счита, че това състояние е отговорно за около 1/3 от всички преждевременни раждания. ППОМ се асоциира със значителна перинатална смъртност и морбидност, като основните причини за нея са свързани с краткия период между руптурата и раждането, увеличения риск от инфекции и компресията на пъпната връв като резултат от редуцирането на околоплодната течност. Развитието на амнионит и клинично отлепване на плацентата са често асоциирани с ППОМ, а от страна на плода описвани усложнения са ИВК, некротизиращ ентероколит и сепсис. (114)

Анализирайки този фактор, не успяхме да открием статистически значима връзка по отношение развитието и прогресията на РН. Подобни резултати са установени от други български (17), (18) и чуждестранни автори. (49)

Lee et al. установяват, че децата, родени след ППОМ са в по-малък риск от развитие на плюс-болест и прагово заболяване. (115) До подобен извод достигат и Lynch et al., а възможното обяснение според авторите се крие в терапевтичните намеси в случаите с ППОМ (кортикостероидна терапия, широкоспектрни антибиотици, интензивно медицински наблюдение), които

вероятно потискат инфламаторните процеси в незрялата ретина и по този начин оказват инхибиторен ефект по отношение развитието на РН. (116)

### **5.3.7 Серклаж на маточната шийка**

Цервикалната недостатъчност е клинична диагноза, характеризирана от рецидивираща, безболкова дилатация и скъсяване на маточната шийка. Въведена през 50-те години на 20-век, серклажът на маточната шийка е акушерска процедура, целяща компенсиране на това състояние и намаляване риска от преждевременно раждане. (117)

Данните за влиянието на хирургичните намеси върху маточната шийка върху РН са оскъдни, но въпреки това открихме няколко на брой публикации, които изследват влиянието на този фактор.

Анализирайки нашите данни не открихме статистически значима разлика по отношение на фактора „серклаж на маточната шийка“ за развитието и прогресията на РН. Тези резултати се потвърждават и от други български (17), (18) и чуждестранни автори. (53)

### **5.3.8. Майчино-фетални и интраамниотични инфекции**

Ролята на майчиния и фетален възпалителен отговор за развитието на РН са обект на повишен интерес от страна на изследователите през последните години. Предложен е моделът за „пренаталната фаза“ на РН, според който системният възпалителен отговор има отношение към развитието на заболяването по два основни механизма. Първият е индиректен и касае ролята му на фактор за индуциране на преждевременно раждане и всички неблагоприятни последствия за детето, свързани с него. Вторият е директен и изследва влиянието на възпалителния отговор върху ангиогенезата. (118) Счита се, че майчино-феталната инфекция индуцира производството на проинфламаторни цитокини като интерлевкини (IL-1, IL-6, IL-8) и тумор-некротичен фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (119) Възпалителните медиатори чрез феталното кръвообращение достигат неонаталните ретинални и хороидални съдове и предизвикват локален възпалителен отговор, индуцирайки фаза 1 от РН, а постнаталната хипероксия се явява потенциращ, а не инициращ фактор на РН. (118) Съществуват данни, че системният възпалителен отговор се асоциира с понижени нива на инсулиноподобен растежен фактор-1, което от своя страна също увеличава риска от развитие на РН.

Разгледахме и случаите, в които е поставена диагнозата интраамниотична инфекция (хориоамнионит). Анализирайки нашите данни, не установихме

значимост по отношение МФИ и развитието и прогресията на РН. До подобрен резултат стигнахме и по отношение на ИАИ.

Нашите резултати са в подкрепа на установеното от други автори. Маринов не открива разлика между децата, развили/неразвили признаци на РН, както и между спонтанно регресирали/прогресирали пациенти (група ПА и група ПВ) по отношение наличието на майчини инфекции. (17)

Мета-анализ на Mitra et al., обхващащ 27 проучвания и 10 590 недоносени деца, открива значително по-висок риск за развитие на РН сред децата, изложени на интраамниотични инфекции (хориоамнионит), включително и за тежка РН ( $\geq 3$  стадий). Но след по-нататъшен анализ, използвайки само тези проучвания, в които данните са коригирани спрямо гестационната възраст (8 на брой), авторите не откриват значима асоциация между наличието на хориоамнионит и развитието на РН. (120) Ahn et al. също докладват за връзка между интраамниотичните инфекции и РН и агресивна РН. (121)

По-нов разширен метанализ на Villamor -Martinez et al., обхващащ 50 проучвания и 38956 деца потвърждава резултатите на Mitra et al. Заключение е, че интраамниотичните инфекции се асоциират с повишен риск за развитие на РН, но част от ефектите върху патогенезата на РН може би са медиирани от ролята му като етиологичен фактор за преждевременното раждане и оттам за всички последствия, свързани с него. (122)

Считаме, че наличието на перинатално възпаление трябва да се интерпретира с повишено внимание от скриниращите офталмолози.

### **5.3.9 Гестационен диабет**

Счита се, че гестационният диабет може да окаже влияние върху развитието и хода на РН поради увеличените ретинални нива на VEGF като следствие от хипергликемията. (56)

Анализирайки нашите данни не успяхме да установим статистически значим резултат по отношение на фактора „гестационен диабет“ за развитието и прогресията на РН.

Нашите резултати са в подкрепа на български (17) и чуждестранни автори (47), (49), (1), (51), (69).

Ретроспективно проучване в Турция сред деца с ТР  $\geq 1500$  гр. сравнява данните от 78 недоносени деца, родени от майки с диабет, с 258 деца-контроли и съобщава за 6.3 пъти повишен риск от развитие на тип 1 РН сред децата на

майки-диабетички. (123) Opara et al. също съобщават, че майчиният диабет повишава риска от тежка РН 3.5 пъти. (124)

Считаме, че майчиният диабет е фактор, който е препоръчително да бъде взет под внимание от скриниращия офталмолог.

### **5.3.10 Антенатална КС профилактика**

Аntenаталната КС профилактика е препоръчителна за всички жени с риск от преждевременно раждане м/у 24 и 34 г.с. Съществуват доказателства за ползите от антенаталната КС профилактика за редуциране на неонаталната морбидност и смъртност, включително РДС, ИВК, некротизиращ ентероколит и др. Връзката между този фактор и РН все още е обект на дебати. (11)

Анализирайки нашите резултати не успяхме да установим значима зависимост между РН и фактора „антенатална КС профилактика“.

Мета-анализ на Yim et al., обхващащ 434 проучвания и 20 731 недоносени, съобщава за понижен риск от развитие и прогресия на РН след приложена антенатална кортикостероидна профилактика. (11) Едно от възможните обяснения на тези резултати се крие именно в теорията за възпалителната генеза на РН, на която се спряхме по-горе. Възможно е мощният противовъзпалителен ефект на КС медикаменти да оказва благоприятен ефект, потискайки част от патологичните механизми, асоциирани с РН.

### **5.4 Ранен посттерапевтичен ефект след интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти.**

В нашето проучване монотерапия с anti-VEGF медикамент беше приложена при 19 деца (общо 36 очи). При 5 деца (10 очи) беше проведено лечение, което съчетаваше интравитреалното приложение на anti-VEGF медикаменти с аблативна терапия (8 очи бяха обработени с лазертерапия и 2 очи – с криотерапия).

При две от лекуваните деца (4 очи) процесът прогресира до стадий 4b и те бяха 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, беше наблюдаван регрес на офталмоскопичната находка.

От достъпната ни българска литература, Младенов съобщава за добър ранен структурен резултат след интравитреално приложение на Bevacizumab (Avastin) сред 12 деца (24 очи).

Монотерапията с anti-VEGF медикаменти е елегантна, специфична и не е свързана с деструкция. Избягва се предносементната исхемия на ириса и лещата. Позволява съхраняване на зрителното поле, особено в зона 1. Процедурата е кратка, няма нужда от специална апаратура, може да се извършва под топикална анестезия, без необходимост от седация и обща анестезия. Лечението с anti-VEGF медикаменти е свързано с по-ниска степен на рефракционни аномалии (миопия и астигматизъм) в сравнение с лазертерапията. (125), (126) От друга страна, тази модалност на лечение се свързва и с някои въпросителни. Една от тях е продължителността на терапевтичния ефект и възможността за поява на рецидив на РН. Употребата на bevacizumab е свързана с по-висока честота на рецидив на РН в сравнение със аблативната лазертерапия. (127) В BEAT-ROP проучването е наблюдавана реактивация на РН средно 19,2 седмици след IVB, в сравнение с 6,4 седмици след лазертерапия в зона 1. (128) В последващ доклад на Mintz- Hittner et al. е установен рецидив на РН в 7,2% от лекуваните очи (средно 16,2 седмици след лечение, 51,2 седмици постконцептуална възраст). (129) Налице са публикации, които съобщават за късна реактивация на РН до 3 години след приложеното лечение. (130), (131) Тези резултати водят до заключението, че е необходимо пролонгирано проследяване на децата, лекувани с anti-VEGF медикаменти. Освен това anti-VEGF терапията неминуемо се свързва и с някои усложнения – както локални, така и системни. Локалните усложнения са свързани с рисковете на интравитреалните инжекции – ендофталмит, ретинален кръвоизлив, катаракта и отлепване на ретината. (132), (133)

Относно нежеланите системни ефекти, съществуват опасения за негативни последици върху нервнопсихичното развитие на деца, лекувани с anti-VEGF медикаменти. Ретроспективно проучване, проведено в Канада, отбелязва повишена честота на моторни дефекти на 18 месечна възраст при деца, лекувани с интравитреално приложен Bevacizumab за РН. Авторите посочват трикратно повишаване на риска при децата с за нарушения в нервнопсихичното развитие, в сравнение с тези, лекувани с лазертерапия. (134) От друга страна, проучване на Lien et al. не установява разлика в нервнопсихичното развитие между децата, лекувани с лазертерапия и тези – с anti-VEGF медикаменти. Авторите обаче установяват увеличена честота на психомоторни нарушения, при деца, лекувани комбинирано с bevacizumab и лазертерапия. Едно от възможните обяснения е увредената кръвно-ретинна бариера от лазерното лечение, което допринася за по-високите нива на anti-VEGF в системното кръвообращение. (135) Метаанализ на 13 проучвания установява значително увеличен риск от умерено когнитивно увреждане при

недоносени деца с тежка РН, лекувани с bevacizumab, в сравнение с деца, лекувани с лазертерапия или криотерапия. (136) Друг мета-анализ, публикуван почти едновременно с горния, не открива връзка между лечението с bevacizumab и нарушения в нервно-психичното развитие. (137) Тук е мястото да отбележим, че връзката между тежка РН и нарушения в психомоторното развитие вече е известна. (138) По презумпция, децата с ретинопатия тип 1 и агресивна РН са по-малки, по-незрели и рискът от системни усложнения като следствие от недоносеността е по-голям. Противоречивите становища в литературата показват, че към настоящия момент е изключително трудно да се постави разграничителна линия между тези усложнения и страничните ефекти от проведеното лечение за РН.

### **5.5 Създаване на уеб-базиран информационен портал, посветен на очната патология при недоносеното дете**

Основната цел, която си поставихме, е да подобрим информираността на родители и медицински специалисти на национално ниво, резюмирайки фактите и представяйки ги в адаптиран вид, подходящ за масовата аудитория. Считаме, че наличието на такъв сайт е необходимост, предвид ограниченото време, с което разполагат специалистите-офталмолози 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. Създаването на дигитален информационен портал на български език е съвременно решение, с което целим видимост и лесен достъп до систематизирана информация на цялата територия на страната, а не само в големите университетски центрове. Този вариант също така е изключително удобен и за специалистите, които го развиваме и поддържаме, тъй като позволява лесно управление на информацията, нейното допълване и разширяване. Вярваме, че информационният портал ще улесни родителите и всички специалисти, ангажирани с грижата за недоносените деца. В уебсайта включихме данни, касаещи епидемиологията, патогенезата, диагностиката и съвременните терапевтични възможности за лечение на РН.

Считаме, че популяризирането на този портал би позволило включването и на други медицински специалисти, посветили кариерата си на недоносените деца, което са надяваме да улесни целият процес на продължаваща грижа и рехабилитация на най-малките и уязвими наши пациенти.

## 6. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 6.1 Изводи:

6.1.1 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%.

6.1.2 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%).

6.1.3 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%.

6.1.4 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.

6.1.5 Ниското тегло при раждане и ИВК III степен са сигнификантни и независими рискови фактори за прогресия на заболяването.

6.1.6 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.

6.1.7 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

6.1.8 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.

6.1.9 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.

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

## **6.2 Заключение:**

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.

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

## 7. ПРИНОСИ

### 7.1 Приноси с познавателен характер

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

7.1.2 Актуализирани са съвременните тенденции, касаещи диагностиката, лечението и проследяването на децата с РН;

### 7.2 Приноси с научно-приложен характер

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

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

7.2.3 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;

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

7.2.5 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.

### 7.3 Приноси с потвърдителен характер

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

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

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

## 8. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

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

Научни съобщения:

1. Илиева А, Манолова Я., Манолова Т. Детска слепота в училище за деца с нарушено зрение в гр.Варна, Електронен постер XV конгрес на Българското дружество по офталмология “Светлината има значение”, проведена на 28.09-01.10.2023 г., Албена

## **Резюме на дисертационен труд**

### **Въведение**

Опазването на детското очно здраве е задача, която крие много предизвикателства. Едно от тях е заболяването, наречено ретинопатия на недоносеното (РН) – мултифакторно вазопротрофично заболяване, което е резултат от абнормни процеси, протичащи в незрялата ретина. Ретинопатията на недоносеното е заболяване, което се документира през първата половина на 20-ти век, когато се поставят основите на съвременните неонатологични грижи. През последните десетилетия науката и технологиите бележат бърз прогрес, който повлиява методите за диагностика и лечение на това заболяване. Въпреки това, РН продължава да бъде водеща причина за предотвратима детска слепота в световен мащаб, а причините за това са комплексни: тенденция към увеличена честотата на преждевременните раждания, увеличена преживяемост на екстремно недоносени деца, разлики в стандартите за неонатална грижа в различните държави, както и различно ниво на функциониране на скрининговите програми.

### **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.

### **Материали и методи**

Клиничният материал включва недоносените деца, преминали скрининг за РН през СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – Варна и проследени в УСБОБАЛ-Варна за периода м. януари 2017г. до – м. декември 2020г. общо недоносени 124 деца. Критериите за включване в проучването бяха съгласувани със стандарта, приет на Националната работна среща за скрининг и лечение на РН в България през 2009г.: Системният ход на проучването включваше: 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 миопия; поставяне топиална 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 бяха включени 145 деца. Събраха се 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**

За изследвания период признаци на РН бяха 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) показаха признаци на спонтанен регрес на заболяването. Съпоставихме нашите резултати 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 нашата. Въпреки установената висока честота на диагностицираните случаи на РН в нашето проучване, повечето от тях са с лека форма на заболяването, при които се наблюдава спонтанна обратна регресия. Едно от възможните обяснения е, че средното ТР и 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 нашето проучване 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 доведе до оцеляването на много повече високорискови деца, увеличавайки шанса за развитие на РН. Нашите резултати потвърждават тази глобална тенденция.

В световната литературата се откриват стотици, ако не и хиляди проучвания, изследващи ролята на потенциалните рискови фактори върху развитието и хода на РН. В българската литература тези данни са оскъдни, поради което изследвахме 22 потенциални рискови фактори от страна на плода, както и 11 фактора от страна на майката. Двата най-важни и широко обсъждани рискови фактори в литературата безспорно са ниското ТР и малката ГВ на недоносените деца, като те са основните критерии, на които се базира всяка скринингова програма за РН. От еднофакторния анализ установихме сигнификантна роля следните рискови фактори: ниско ТР, малка ГВ, пролонгирана механична вентилация, хиалинно-мембранна болест и респираторен дистрес синдром, анемия, повече от 2 хемотрансфузии, прием на екзогенен сърфактант,

интравентрикуларен кръвоизлив ст. I и III, нисък APGAR. По отношение на факторите пол, многоплодна бременност, персистиращ артериален канал, некротизиращ ентероколит, неонатална пневмония, хипербилирубинемия, фототерапия, бронхопулмонална дисплазия, интраутеринна хипотрофия, постхеморагична хидроцефалия и перивентрикуларна левкомалация не установихме забележима роля нито по отношение развитието на РН, нито по отношение прогресията на заболяването. Приложеният многофакторен анализ потвърди ролята на ниското ТР, пролонгирана апаратна вентилация, неонатална анемия и ИВК III стадий като независим фактор за развитие на РН, а на ниското тегло при раждане и ИВК III стадий като независим фактор за прогресията на заболяването.

По отношение на майчините рискови фактори установихме значима асоциация между фактора ин витро фертилизация и развитието на РН, но не и за прогресия на вече развитото заболяване. Асистираната репродукция се асоциира с повишена честота на преждевременните раждания и многоплодни бременности, които често водят до 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 – не установихме значима връзка за развитие и прогресията на РН.

Тези данни не противоречат на установените до този момент резултати от изследователи у нас и в чужбина. Считаме, че е силно препоръчително скриниращите офталмолози да се запознават с коморбидностите на недоносените деца и прилаганото лечение, което отново подчертава необходимостта от мултидисциплинарен подход към това заболяване.

Изследвахме ранния посттерапевтичен ефект на anti-VEGF медикаментите, използвани за лечение на РН. Установихме добра ефективност на приложеното лечение, постигайки регрес на офталмологична находка при над 80% от децата. Монотерапията с anti-VEGF медикаменти е елегантна, специфична и не е свързана с деструкция. От друга страна, тази модалност на лечение се свързва и с някои въпросителни. Сред тях са продължителността на терапевтичния ефект, възможността за поява на рецидив на РН, неясния ефект на anti-VEGF медикаментите върху нервнопсихичното развитие, риск от локални усложнения (ендофталмит, катаракта, отлепване на ретината).

Потърсихме мястото на РН като причина за тежко зрително увреждане и слепота сред учениците в СУННЗ „Проф. д-р Иван Шишманов“ гр. Варна. Установихме, че водеща причина за зрително увреждане сред тях са заболяванията на заден очен сегмент, като на водещо място е атрофията на зрителния нерв, а на второ – РН. Ретинопатията на недоносеното продължава да бъде важна причина за слепота сред учениците, посещаващи училища за деца с нарушено зрение, както в България, така и в други държави.

Поставихме си за задача да подобрим информираността на родители и медицински специалисти на национално ниво, резюмирайки фактите и представяйки ги в адаптиран вид, подходящ за масовата аудитория. Изпълнихме тази задача, чрез разработването на уеб-базиран информационен портал с адрес: [www.rop-info.com](http://www.rop-info.com). Считаме, че 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.

### **Заключение:**

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.

Изказвам своите благодарности на:

**Доц. д-р Яна Манолова**, която е мой научен ръководител и пръв учител още от студентската скамейка, за запалената искра и за подкрепата при оформянето на този дисертационен труд.

**Проф. д-р Христина Групчева** за проявеното доверие, огромното търпение и вяра, предоставените възможности, за честта да се обучавам и развивам под нейното ръководство.

**Проф. д-р Емил Ковачев** и екипа на отделение Неонатология към СБАГАЛ „Проф.д-р Д. Стаматов“ гр. Варна ЕООД, без които това проучване не би било възможно.

**Г-жа Жулиета Петкова**, директор на СУУНЗ „Проф д-р Иван Шишманов“ за съдействието и предоставената информация.

На цялото ми семейство, съпруга ми и дъщеря ми – за безкрайната любов, която ме вдъхновява всеки ден.

БЛАГОДАРЯ!