

**ПЕТРАЧКОВА
МАРИНА СЕРГЕЕВНА**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПОРОГОВЫХ СТАДИЙ
РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ В МЕДИЦИНСКИХ
УЧРЕЖДЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ ОКАЗАНИЯ
НЕОНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Сайдашева Эльвира Ирековна

Официальные оппоненты:

Бржеский Владимир Всеволодович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России

Володин Павел Львович – доктор медицинских наук, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится « » 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.042.01 при ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (105 062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19)

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.helmholtzeyeinstitute.ru и в научной библиотеке ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (105 062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19)

Автореферат разослан «_» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Филатова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инвалиды по зрению с детства в Российской Федерации (РФ) составляют 20,7% общего числа инвалидов по зрению, при этом ретинопатия недоношенных (РН) занимает второе место в нозологической структуре причин детской слепоты и слабовидения (Катаргина Л.А., 2015; Нероев В.В., 2017). Переход в 2012 г. здравоохранения РФ на международные критерии живорождения (масса тела ребенка при рождении (МТ) от 500 г и гестационный возраст (ГВ) от 22 недель), рекомендованные ВОЗ, совершенствование перинатальных технологий, разработки и внедрения в неонатальную практику современных протоколов реанимации и интенсивной терапии новорожденных позволили снизить смертность младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении с 90 до 50% (Байбарина Е.Н., 2012; Катаргина и др., 2013; Степанова Е.А., 2013; Коротких С.А., 2016). В тоже время, данная категория детей является группой высокого риска не только по частоте, но и тяжести проявления РН (Сайдашева Э.И., 2015; Володин П.Л., 2016; Шабалов Н.П., 2016). Разброс показателя заболеваемости РН от наименьшему к большему по регионам составляет почти 1:90, то есть от 2,0 в Рязанской области до 176,3 в республике Якутия (Саха), что требует дальнейшего изучения факторов риска развития заболевания и разработки мер профилактики (Катаргина Л.А., 2014; Сахарова Е.С., 2016).

Отечественными и зарубежными учеными установлено, что РН возникает вследствие воздействия на организм недоношенного младенца множества тесно связанных друг с другом факторов риска в пери- и неонатальном периодах (Бржеский В.В. 2013; Дискаленко О.В., 2013; Асташева И.Б., 2015; Сайдашева Э.И., 2015; Ludwig С.А., 2017; Shulman J.P. et al., 2017). Следовательно, не всегда возможно определить конкретную причину прогрессирования заболевания до пороговых стадий (Anaya-Alaminos R., 2014; Vinenbaum G., 2012). Лишь единичные работы зарубежных авторов посвящены изучению комплексного влияния риска прогрессирования активной РН до пороговых стадий у детей группы риска в зависимости от условий выхаживания в первые 14 дней жизни (Wu С., 2012; Bas А.У., 2018; Sabri К., 2018). Кроме ГВ как объективного фактора риска,

способствующего развитию тяжелых пороговых стадий заболевания определено еще порядка 50 факторов риска, прямо или косвенно оказывающих влияние на неблагоприятное течение заболевания, но при этом ряд из них остается дискуссионным. Зарубежными и отечественными учеными активно изучается вопрос снижения неблагоприятного воздействия внешних факторов на организм новорожденного в процессе транспортировки в медицинское учреждение более высокого уровня (барометрическое давление, яркий свет, звук, вибрация, температура и др.) (Александрович Ю.С., 2015; Морозова Н.Я., 2017; Funk D.L. et al., 2012; Jani P. et al., 2014; Kong X.Y. et al., 2014; Painter S.L., 2015; Whyte H.E., 2015). Существует мнение, что совместный материнский и неонатальный транспорт значительно сокращает младенческую смертность, что свидетельствует о необходимости широкого использования именно данной модели транспортировки (Галина Т.В., 2014; Александрович Ю.С., 2017). В этом случае мама не разлучается с ребенком и сохраняет возможность естественного вскармливания. Многочисленные современные исследования свидетельствуют о том, что от качества питания недоношенных новорожденных в первые недели жизни существенно зависит характер их последующего развития (Рюмина И.И., 2017; Narogan M., 2016). Детальное же изучение влияния условий выхаживания недоношенного ребенка в первые 14 суток жизни на возникновение, развитие и прогрессирование РН до пороговых стадий ранее не проводилось.

Таким образом, прогнозирование развития тяжелых стадий заболевания для оптимизации лечебно-диагностического процесса при активной РН у детей в медицинских учреждениях с различным уровнем оказания неонатальной помощи представляет актуальную задачу офтальмологии и неонатологии. Решение обозначенной задачи позволит существенно снизить уровень детской инвалидности по зрению вследствие РН посредством своевременно организованного и в полном объеме выполненного лазерного хирургического лечения пороговых стадий заболевания.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время вопрос влияния условий выхаживания недоношенного новорожденного в первые 14 дней

жизни на возникновение РН и ее прогрессирования до тяжелых стадий недостаточно изучен. Прогнозирование развития пороговых стадий заболевания, требующих проведения неотложного лазерного хирургического лечения, с целью оптимизации лечебно-диагностического процесса у недоношенных новорожденных в медицинских учреждениях с различным уровнем оказания неонатальной помощи представляет актуальную задачу офтальмологии и неонатологии. Решение обозначенной задачи позволит существенно снизить уровень детской слепоты и слабовидения вследствие РН и, в целом, повысить качество жизни глубоко недоношенных детей и их семей.

Цель исследования: повышение эффективности профилактики и лазерного лечения пороговых стадий активной ретинопатии недоношенных у детей группы риска в зависимости от уровня оказания неонатальной помощи.

Задачи

1. Провести ретроспективный сравнительный анализ частоты и тяжести проявления ретинопатии недоношенных в медицинских учреждениях различного уровня (II-III) оказания неонатальной помощи за период 2012-2016 гг.
2. Изучить пери- и неонатальные факторы риска развития тяжелых стадий ретинопатии недоношенных в зависимости от условий выхаживания недоношенных новорожденных группы риска (перинатальный центр, детский многопрофильный стационар).
3. Изучить результаты лазерного хирургического лечения пороговых стадий ретинопатии недоношенных и факторы, влияющие на его эффективность.
4. Разработать математическую модель прогнозирования и профилактики развития пороговых стадий заболевания у новорожденных с активной ретинопатией недоношенных.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ проведен сравнительный анализ частоты и тяжести проявления РН за последние пять лет в медицинских учреждениях различного уровня (II-III) оказания неонатальной помощи: детский многопрофильный стационар и перинатальный центр. Определены значимые факторы риска развития тяжелых

форм РН в пери- и неонатальном периодах жизни. Установлен характер связей между соматической отягощенностью недоношенного ребенка, условиями его выхаживания и тяжестью течения заболевания. Изучены результаты лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) при пороговой стадии активной РН и определены факторы, влияющие на ее эффективность в зависимости от условий проведения лечения. Впервые на основе систематизированного учета значимых факторов риска разработана и математически аргументирована прогностическая экспертная модель, позволяющая прогнозировать развитие пороговых стадий РН у недоношенных новорожденных детей с активной РН и определять рациональную тактику взаимодействия неонатолога и офтальмолога.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявлены новые неблагоприятные факторы, связанные с транспортировкой пациентов в медицинские учреждения более высокого уровня, влияние которых в первые две недели жизни способствует быстрому прогрессированию РН до пороговых значений, требующих организации неотложного лазерного хирургического лечения.

Предложены и внедрены в неонатологическую практику меры предосторожности, позволяющие снизить риск прогрессирования РН. Доказаны преимущества рождения, выхаживания и лечения недоношенных новорожденных в условиях перинатального центра не только относительно спасения жизни, но и снижения инвалидизации по зрению по причине РН.

Разработанная математическая модель прогнозирования тяжелого течения РН внедрена в практическую деятельность медицинских учреждений различного уровня организации помощи новорожденным и доказала свою эффективность. Это позволило акцентировать внимание анестезиологов-реаниматологов, неонатологов и офтальмологов на междисциплинарном подходе к лечебно-диагностическому процессу при выхаживании глубоко недоношенных детей, особенно с ЭНМТ при рождении, как группы высокого риска развития РН и повысить ответственность данных специалистов за сохранение зрения и, в целом, качества жизни таких детей.

Методология и методы исследования. Методологическим базисом диссертационного исследования стали современные подходы в естествознании: последовательного, проблемного, системного и интегрированного применения методов научного познания. Работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного исследования с применением клинических, функциональных, лабораторных, инструментальных способов диагностики и лечения и последующего статистического и математического анализов полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота возникновения, тяжесть проявления и эффективность лазерного хирургического лечения активной ретинопатии недоношенных обусловлены влиянием множества факторов риска, связанных как со степенью зрелости и соматической отягощенностью ребенка, так и с условиями его выхаживания в неонатальном периоде.
2. Перинатальный центр как учреждение высокого (III) уровня оказания медицинской помощи является оптимальным для выхаживания глубоко недоношенных детей, что позволяет минимизировать риск их инвалидизации по зрению по причине ретинопатии недоношенных.
3. Разработанная на основе систематизированного учета факторов риска математическая модель прогнозирования прогрессирования активной ретинопатии недоношенных до пороговых стадий характеризуется высокой информативностью и может быть рекомендована к применению в клинической практике медицинских учреждений II уровня неонатальной помощи.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Степень достоверности полученных результатов и выводов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом проанализированных данных, выборкой исследований и количеством обследованных пациентов с использованием адекватных современных методов, а также применения корректных средств статистической и математической обработки полученных данных. Сформулированные в диссертации выводы, положения и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа

достоверно значимых результатов выполненного исследования.

Основные материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, в том числе и международных: научно-практической конференции с международным участием «Ретинопатия недоношенных» (Москва, 2013; 2016), научно-практической конференции в рамках образовательной недели (Самара, 2014), межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Ретинопатия недоношенных» (Барнаул, 2014), X Российском общенациональном офтальмологическом форуме «РООФ – 2017» (Москва, 2017), XVII Всероссийском общеобразовательном форуме «Мать и дитя – 2017» (Москва, 2017), XXIV Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2018), Европейском офтальмологическом конгрессе молодых офтальмологов (ЕМУО) (Краков, 2018), конгрессе Европейской ассоциации детских офтальмологов (EPOS) (Будапешт, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные в диссертационной работе данные включены в учебную программу кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, в частности в программу циклов усовершенствования врачей: «Ретинопатия недоношенных детей: патогенез, диагностика и лечение», «Лазерное лечение ретинопатии недоношенных», «Детская офтальмология».

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику профильных отделений ряда детских лечебно-профилактических учреждений России: ГБУЗ «Архангельская клиническая офтальмологическая больница»; отделение патологии новорожденных детей КГБУЗ «АККПЦ», г. Барнаул; отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург; СГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», г. Тюмень.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 работы – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, проанализированы данные первичной медицинской документации, составлена база данных и проведена статистическая обработка материала. Доля личного участия автора в проведении исследований – 90%, в систематизации, анализе и обобщении материала – 100%, в лазерном хирургическом лечении детей с РН – 80%.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста, состоит из 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования и 2 главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 229 источников, в том числе 108 отечественных и 121 зарубежный; текст содержит 22 таблицы, 22 рисунка, 12 формул, 5 клинических примеров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на клинических базах: ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» и ГБУЗ «ДГКБ №1 им. Н.Н. Ивановой» г. Самары, ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5» и ОГАУЗ ОПЦ г. Томска.

За период 2012-2016 гг. под нашим наблюдением было 4308 недоношенных новорожденных, нуждавшихся в пребывании в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и отделения патологии новорожденных (ОПН); из них 1667 (38,7%) младенцев с 1-го дня жизни находились в медицинском учреждении III уровня оказания неонатальной помощи, 2641 (61,3%) – в медицинском учреждении II уровня оказания неонатальной помощи.

В исследование включено 114 (225 глаз) недоношенных новорожденных с различными стадиями РН. Пациенты разделены на две группы: основная группа – 85 новорожденных (167 глаз) с пороговой стадией заболевания и группа контроля – 29 пациентов (58 глаз) с активной РН, завершившейся самопроизвольным регрессом. В основной группе были определены: группа 1 – 45 детей (87 глаз) находились на

выхаживании в медицинском учреждении III уровня оказания неонатальной помощи; группа 2 – 40 младенцев (80 глаз) – в медицинском учреждении II уровня.

Средний ГВ новорожденных группы 1 составил $26,71 \pm 1,98$, группы 2 – $27,73 \pm 2,35$, контрольной группы – $28,41 \pm 2,21$ недель.

Средняя МТ при рождении: $936,80 \pm 325,72$, $1095,80 \pm 317,89$ и $1169,07 \pm 312,14$ грамм детей в группе 1, в группе 2 и контрольной группе соответственно.

Комплекс методов клинического обследования включал оценку неонатального статуса новорожденного и длительности процессов адаптации ребенка на этапе его нахождения в ОРИТН; вида вскармливания недоношенных младенцев в неонатальном периоде. Всем детям, включенным в исследование, проводили комплексное офтальмологическое исследование в объеме: наружный осмотр, осмотр переднего и заднего отрезков глаза. Биомикроскопию осуществляли с помощью ручной щелевой лампы «Heine HSL» 150 (Германия). Офтальмоскопия выполнялась с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа фирмы «Heine Omega 500» (Германия) с набором диагностических линз 20 и/или 28 дптр и широкоугольной педиатрической ретинальной камеры экспертного класса «RetCam3» и/или «RetCam Shuttle» (Clarity, США). ЛКС проводили на лазерном аппарате фирмы «Алод-01» (Алком-Медика, Россия) с длиной волны 810 нм через налобный бинокулярный офтальмоскоп транспупиллярным методом.

Также изучены анамнестические данные матерей исследуемых новорожденных (79 женщин, так как 6 младенцев родились от многоплодной беременности (данные были доступны в 67 случаях), определенных в группу А и группу Б. Группа А – матери детей группы 1 – 30 женщин, группа Б – матери детей группы 2 – 37 женщин.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета программ SPSS 21 (лицензия № 20130626-3) и «Microsoft Excel 2016» с помощью методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Исследуемые выборки подвергнуты тесту на нормальность распределения. Сравнения групп

выполняли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, межгрупповые сравнения – по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота и тяжесть РН в медицинских учреждениях различного уровня оказания неонатальной помощи

Результаты получены совместно с д.м.н. Сайдашевой Э.И., к.м.н. Горевым В.В., к.м.н. Садовской И.К.

Частота активной РН в медицинских учреждениях различного уровня оказания неонатальной помощи не различалась и составила 17% (449 детей) и 17,5% (292 ребенка), в то же время, пороговые стадии РН в 3 раза чаще диагностированы у новорожденных группы 1 по сравнению с детьми группы 2: 15,4% (45 детей) и 8,9% (40 детей) соответственно. Поскольку условия выхаживания новорожденных в этих группах различались, нами изучены и выявлены значимые факторы риска, способствующие не только возникновению активной РН, но и прогрессированию заболевания до тяжелых форм (Таблица 1).

Таблица 1

Пери- и неонатальные факторы риска, ассоциированные с прогрессированием РН до пороговых стадий

Фактор риска развития РН	Группа 1, n =45		Группа 2, n =40		p
	Абс.	%	Абс.	%	
МТ при рождении:					
ЭНМТ	32	71,1	17	42,5	0,015
ОНМТ	10	22,2	20	50,0	0,014
Наличие межгоспитальной транспортировки в 14 дней жизни	5	11,1	18	45,0	0,001
Вид вскармливания:					
естественное	24	53,3	8	20,0	0,003
искусственное	5	11,1	23	57,5	<0,001
ВЖК:					
1 степень	18	40,0	6	15,0	0,021
2 степень	3	6,7	10	25	0,041
БЛД (средняя и тяжелая степени)	10	22,2	21	52,5	0,008
Анемия:					
легкая степень	14	31,1	23	57,5	0,026
тяжелая степень	22	48,9	3	7,5	<0,001
РДС:					
II стадия	11	24,4	2	5,0	0,029
III стадия	15	33,3	32	80,0	<0,001

Из таблицы видно, что предикторами прогрессирования уже имеющейся РН являются как неонатальные (МТ при рождении; сопутствующие заболевания ребенка: степень внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) головного мозга, бронхолегочная дисплазия (БЛД), тяжелые стадии респираторного дистресс синдрома (РДС), ранняя анемия легкой и тяжелой степеней, так и перинатальные факторы риска, степень влияния которых зависит от особенностей условий выхаживания данной категории детей в первые 14 дней жизни (наличие межгоспитальной транспортировки; вид вскармливания ребенка).

Сравнительный анализ материнских факторов риска показал, что более чем в 50% случаев в обеих группах возраст женщины на момент родов превышал 30 лет. Женщины возрастных категорий 18-25 и 26-30 лет также представлены в равных количествах в обеих группах: в 23% и 16% (32,0; 27,0-35,0) случаях в группе А, и в равном числе случаев (27%) в группе Б (31,0; 27,0-34,0).

Количество первородящих женщин в группе А и Б было одинаково – 30%, повторнородящих – 70%. При этом преждевременные роды, вторые по счету, наблюдались у женщин группы А несколько реже по сравнению с женщинами группы Б – 27% и 22% соответственно. Наибольший процент преждевременных родов наблюдали у женщин с тремя и более родами в анамнезе: в 43% и 48% соответственно в группе А и в группе Б; один аборт и более в анамнезе чаще встречались у женщин возрастной категории старше 30 лет и в обеих группах находились на одном уровне.

Основываясь на полученных результатах, такие анамнестические данные как возраст женщины старше 30 лет, паритет (3 и более) и отягощенный акушерский анамнез (2 аборта и более) могут быть рассмотрены в качестве факторов риска преждевременных родов, что само по себе определяет новорожденного в группу риска по развитию РН.

Оценка неонатальных факторов риска

Младенцы каждой исследуемой группы разделены на 3 категории относительно срока гестации: дети с ГВ 24-26, 27-29 и 30-34 недели.

В группе 2 доля недоношенных новорожденных с ГВ 27-29 недель больше на 12,3% (50% (20 детей) против 37,8% (17 младенцев) в группе 1). В группе 2 детей с ГВ выше 30 недель также было больше (22,5% (9 детей) на 9,2% по сравнению с детьми группы 1 (13,3% (6 младенцев)). Детей, рожденных на сроке до 27 недель включительно, на 21,4% больше наблюдалось в группе 1 (48,9% (22 ребенка) по сравнению с группой 2 (27,5% (11 младенцев)). При этом в контрольной группе детей с ГВ 24-26 недель – в 4 раза меньше по сравнению с группой 1 (10,3% (3 ребенка и 48,9% (22 ребенка) соответственно) и в 2 раза меньше по сравнению с детьми группы 2 (10,3% (3 ребенка) и 27,5% (11 детей) соответственно ($p=0,009$)).

При сравнении детей основной и контрольной групп относительно ГВ выявлено статистически значимое отличие у глубоко недоношенных новорожденных ($p=0,009$): дети, перенесшие пороговую стадию РН в 38,8% (33 ребенка) родились ранее 27 недель, а младенцев с самопроизвольным регрессом в этой категории было лишь 10,3% (3 ребенка).

Внутри каждой группы для удобства анализа данных также определено 3 категории в зависимости от МТ при рождении: ЭНМТ (500-999 г), очень низкая МТ (ОНМТ (1000-1499 г) и низкая масса тела (НМТ) (свыше 1500 г). Так, в группе 1 детей с ЭНМТ на 28,8% меньше по сравнению с детьми группы 2: в группе 1 треть недоношенных новорожденных – 71,1% (32 ребенка) родились с ЭНМТ, а в группе 2 – 42,5% (17 детей) ($p=0,015$). Обратная ситуация наблюдалась в случае детей с ОНМТ при рождении: в группе 1 их меньше на 27,8% по сравнению с детьми группы 2 (22,2% (10 детей) и 50% (20 детей) соответственно) ($P=0,014$). Доля недоношенных новорожденных с НМТ в группах 1 и 2 практически одинакова: 6,5% (3 ребенка) и 7,5% (3 ребенка) соответственно.

При сравнительном анализе недоношенности младенцев основной и контрольной групп получены данные: ОНМТ при рождении имели 72,2% (30 детей) недоношенных младенцев основной группы, что выше на 13,6% ($p=0,047$) по сравнению с группой контроля (58,6% (17 детей)).

Так, по данным исследования недоношенные новорожденные, получавшие специализированную неонатальную помощь в учреждении II уровня являлись более

«зрелыми» относительно таких показателей как ГВ и МТ при рождении по сравнению с детьми, получавшими неонатальную помощь в учреждении III уровня.

Оценка неонатальной заболеваемости

Степень незрелости ребенка относительно ГВ и МТ определяет частоту возникновения РН, в то время как характер течения заболевания в большей мере зависит от наличия множества факторов риска, отражающих соматическую отягощенность и условия выхаживания младенца в неонатальном периоде.

Дыхательная недостаточность (ДН) по типу РДС у детей группы 1 выявлена в 87,8% случаев (39 детей). Особенностью РДС в этой группе является распределение его почти в равных долях по степени тяжести: РДС I, II и III стадий диагностирован в 29%, 24% и 33,3% соответственно. В тоже время, в группе 2 РДС зарегистрирован в 87,5% случаев (35 детей), но в подавляющем большинстве (80% (32 ребенка) случаев развивался тяжелый РДС III стадии.

При сравнительном анализе частоты РДС у детей основной и контрольной групп выявлено, что РДС I стадии диагностирован у 22,4% (19 детей) и 69,0% (20 младенцев) в основной и контрольной группах соответственно ($p < 0,001$). РДС III стадии, наоборот, превалировал у половины новорожденных детей с пороговой стадией РН – 55,3% (47 детей) и встречался лишь у 10,3% (3 ребенка) в группе контроля ($p < 0,001$). Проведенное исследование подтверждает факт влияния респираторных нарушений по типу РДС у недоношенных новорожденных на возникновение РН и ее прогрессирования.

Сравнительный анализ частоты ВЖК головного мозга у детей исследуемых групп показал следующее: наличие ВЖК 1 степени является отягощающим фактором возникновения РН ($p = 0,003$), а ВЖК 2 степени – усугубляет течение заболевания и является предиктором прогрессирования заболевания до тяжелых стадий ($p < 0,05$). Так, у младенцев группы 1 ВЖК 1 степени встречалось на 25% чаще по сравнению с младенцами группы 2: 40% (18 детей) и 15% (6 младенцев) соответственно ($p = 0,021$), а детей с ВЖК 2 степени в группе 1 было на 18,3% меньше по сравнению с группой 2: 6,7% 3 (ребенка) и 25% (10 детей) соответственно ($p = 0,041$).

Кроме того, углубленный анализ данных, полученных при сравнении основной и контрольной групп, показал, что ВЖК 1 степени не было зарегистрировано ни у одного ребенка в группе с самопроизвольным регрессом РН, а в основной группе 1 – диагностировано у трети пациентов: 28,2% (24 детей). Так, ВЖК не наблюдалось у 79,3% (23 ребенка) в контрольной группе и у 44,7% (38 детей) основной группы ($p=0,003$) (Рисунок 1).

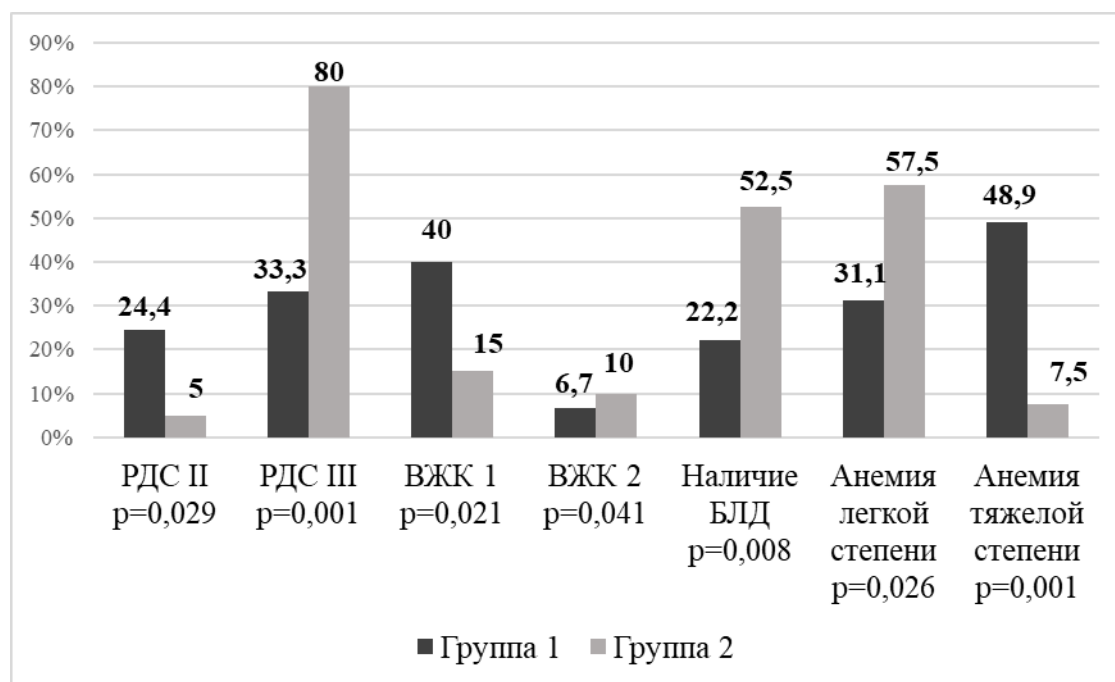


Рисунок 1. Распределение сопутствующих заболеваний у детей основной группы

Соматическая отягощенность детей основной группы, отраженная на рисунке 1 взаимосвязана, а, следовательно, ухудшает течение периода неонатальной адаптации недоношенных новорожденных, что, в свою очередь, требует длительного пребывания ребенка в условиях ОРИТН и необходимости искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Такая терапия способствует повреждению легочной паренхимы и увеличивает риск развития БЛД. По результатам сравнительного анализа детей группы 1 и группы 2 БЛД может быть рассмотрена как фактор риска, способствующий прогрессированию уже имеющейся РН ($p=0,008$).

В основной и контрольной группах достоверна разница у новорожденных с легкой степенью анемии – 43,5% (37 детей) и 69,0% (20 младенцев) соответственно. Отмечалось преобладание анемии легкой степени (57,5% (23 ребенка) у детей группы 2 по сравнению с недоношенными новорожденными группы 1 (31,1% (14 детей). Напротив, анемия тяжелой степени на 41,4% чаще зарегистрирована у новорожденных группы 1 по сравнению с группой 2 (48,8% (22 ребенка) и 7,5% (3 младенца) соответственно), что может быть объяснено меньшим ГВ и меньшей МТ новорожденных этой группы.

Таким образом, наличие анемии как таковой у недоношенных новорожденных может быть рассмотрено как фактор риска возникновения РН, а анемия тяжелой степени, требующая неоднократных гемотрансфузий – фактор, усугубляющий течение заболевания и приводящий к развитию пороговых стадий.

При анализе длительности пребывания недоношенных новорожденных в ОРИТН установлено, что данный показатель как фактор риска РН оказался статистически незначимым ($p > 0,05$) для пациентов обеих групп. Однако, при проведении сравнительного анализа исследуемого фактора риска и возникновения РН между детьми основной и контрольной групп выявлено, что статистически значимо пребывание недоношенных младенцев в ОРИТН в первую неделю жизни: 8,2% (7 детей) и 34,5% (10 детей) и длительность пребывания в ОРИТН свыше 30 дней: 58,8% (50 детей) и 6,9% (2 ребенка) соответственно.

Продолжительность ИВЛ свыше 14 дней жизни в основной группах и группе контроля оказалась статистически значимой, и, следовательно, может быть рассмотрена в качестве фактора риска возникновения РН. А в совокупности с другими выявленными факторами может приводить к ее прогрессированию до тяжелых пороговых стадий.

Сравнительный анализ полученных данных еще раз подтверждает, что уровень/качество неонатальной помощи влияет на течение периода новорожденности глубоко недоношенных пациентов: младенцев группы 2 (обозначенных как более «зрелых» по сравнению с детьми группы 1). Полученные различия объясняют необходимость междисциплинарного подхода к лечебно-

диагностической тактике при РН с учетом соматической отягощенности недоношенных новорожденных в медицинских учреждениях различного уровня оказания неонатальной помощи.

Оценка влияния условий выхаживания недоношенного ребенка в неонатальном периоде на развитие РН

Изучена взаимосвязь между межгоспитальной транспортировкой недоношенного младенца в первые 14 дней жизни и риском прогрессирования РН. Дети группы 1 перенесли межгоспитальную транспортировку в 4 раза реже, чем пациенты группы 2 (11,1% (5 детей) и 45% (18 детей) соответственно). Каждый 2-й ребенок, находившийся на выхаживании в медицинском учреждении II уровня, доставлен туда в указанный промежуток времени, в то время, как абсолютное большинство детей подгруппы 2 (88,9% (40 младенцев) родились непосредственно в учреждении III уровня – перинатальном центре.

По данным отечественных и ряда зарубежных авторов, гипотермия во время транспортировки увеличивает длительность ИВЛ, продолжительность интенсивного этапа лечения и частоту БЛД. Наши данные подтверждают эти сведения: ДН и БЛД в 2,5 и в 2,4 раза чаще диагностированы у младенцев группы 2 по сравнению с детьми группы 1, что и может быть объяснено перенесенной межгоспитальной транспортировкой в неонатальном периоде.

Главная проблема перевозки ребенка из одного медицинского учреждения в другое – временное разлучение матери с ребенком. Создание условий для совместного пребывания матери и ребенка – важный аспект дальнейшего успешного выхаживания недоношенного новорожденного, поскольку их круглосуточное совместное пребывание (бесспорное условие выхаживания ребенка в медицинском учреждении III уровня) дает возможность грудного вскармливания в любое время.

В современной неонатальной нутрициологии питание рассматривается как один из важнейших элементов выхаживания и лечения недоношенных новорожденных, поэтому следующим фактором риска прогрессирования активной РН, стало отсутствие грудного молока в питании недоношенного ребенка в неонатальном периоде (Таблица 2).

**Вид вскармливания недоношенных
новорожденных исследуемых групп в первые 28 дней жизни**

Вид вскармливания	Группа 1, n =45		Группа 2, n =40		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Естественное	24	53,3	8	20,0	0,003
Смешанное	16	35,6	9	22,5	0,280
Искусственное	5	11,1	23	57,5	<0,001
Всего	45	100	40	100	

Сравнительный анализ данных таблицы показал, что большее число детей группы 1 находилось на естественном вскармливании: исключительно грудным молоком было обеспечено 53,3% (24 ребенка) детей в сравнении с 20% (8 детей) новорожденными группы 2. При этом, в группе 1 каждый 11-й ребенок находился на искусственном вскармливании, в то время как в группе 2 каждый 2-й младенец был лишен возможности естественного вскармливания: 11,1% (5 детей) и 57,5% (23 ребенка) в группе 1 и группе 2 соответственно.

Данные нашего исследования подтверждают современные представления неонатологии относительно неоспоримо значимой роли грудного молока в нутритивной поддержке недоношенного ребенка, особенно в раннем неонатальном периоде. Ценность грудного вскармливания, в частности, объясняется поступлением с молоком противовоспалительных и иммуномодулирующих агентов, цитокинов. Показано, что ранняя пищевая поддержка грудным молоком важна для оптимизации роста и развития недоношенного ребенка, в том числе и для сохранения процесса естественной васкуляризации незрелой сетчатки после рождения, что позволяет предотвратить развитие пороговых стадий РН и улучшить прогноз заболевания.

Оценка эффективности лазерного хирургического лечения

Лазерное лечение прогрессирующей РН у детей представляет сложную и ответственную процедуру, эффективность которой зависит от множества факторов.

Сравнительные результаты лазерного хирургического лечения исследуемых новорожденных представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Эффективность ЛКС у детей основной группы

Показатель	Основная группа, n =85				p
	Группа 1, n=45		Группа 2, n=40		
	Абс.	%	Абс.	%	
Регресс РН, индуцированный ЛКС	42	93,3	33	82,5	0,045
Прогрессирование РН до 4-5 стадий	3	6,7	7	17,5	0,045
Всего	45	100	40	100	

Данные таблицы демонстрируют, что частота регресса заболевания, индуцированная ЛКС у детей группы 1 по сравнению с младенцами группы 2 выше на 10,8% (93,3% (42 ребенка) и 82,5% (33 младенца) соответственно), а частота развития отслойки сетчатки ниже на 10,8% (6,7% (3 ребенка) и 17,5% (7 детей) соответственно).

**Разработка математической модели прогнозирования
пороговых стадий ретинопатии недоношенных**

Учитывая особенности организации офтальмологической помощи в субъектах РФ и разные условия выхаживания недоношенных младенцев, нами в рамках исследования предложен и апробирован алгоритм прогнозирования развития пороговой стадии РН у детей группы риска в зависимости от того, в учреждении II или III уровня оказания медицинской помощи находился ребенок в первые 14 дней жизни.

Для оценки факторов риска, влияющих на прогрессирование имеющейся РН, применяли множественную логистическую регрессию. В общем виде модель логистической регрессии имеет вид:

$$\ln (P / (1 - P)) = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 \dots + b_k * X_k, \text{ где:}$$

P – вероятность пороговой стадии РН;

b_0 – константа в уравнении;

b_1 - b_k – коэффициенты в уравнении или параметры модели, которые оцениваются вычислительным алгоритмом в статистическом пакете SPSS;

X_1 - X_k – изучаемые факторы риска, или предикторы.

Чувствительность модели составляет 88%, а специфичность 69%, что позволяет предположить развитие уже имеющейся РН до пороговой стадии у конкретного недоношенного младенца в первый офтальмологический осмотр и совместно с врачом-неонатологом ОРИТН и/или ОПН определить дальнейшую тактику выхаживания младенца, направленную на снижение действия установленных в настоящем исследовании предикторов прогрессирования заболевания. Используемые в данной модели факторы риска были номинальными (наличие/отсутствие признака) или порядковыми (распределение по степени тяжести или стадиям), поэтому выбиралась одна категория признака в качестве референса (сравниваемая категория), и все другие градации сравнивались с ней.

Алгоритм расчета вероятности пороговой РН по данным моделям состоит из 2-х последовательных шагов:

1. Расчет промежуточной величины z как сумму произведений коэффициентов и факторов риска.
2. Расчет вероятности исхода заболевания (благоприятного – регресс РН, или же неблагоприятного – прогрессирования до стадий, требующих выполнения ЛКС):

$$P = \exp(z)/(1 + \exp(z))$$

В случае, если рассчитанная вероятность больше или равна 0,5, то можно прогнозировать развитие пороговых стадий РН.

Клинический пример

Пациент Ю., койко-день в ОРИТН – 8; вид вскармливания: искусственное.

Шаг 1 – рассчитываем промежуточную величину z как сумму произведений коэффициентов и факторов риска по формуле: $z = 0,14 + 1,26 - 0,94 = 0,46$ где коэффициенты для расчета уравнения взяты для модели 1:

0,14 – коэффициент для предиктора 7-13 суток в ОРИТН *1=0,14;

1,26 – коэффициент для предиктора искусственное питание *1=1,26;

0,94 – константа.

Шаг 2 – рассчитываем вероятность (P) развития пороговой стадии ретинопатии недоношенных по формуле:

$$P = \exp(0,46) / (1 + \exp(0,46)) = 0,6$$

где 0,46 – z (получено в шаге 1).

Таким образом, прогноз по развитию пороговой стадии РН у данного пациента неблагоприятный.

На основании построенных моделей предложен объединенный алгоритм, учитывающий возможные факторы риска, выявленные в исследовании. Применение данного алгоритма в клинической практике позволит обеспечить необходимые организационные мероприятия для обеспечения адекватных условий выполнения ЛКС в случае нахождения ребенка в многопрофильном медицинском учреждении (II уровень) и повысить таким образом эффективность лазерного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что абсолютное большинство недоношенных новорожденных, находившихся на выхаживании в медицинском учреждении III уровня (перинатальный центр) характеризовалось крайней степенью незрелости (ГВ $26,71 \pm 1,98$ недель и ЭНМТ), поэтому частота возникновения и развития тяжелых стадий ретинопатии недоношенных среди них была достоверно выше в сравнении с более зрелыми новорожденными (ГВ $27,73 \pm 2,35$ недель и ОНМТ), получавшими медицинскую помощь в учреждении II уровня: 15,4% и 8,9% соответственно.
2. Установлены пери- и неонатальные факторы высокого риска прогрессирования РН до пороговых стадий: межгоспитальная транспортировка глубоко недоношенного ребенка в медицинское

учреждение более высокого уровня ассоциируется с повышением частоты соматической отягощенности (ВЖК головного мозга, БЛД и ранняя анемия тяжелой степени) и отсутствием ранней пищевой поддержки грудным молоком.

3. Эффективность лазерного хирургического лечения активной ретинопатии недоношенных на 10,8% выше у недоношенных детей, находившихся с рождения в перинатальном центре по сравнению с младенцами, перенесшими межгоспитальную транспортировку в неонатальном возрасте: 93,3% и 82,5% соответственно. Что часто связано с несвоевременностью диагностики пороговых стадий заболевания и, следовательно, отсроченным (позднее 72 ч после выявления показаний) проведением лазерной коагуляции сетчатки.
4. Предложенная математическая модель прогнозирования развития пороговых стадий заболевания у новорожденных детей с активной ретинопатией недоношенных характеризуется диагностической чувствительностью 88% и диагностической специфичностью 69%, что позволяет широко использовать ее в лечебно-диагностическом процессе и в первую очередь, в медицинских учреждениях II уровня неонатальной помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозирование прогрессирования активной ретинопатии недоношенных до пороговых стадий осуществлять совместно с неонатологом и по совокупности прогностически значимых пери- и неонатальных факторов: степень зрелости ребенка относительно ГВ и МТ при рождении; соматическая отягощенность (ВЖК головного мозга, БЛД и ранняя анемии тяжелой степени); условия выхаживания глубоко недоношенных новорожденных: межгоспитальная транспортировка в медицинское учреждение более высокого уровня, вид нутритивной поддержки ребенка.
2. При выхаживании глубоко недоношенных детей учитывать значимость

нативного грудного молока в питании, особенно в неонатальном периоде как резерва сокращения риска развития тяжелой ретинопатии недоношенных.

3. При определении ребенка в группу высокого риска развития тяжелых форм ретинопатии недоношенных планировать своевременное проведение лазерного хирургического лечения – не позднее 72 ч после выявления медицинских показаний.
4. Рождение и дальнейшее выхаживание глубоко недоношенных детей в условиях перинатального центра (III уровень медицинского учреждения) способствует снижению частоты и тяжести проявления ретинопатии недоношенных и повышению качества жизни данной категории детей.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Впервые полученные результаты о влиянии условий выхаживания недоношенных новорожденных на прогрессирование РН до пороговых стадий, могут послужить основой для разработки алгоритмов коррекции патологических состояний недоношенных новорожденных с уже имеющейся активной РН в неонатальном периоде, что позволит снизить частоту неблагоприятных исходов заболевания.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Петрачкова, М.С.** Эпидемиология ретинопатии недоношенных в г. Томске и Томской области / **М.С. Петрачкова**, А.Л. Солнышко, В.В. Горев и др. // I Международная науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы медицины»: сб. тезисов – Баку, 2012. – С. 81.
2. **Petrachkova, M.S.** Extremely low birth weight as a risk factor for development of retinopathy of prematurity in the conditions of Tomsk regional perinatal center / **M.S. Petrachkova**, A.V. Holopov, et al. // 38th Annual Meeting European Pediatric Ophthalmological Society: Abstract book. – Sweden (Uppsala), 2012. – P. 25.
3. **Петрачкова, М.С.** Организация офтальмологической помощи недоношенным детям в Томске и Томской области / **М.С. Петрачкова**, А.В. Холопов, Д.В. Петрачков и др. // Науч.-практ. конф. с междунар. участием «Ретинопатия недоношенных»: сб. науч. тр. – М., 2013. – С. 35–38.
4. **Петрачкова, М.С.** Проблема ретинопатии недоношенных в Томской области: вчера и сегодня / **М.С. Петрачкова**, Д.В. Петрачков, А.В. Холопов и др. // Всерос. науч-практ. конф. с

международным участием «VI Российский общенациональный офтальмологический форум»: сб. науч. тр. – М., 2013. – С. 106–109.

5. **Петрачкова, М.С.** Лазерная коагуляция сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных в Томской области / **М.С. Петрачкова, Д.В. Петрачков** // Науч.-практ. конф. Томской областной клинической больницы: сб. науч. тр. – Томск, 2013. – выпуск XV. – С. 75-77.

6. **Петрачкова, М.С.** Особенности рефрактогенеза у детей с пороговыми стадиями ретинопатии недоношенных после выполненной лазеркоагуляции сетчатки / **М.С. Петрачкова, О.В. Жукова** // **Вестник Оренбургского государственного медицинского университета.** – 2014. – №12 (173). – С. 255–256.

7. **Петрачкова, М.С.** Особенности организации офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в Самарской области / **М.С. Петрачкова, О.В. Жукова, А.В. Золотарев** // **Тихоокеанский медицинский журнал.** – 2014. – №4. – С. 96–97.

8. **Петрачкова, М.С.** Региональная модель офтальмологической помощи недоношенным новорожденным в Самарской области / **М.С. Петрачкова** // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2015. – Т. 10, №2. – С. 9–11.

9. Дмитриева, А.В. Вид вскармливания глубоко недоношенных детей в раннем постнатальном периоде как фактор риска развития пороговых стадий ретинопатии недоношенных / А.В. Дмитриева, **М.С. Петрачкова, Э.И. Сайдашева** и др. // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 67–71.

10. **Петрачкова, М.С.** Трехступенчатая система офтальмологической помощи недоношенным детям в Самарской области / **М.С. Петрачкова, О.В. Жукова, А.В. Золотарев** и др. // Науч.-практ. конф. с междунар. участием «Ретинопатия недоношенных»: сб. науч. тр. – М., 2016. – С. 35–38.

11. Дмитриева, А.В. Влияние вида вскармливания глубоко недоношенных детей в неонатальном возрасте на развитие пороговых стадий ретинопатии недоношенных / А.В. Дмитриева, **М.С. Петрачкова, Э.И. Сайдашева** и др. // Науч.-практ. конф. с междунар. участием «Ретинопатия недоношенных». Сб. науч. тр. – М., 2016. – С. 58–61.

12. **Петрачкова, М.С.** Вид нутритивной поддержки как фактор риска прогрессирования ретинопатии недоношенных до пороговых стадий / **М.С. Петрачкова** // III Общерос. конф. с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»: сб. тезисов. – СПб., 2017. – С. 14.

13. Сайдашева, Э.И. Межгоспитальная транспортировка новорожденных в раннем неонатальном возрасте как фактор риска прогрессирования ретинопатии недоношенных / Э.И. Сайдашева, **М.С. Петрачкова** // Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «X Российский общенациональный офтальмологический форум»: сб. науч. труд. – М., 2017. – Т. 2. –

С. 677–680.

14. **Петрачкова, М.С.** Факторы риска прогрессирования ретинопатии недоношенных на примере новорожденных Самарской области / **М.С. Петрачкова**, О.В. Жукова, А.В. Золотарев и др. // Науч.-практ. конф. «Ерошевские чтения – 2017». – Самара, 2017. – С. 560–561.

15. **Петрачкова, М.С.** Соматическая отягощенность как фактор риска развития пороговых стадий ретинопатии недоношенных / **М.С. Петрачкова**, Э.И. Сайдашева // IV Общерос. конф. с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»: сб. тезисов. – СПб., 2018. – С. 80–81.

16. **Петрачкова, М.С.** Перинатальные факторы риска развития тип 1 ретинопатии недоношенных в Самарской области / **М.С. Петрачкова**, А.В. Золотарев, О.В. Павлова и др. // Научная конференция офтальмологов с международным участием «Невские горизонты – 2018»: сб. науч. труд. – СПб., 2018. – С. 195-197.

Список сокращений

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние головного мозга

ГВ – гестационный возраст

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

МТ – масса тела

НМТ – низкая масса тела

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПН – отделение патологии недоношенных

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

РДС – респираторный дистресс-синдром

РН – ретинопатия недоношенных

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела