

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

**ВЛАСОВА**  
Екатерина Валерьевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ  
С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ  
И КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Специальность 14.01.08 – педиатрия

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**  
доктор медицинских наук, профессор  
О.П. Ковтун

ЕКАТЕРИНБУРГ – 2010

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БЛД – бронхо-легочная дисплазия  
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние  
ВУИ – внутриутробная инфекция  
ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
ДТС – дисплазия тазобедренных суставов  
ДЦП – детский церебральный паралич  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗПМР – синдром задержки психо-моторного развития  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
КРДС – кардиореспираторный дистресс синдром  
НСГ – нейросонография  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
КОС – кислотно-основное состояние  
МВС – мочевыделительная система  
ПВИ – перивентрикулярная ишемия  
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция  
ППЦНС – перинатальная патология центральной нервной системы  
РН – ретинопатия недоношенных  
СВД – синдром вегето-висцеральных дисфункций  
СДН – синдром двигательных нарушений  
СПНРВ – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости  
ССС – сердечно – сосудистая система  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УПФ – условно-патогенная флора  
ФРФ - фактор роста фибробластов  
ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

CPAP – спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением

IGF – 1 - инсулино-подобный фактор роста – 1

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Частота ретинопатии у недоношенных детей – факторы риска, причины возникновения, патогенез, возможности прогнозирования, классификация.....	14
1.2. Диагностика ретинопатии недоношенных и тактика ведения детей группы риска.....	24
1.3. Оценка состояния здоровья недоношенных детей, сочетанность поражения органов и систем недоношенного ребенка.....	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1 Частота ретинопатии недоношенных в Свердловской области в 2005-2008 гг.....	41
3.2. Состояние здоровья и особенности течения беременности, родов у матерей наблюдаемых пациентов.....	43
3.3. Характеристика состояния детей при рождении, анализ оказания реанимационной помощи в родовом зале.....	47
3.4 Результаты клинического и инструментального обследования детей с ретинопатией недоношенных в неонатальном периоде.....	51
3.5. Данные здоровья недоношенных детей в течение первого года жизни.....	91

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА И СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	103
4.1. Подходы к прогнозированию ретинопатии недоношенных детей.....	103
4.2. Критерии прогнозирования исходов заболевания.....	109
4.3. Информационно-интеллектуальная поддержка прогнозирования риска развития ретинопатии недоношенных.....	118
4.4. Клинические примеры.....	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	145
Приложение (Руководство пользователя к программе для ЭВМ).....	167

## ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здоровья преждевременно родившегося ребенка является важнейшей медико-социальной проблемой современного общества. Создание системы организации медицинской помощи и возможности технического оснащения реанимационной службы в XX веке позволили выхаживать глубоконедоношенных детей.

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития России №576 от 20 октября 2008 г. создан Координационный совет по повышению эффективности акушерско-гинекологической помощи и медицинской помощи детям до года жизни, в состав которого входит рабочая группа по подготовке перехода на новые правила регистрации детей, родившихся в сроки беременности от 22 недели и массой тела от 500 г, а также планируются мероприятия по внедрению современных технологий выхаживания, реабилитации недоношенных и маловесных детей [25, 49, 64].

Преждевременные роды вызываются различными причинами, при этом плод подвергается воздействию многочисленных факторов, которые способствуют формированию патологии органов и систем [7, 15, 16, 28, 39, 104].

Эта проблема является приоритетной для общественного здравоохранения, на решение которой направлены научные исследования международных сообществ перинатологов [144]. Несмотря на пролонгированное ведение беременности, абсолютное число преждевременных родов увеличивается в большинстве европейских стран, достигая 10% [112, 132]. За последнее десятилетие в Свердловской области частота рождения детей с массой тела менее 2 000 г составляет 6,5% от общей рождаемости. Именно недоношенность, как следствие преждевременных родов, является, по мнению исследователей, главным фактором увеличения заболеваемости и перинатальной смертности детей в большинстве развитых стран [111].

Во всем мире поражение зрительного анализатора относится к одной из основных причин инвалидности детей в раннем возрасте [69, 71, 72]. Наиболее тяжелыми исходами перинатального периода, характерными для недоношенных, являются нарушения ЦНС в виде детских церебральных параличей – до 60% и органа зрения в виде слабовидения, слепоты – до 30% [3, 28]. Эти отклонения здоровья часто сопровождаются сопутствующей патологией бронхо-легочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, основу которых составляет морфо-функциональная незрелость [3, 11, 18, 21]. Доказана высокая частота сочетаемости ретинопатии недоношенных (РН) с бронхо-легочной дисплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, перивентрикулярной лейкомаляцией, что связывают с низкой массой тела при рождении и проведением искусственной вентиляции легких [43, 60, 86]. Становится очевидным, что для врачей различных специальностей особую значимость приобретают вопросы прогнозирования заболеваний и повышение качества жизни недоношенных детей [26].

Результаты медицинских исследований способствовали не только анализу отдельных факторов, влияющих на здоровье недоношенного ребенка, а также комплексному изучению взаимодействия причин, вызывающих отклонения в развитии детей, нарушения их адаптации и социализации [62].

В настоящее время проведено большое количество исследований, посвященных изучению этиологии, патогенеза и клиники РН [13, 24, 42, 54, 57, 78, 88, 97, 99, 123, 125, 138, 143, 150, 161]. Выявление токсического действия высокого уровня кислорода на сетчатку глаза позволило изменить параметры искусственной вентиляции легких, уменьшить концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, тем самым снизить уровень заболеваемости РН в 50-х годах прошлого века [129, 176]. В последующем, за счет выхаживания детей с более низкой массой тела при рождении и длительными критическими состояниями неонатального периода, возросло число больных РН тяжелых стадий, в том числе с молниеносными, агрессивными формами

[12, 29, 108, 109, 124]. Выявленные факты требуют дополнительного, системного подхода к оценке тяжести состояния ребенка, своевременному прогнозированию исходов и верификации причин заболевания [5, 8, 27, 52, 65, 74, 157, 158, 173].

Несмотря на организацию скрининга младенцев, относящихся к группе риска, офтальмологами на наличие ретинопатии, совершенствование методов диагностики и лечения, частота РН сохраняется на достаточно высоком уровне [31, 52, 58]. Поэтому требуется углубленный анализ отягощающих факторов перинатального периода, влияющих на развитие РН, и сопутствующих заболеваний. Для педиатров наиболее сложной становится проблема ведения, динамического наблюдения и эффективной реабилитации данной категории пациентов, в связи с чем в настоящее время формируется междисциплинарный подход к дальнейшему сопровождению ребенка, с привлечением специалистов медицинского, социального и психологического профилей.

На данный момент отсутствует возможность прогнозирования развития той или иной стадии РН, что особенно важно для оценки исхода заболевания, выбора тактики ведения пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных, расположенных удаленно от специализированных центров.

Таким образом, проведение комплексного обследования данной группы пациентов с уточнением факторов риска развития заболевания позволит выделить прогностические критерии, определяющие риск развития и исход ретинопатии у недоношенного ребенка.

### **Цель исследования**

На основании изучения интегральных характеристик функционального состояния органов и систем недоношенных детей в неонатальном периоде



определить критерии прогнозирования ретинопатии недоношенных на донозологическом этапе.

### **Задачи исследования**

1. Установить частоту ретинопатии среди недоношенных детей в зависимости от массы тела и срока гестации в Свердловской области за период 2005-2008 гг.

2. Провести анализ состояния здоровья матерей, оценить течение гестационного периода и определить наиболее значимые факторы риска для развития ретинопатии недоношенных.

3. Оценить функциональное состояние органов и систем по данным интегральных показателей в динамике неонатального периода у детей с ретинопатии недоношенных различных стадий.

4. Провести динамическое наблюдение за детьми с ретинопатией недоношенных в течение 12-ти мес. жизни.

5. Установить информативные клинические, лабораторные и инструментальные признаки, позволяющие прогнозировать риск развития ретинопатии недоношенных на донозологическом этапе.

6. Разработать решающее правило прогноза и создать автоматизированную систему ранней диагностики различных стадий ретинопатии недоношенных в донозологический период.

### **Научная новизна**

В результате проведенного исследования доказана связь развития РН с отягощенным соматическим, акушерско-гинекологическим анамнезом матери и особенностями течения неонатального периода. Нами выделены наиболее значимые факторы риска, при анализе которых возможно прогнозирование ретинопатии тяжелых стадий на донозологическом этапе заболевания с вероятностью до 95% и более.

Впервые выделена совокупность анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных критериев, которая стала основой для разработки нового подхода к прогнозированию ретинопатии недоношенных в неонатальный период по стадиям заболевания.

Представлена сравнительная клиническая характеристика состояния систем и органов ребенка (дыхательная, нервная, пищеварительная, сердечно-сосудистая, мочевыделительная, гепатобилиарная) при различных стадиях РН и групп риска, показаны различия в течении неонатального периода. В отличие от ранее выполненных работ нами доказана сочетанность поражения органов и систем недоношенного ребенка, при этом установлено, что стадия РН четко коррелирует со степенью поражения нервной, дыхательной и пищеварительной систем.

Проведено динамическое наблюдение недоношенных детей с различной степенью поражения органа зрения на 1-ом году жизни. Нами установлено, что у детей, страдающих РН, в восстановительном периоде преобладают гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром вегето-висцеральных дисфункций, двигательных расстройств, поздняя форма анемии недоношенных смешанного генеза, дисплазия тазобедренных суставов, инфекции дыхательных путей. Очевидно, что в восстановительном периоде доминирующие отклонения в состоянии здоровья обусловлены тяжестью течения неонатального периода, степенью морфо-функциональной незрелости, возникающими на этом фоне неврологическими и соматическими расстройствами.

Нами впервые создано решающее правило и автоматизированная программа для ЭВМ, позволяющие в донозологический период с высокой чувствительностью (не менее 95%) и специфичностью (не менее 95%) определить стадию развития РН и прогнозировать исход заболевания.

## **Практическая ценность**

На основе полученных данных выявлены особенности течения перинатального периода, состояния здоровья недоношенных, что позволяет педиатру выделить уже в неонатальный период группу риска детей, угрожаемых по развитию РН различных стадий.

Разработанные прогностические критерии риска развития тяжелых стадий РН, сформулированное решающее правило, созданная автоматизированная система для ЭВМ помогут неонатологам своевременно определять исход заболевания для изменения тактики лечения и дальнейшего ведения пациентов.

Тяжесть клинического состояния, сочетанность поражения систем и органов недоношенного ребенка в неонатальный период определяют длительность соматических и неврологических расстройств на 1-м году жизни. При динамическом наблюдении детей в течение этого периода нами доказана целесообразность междисциплинарного подхода с участием педиатра, невролога и окулиста в организации медицинской помощи детям, страдающим РН.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Риск развития и стадия ретинопатии определяются интегральными показателями функционального состояния органов и систем недоношенного ребенка, сочетанным повреждением нервной, дыхательной и пищеварительной систем.

2. Совокупность отягощающих факторов соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матери, клинических, лабораторных и инструментальных данных перинатального, позднего неонатального периодов позволяют на основе разработанного прогностического правила с высокой степенью вероятности выделить среди недоношенных детей группы риска по развитию тяжелых стадий ретинопатии на донозологическом этапе.

3. Создание организационной модели, основанной на совместном наблюдении неонатологом и офтальмологом детей, родившихся с массой тела менее 2000 г, сроком гестации менее 34 нед., способствует раннему выявлению ретинопатии недоношенных, повышению качества лечения и снижению инвалидности по органу зрения.

### **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 2 - в изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Второй Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской офтальмологии», г. Екатеринбург (2007); на III ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество», VI Съезде Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, г. Москва (получен диплом за II место в конкурсе молодых ученых, 2008); на региональной конференции «Актуальные вопросы педиатрии», г. Челябинск (2008); на XV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», г. Москва (2009); на 4-м Европейском Конгрессе педиатров – EUROPAEDIATRICALS-2009, г. Москва.

Автоматизированный комплекс прогнозирования риска и стадии РН используется ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», в отделениях РКЦН и ОПН ОДКБ №1, в отделении патологии новорожденных Государственного лечебно-профилактического учреждения Тюменской области "Перинатальный центр".

Получены два свидетельства об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2008610460 «Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN», № 2009615071 «Система

комплексного прогноза степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN-2» и приоритетная справка №200812453 от 31.03.2008 «Способ прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных».

Результаты проведенных исследований внедрены в программу преподавания неонатологии студентам, клиническим интернам, ординаторам и врачам на кафедре педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах, содержит 42 рисунка и 39 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Библиография включает 70 отечественных и 113 зарубежных источников литературы.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Частота ретинопатии у недоношенных детей – факторы риска, причины возникновения, патогенез, возможности прогнозирования, классификация**

Ретинопатия недоношенных (РН) – вазопролиферативная витреоретинальная патология глаз недоношенных детей, частота и тяжесть которой находится в прямой зависимости от массы преждевременно родившегося ребенка. Во всем мире, по крайней мере, 50 тысяч детей являются слепыми в результате перенесенной РН. Вследствие данной патологии также могут развиваться миопия различной степени, страбизм, дегенеративные изменения сетчатки, вторичная глаукома [55].

По данным отечественных авторов, частота ретинопатии недоношенных новорожденных колеблется от 14 до 19% в группе риска – детей со сроком гестации менее 34 недель и массой тела при рождении менее 2000 г. Около 10% всех новорожденных с массой тела при рождении менее 1750 г и почти 80% детей с массой при рождении менее 1000 г имеют ту или иную стадию этого заболевания. РН – самая частая причина слепоты детей в возрасте до 6 лет [55].

Несмотря на то, что впервые заболевание выделено офтальмологами в 1942 году, ежегодно в США теряют зрение от 400 до 600 детей из 15 тысяч, развивших ретинопатию недоношенных [55]. Чем более незрелым родился недоношенный, тем выше риск развития ретинопатии. Согласно американскому исследованию [98], у 65,8% из 4000 новорожденных с массой менее 1251 г развивается ретинопатия. В 20 % случаев у детей с экстремально

низкой массой тела (500-800 г), возникает РН, около четверти этих больных затем теряют зрение вследствие прогрессирования заболевания.

В Германии ежегодно рождается около 720 тыс. детей, из них каждый десятый – недоношенный, около 7 тыс. появляются на свет до 32 недель гестации. От 5 до 30% всех недоношенных развивают ретинопатию, около 5-10% из них затем полностью теряют зрение [152]. По данным немецких исследователей, в 20% случаев происходит обратное развитие процесса. В 60% случаев происходит переход в рубцовую стадию, что функционально изменяет зрение от 10 до 50% с сохраненным центральным зрением. В оставшихся 20% имеются изменения сетчатки, приводящие к потере зрения в 10 % случаев [152]. В Швеции частота РН составила: среди детей с массой тела при рождении до 750 г – 52%, 751 – 1000 г – 30%, 1001 – 1250 г – 18%, 1251 – 1500 г – 10%. В Китае частота выявления РН за 2000 – 2004 гг. составила 21,3%, из них пороговой стадии достигли 30,4% [110]. Вариабельна также частота тяжелых нарушений зрения. По результатам исследования CRYO-ROP (Multicentral Trial of Crioterapy for Retinopathy of Prematurity), частота РН среди новорожденных с массой тела 1250 – 1500 г составляет около 50%, среди детей с массой тела 1000 – 1250 г развивается у 65,8% и приближается к 82% в группе детей с ЭНМТ [163]. У 10% заболевших процесс прогрессирует и у половины из них при отсутствии своевременного лечения наступает неблагоприятный исход [74].

При анализе частоты возникновения, особенностей течения и уровня неблагоприятных исходов РН в городском неонатальной центре, г. Санкт-Петербург с 2004 г. по 2008 г., выявлено, что заболевание развилось у 14,9% обследованных недоношенных детей, при массе при рождении менее 1 000 г частота инвалидизирующего течения составила 10%, при массе при рождении более 1 000 г - 4,5%. При сроке гестации до 27 недель прогрессирование РН до III стадии составляет 19,3%, с развитием тяжелой, необратимой РН до 8,3% [52].

По данным московских офтальмологов, при анализе частоты РН у детей в 2001-2008 гг. составила 33,9%. Частота неблагоприятных исходов составила 6,3% [58].

Первая, так называемая, «истинная», эпидемия РН длилась около двух десятилетий, с начала 1940-х годов, тогда же кислородотерапия для поддержки функции дыхания была определена как основная причина заболевания. На данный момент врачи отмечают мультифакторность, полиэтиологичность заболевания. Ранние исследования в 50-х годах прошлого столетия рекомендовали снижение уровня подачи кислорода, что обусловило снижение частоты РН, но вызвало увеличение неонатальной смертности [81] и неврологической заболеваемости детей [140]. Возникла необходимость в выработке четких клинических рекомендаций по применению кислорода в неонатальной практике. Мультицентровые исследования подтвердили зависимость между артериальной оксигенацией и развитием РН [87, 133]. В более углубленном рандомизированном исследовании при транскутанном определении парциального кислорода со стандартным неонатальным уходом выявлена зависимость значения  $pO_2 \geq 80$  мм рт.ст. и наличия РН [93]. Американские исследователи в 2004 г. доказали, что уровень артериальной оксигенации может быть критическим в первые несколько недель постнатального периода (возможно, 4-6 недели), особенно для детей с очень низкой массой при рождении [128].

По данным Аветисова С.Э. и Lloyd J. была определена связь между уровнем артериальной оксигенации и РН [1, 136]. Актуальные неонатальные исследования в этой области направлены на выявление верхнего и нижнего лимитов артериальной оксигенации. Контролируемое рандомизированное исследование по снижению сатурации до 91-94% вместо 95-98%, показало отсутствие связи возникновения РН с физическим, нервно-психическим развитием детей [102, 120]. Данное исследование уменьшило уровень нижнего лимита, дальнейший анализ выявил во много раз чаще развитие РН



при уровне сатурации 94-98% при сравнении с уровнем оксигенации 70-90%, без связи с позже возникающей неврологической заболеваемостью [122]. Chow L. C. и авторы сообщают о снижении молниеносной РН III стадии при минимизировании флюктуации сатурации, а также строгом контроле уровня кислорода [87].

Сурфактант значительно уменьшает частоту респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии, но, по многочисленным исследованиям, не влияет на наличие РН [82, 127, 154, 162, 173].

Несколько исследований показали ассоциацию между заместительными трансфузиями эритроцитарной массы и частотой РН [72, 89, 95, 169], но не подтвердили достоверно, является ли переливание компонентов крови независимым фактором для развития РН или только индикатором тяжести состояния ребенка [85].

Ряд исследователей анализирует этические и генетические факторы: все дети с низкой массой тела находятся в одинаковых условиях выхаживания, но только часть из них развивает заболевание. Достаточно много исследований отражает частоту и тяжесть патологии в различных странах мира [111, 143, 166]. Генетические основы для РН не совсем понятны, но исследователи идентифицировали точечные мутации гена при заболевании Норри и у некоторых пациентов с РН [168]. Эта находка не была подтверждена в проведенном в 2002 году исследовании, несмотря на то, что выявили полиморфизм C597A – гена, расположенного в районе Хр 11.4, при заболевании Норри [113, 114]. В настоящее время проводятся генетические типирования, направленные на исследование полиморфизма генов для выработки фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), для использования анти-VEGF-антител технологий. При использовании РНК-препарата (синтетический siRNAs) происходит подавление мРНК, снижение экспрессии белков CAND5, соответственно ингибирование выделения астроцитами

сетчатки, мюллеровскими клетками данного фактора, вызывающего избыточный неоваскулогенез.

По литературным данным, факторы, влияющие на возникновение РН, неоднозначны. Ацидоз является фактором риска, гиперкарбия - нет [107]. Введенные пренатально стероиды могут быть протекторами к развитию РН [116], введенные постнатально – нет [94]. Terry T.L. сообщил, что свет может быть причиной РН, но проведенное через 40 лет клиническое исследование показало, что уменьшение света не влияет на частоту и тяжесть заболевания [174]. Другие факторы, как рецидивирующие апноэ, гиперкапния, респираторный дистресс-синдром и повышенная свертываемость крови могут быть факторами риска, но не подтверждены доказательно [112, 138].

Многие исследователи выделяют факторы, которые приводят к снижению перфузии сетчатки: апноэ с брадикардией, гипокарбию, сепсис с артериальной гипотензией [88, 100, 126, 172].

Мнения о значимости лабораторных данных противоречивы. Например, уровень билирубина показывает прямо противоположные результаты исследований при РН. Ряд авторов считает, что билирубин не играет существенной роли в возникновении и развитии РН [117]. Отечественные авторы придерживаются мнения о цитотоксичности высоких концентраций билирубина и возможном неблагоприятном влиянии его на незрелую сетчатку [55]. Кроме этого, некоторые авторы сообщают о значении повышения уровня глюкозы в крови недоношенных детей в первые 2 недели жизни. Обнаружено, что гипергликемия коррелирует с тяжестью РН, и у детей с задней агрессивной РН уровень глюкозы был максимальным, достигая в отдельных случаях 28 – 30 мкмоль/л. Как правило, это связано с применением в раннем неонатальном периоде глюкокортикоидов для стабилизации центральной гемодинамики [19].

В 2005 г. японские исследователи опубликовали результаты анализа вскармливания детей с экстремально низкой массой тела, находившихся в

течение пяти лет на выхаживании в отделении интенсивной терапии. Дети без РН получали материнское молоко, по сравнению с детьми с РН в первые 5-7 недель жизни. Возможно, в женском молоке содержатся факторы, способные снизить развитие тяжелых стадий РН, но необходимы дальнейшие исследования для идентификации этих факторов [71].

Исторически выделены две теории патогенеза РН. В первой – классической теории Ashton N. [78] и Patz A. [150, 151] в развитии РН выделяют две фазы. Первая фаза – гипероксемическая, в которой кислород является причиной ретинальной артериальной констрикции, последующей вазооблитерации и способствует сокращению эндотелиальных клеток капилляров сетчатки. Затем следует вторая фаза, ответная, в которой на ишемический процесс сетчатки, капиллярное запустевание возникает вазопролиферация.

Вторая теория – «промежутков» - теория, предложенная Kretzer F.L. и Hittner H.M. основана на активации мезенхимальных веретенообразных клеток – предшественников ретинальных капилляров, которые центрифугально мигрируют от оптического диска [131]. Внеутробная гипероксемия при сравнении с внутриутробной относительной гипоксией вызывает образование промежутков между веретенообразными клетками в сетчатке. Эти промежутки нарушают нормальную миграцию клеток и формирование сосудов, а также вызывают секрецию ангиогенных факторов из-за повреждения веретенообразных клеток для замещения последних неоваскулярными зонами.

Актуальная концепция патогенеза РН – логическое соединение обеих теорий: «классической» и «промежутков», но с важнейшим пониманием нарушений на клеточном уровне. Увеличение толщины сетчатки во время развития заболевания, изменение метаболических процессов, локальная «физиологическая» гипоксия вызывают патологический рост сосудов. Астроциты в этом гипоксическом регионе реагируют выделением фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который отвечает за развитие сосудов за

счет стимуляции миграции, дифференцировки и пролиферации эндотелия. Кислородная зависимость VEGF играет роль в васкулярном развитии, как и другие факторы, независимые от уровня кислорода, например, инсулиноподобный фактор роста – 1 (IGF – 1).

Секреция фактора роста эндотелия сосудов является реакцией на физиологическую гипоксию в незрелой аваскулярной сетчатке. Анте-, интранатальная гипоксия вызывает снижение участков ретиальной васкуляризации, апоптоз и капиллярную регрессию, как результат ишемии сетчатки. Последняя стимулирует повышенную продукцию VEGF, возникающую в результате неоваскуляризацию, которая и является ретинопатией недоношенных [73, 156, 171]. Инсулино-подобный фактор роста – 1 осложняет контролирование уровня VEGF: если IGF – 1 снижен, сосуды не развиваются. Фетальный IGF – 1, уровень которого возрастает во втором и третьем триместре беременности, в основном продуцируется плацентой. Оба, независимый от кислорода IGF – 1 и зависимый от кислорода VEGF, комплементарны и синергичны. Снижение плазменного IGF – 1 является предупреждением о возникновении РН [123], но VEGF выделяется многими тканями организма и снижение его в плазме может быть главным маркером формирования РН.

Суммируя все три теории, можно представить заболевание как оксидантный инсульт, что мешает нормальному васкулогенезу. Таким образом, последние проведенные исследования выявили, что гипероксия ведет к инициальной фазе и спаданию сосудов, и, следовательно, к снижению регуляции кислород-зависимого фактора роста эндотелия сосудов.

В истории ретинопатии недоношенных выделяют две эпидемии [98, 108, 109]. Первая, начавшаяся в 1940-х годах, была обусловлена отсутствием границ подачи кислорода и его мониторинга, и закончилась при контроле кислорода, что доказало применение кислорода как фактора, вызывающего РН. Вторая эпидемия началась в конце 1960-х годов и

продолжается в настоящее время. При первой эпидемии количество детей с массой менее 1000 г при рождении составляло 5-8% и большинство из них потеряли зрение, по сравнению с детьми с большей массой. Благодаря достижениям в реанимации и интенсивной терапии недоношенных новорожденных РН стала возникать и у детей с массой при рождении более 1000 г. Вторая эпидемия сопряжена с рождением и выхаживанием началась новорожденных с ЭНМТ, чему предшествовало снижение нормы выживания. Первая эпидемия сейчас могла бы быть предотвращена, тогда как вторая – нет.

Обе эпидемии исторически неразделимы. В высокоразвитых странах, таких как США и большинство стран Европы, индуцированное РН ухудшение зрения составляет 3-8% от всей патологии органа зрения в детском возрасте [172]. В среднеразвитых странах (Латинская Америка, Восточная Европа) технологические возможности позволяют увеличивать выживаемость недоношенных новорожденных, но ограничивают ресурсы здоровья пределами стандартного медицинского ухода [111]. В результате, дети с определенными границами массы и гестационного возраста имеют риск развития РН и РН-индуцированной потери зрения, что способствует повышению до 39% патологии зрения в структуре болезней детского возраста [111].

В 1984 г. в Канаде офтальмологами различных стран была разработана Международная классификация активной ретинопатии недоношенных и определена единая форма регистрации патологических изменений в глазу. Эта классификация с небольшими изменениями и уточнениями применяется во всем мире. Активную ретинопатию классифицируют в зависимости от стадии процесса, его локализации и протяженности [90, 91].

I стадия – имеется демаркационная линия на границе сосудистой и бессосудистой сетчатки. Линия состоит из гиперплазированных

веретенообразных клеток. Возможно выявление извитости и расширения сосудов в области диска зрительного нерва.

II стадия – выявляется вал или гребень на месте демаркационной линии. Гистологически эти клетки представляют собой веретенообразные с пролиферацией клеток эндотелия. Сосуды перед «валом» резко расширены, извиты, беспорядочно делятся, возникают артерио-венозные шунты. Возникает перифокальный отек стекловидного тела и сетчатки.

При I, II стадиях у 70-80% пациентов возможен самостоятельный регресс заболевания с минимальными изменениями на глазном дне.

III стадия – характерна экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация сосудов в области вала. Сосудистая активность усиливается, экссудат проникает в стекловидное тело. Артерио-венозные шунты занимают более обширные зоны, формируя аркады и сплетения. При небольшой распространенности роста сосудов возможен самостоятельный регресс, примерно в 50% случаев.

При данной стадии зрение сохранено, но развивается выраженная миопия.

При II, III стадиях РН может отмечаться резко повышенная активность пролиферации сосудов, что приводит к формированию сосудистых аркад, кровоизлияний, - быстро прогрессирующий рост сосудов определяется как «плюс-болезнь», или Rush-болезнь, молниеносная РН. Именно поэтому в 2005 г. Международный комитет по классификации РН предложил дополнения к действующей классификации. В частности, отдельно описана задняя агрессивная форма РН (*aggressive posterior disease, AP-ROP*), характеризующаяся ранним возникновением, бурным прогрессированием с образованием мощных сосудистых аркад на периферии, кровоизлияниями и экссудативными реакциями.

IV стадия – частичная отслойка сетчатки, образуется серозно-геморрагическое отделяемое, формируется тракция со стороны развившейся

фиброваскулярной ткани. Разделяют IVa стадию – без вовлечения макулярной области и IVb – с отслойкой сетчатки в макулярной зоне.

V стадия – полная, тотальная отслойка сетчатки, при микроскопическом исследовании в сетчатке выявляют дегенерацию внешних и внутренних слоев фоторецепторов и поверхностный глиоз.

IV и V стадии являются терминальными, с резким нарушением зрительных функций.

Продолжительность активной РН составляет от 3 до 6 месяцев, заканчивается спонтанным регрессом в I – II стадии заболевания, почти не оказывая негативного влияния на зрительные функции, или же фазой рубцевания с остаточными изменениями органа зрения разной степени выраженности, возможна и полная отслойка сетчатки. Критическая точка развития РН достигается на 3-4 неделе от начала развития III стадии заболевания. Прогрессирование заболевания до III стадии происходит достаточно быстро, в течение нескольких дней, тогда как при классическом течении патологии IV стадия достигается в течение нескольких недель. Средние сроки наступления спонтанного регресса составляют 38 – 55 недель постконцептуального возраста [84].

Особенности течения заболевания таковы, что при активной РН процесс чаще двусторонний и достаточно симметричный, а при рубцовой РН в 20-30% случаев он может быть асимметричным. Причины различного течения РН на парных глазах до сих пор не выяснены.

Ретинопатия недоношенных – заболевание, истоки которого лежат в неонатальном периоде, тяжесть течения определяется воздействием экзо- и эндогенных факторов. Многочисленные исследования перинатологов всего мира направлены на определение причин, подчеркивается мультифакториальность патологии, связанная с нарушением гомеостаза недоношенного ребенка. На данный момент имеются методы лечения, позволяющие остановить отслойку сетчатки, предотвратить инвалидность, но

отсутствуют доступные методы выделения детей группы риска по развитию различных стадий РН на основе сочетания анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков на донозологическом этапе.

## **1.2. Диагностика ретинопатии недоношенных и тактика ведения детей группы риска**

Целью скрининга наличия РН является своевременное выделение детей с риском развития заболевания [98]. В высокоразвитых странах Европы критериями для скрининга являются масса тела при рождении менее 1501 г и срок гестации при рождении менее 32 недель, но существуют рекомендации для осмотра детей с большей массой при рождении, если имелась пролонгированная терапия кислородом [165]. В США осмотр детей проводится при массе при рождении менее 1501 г и срока гестации при рождении менее 29 недель [74]. Новорожденные с массой тела при рождении от 1501 до 2000 г при клинических особенностях для риска развития РН осматриваются в США, но в Англии такой скрининг не проводится. В низко- и среднеразвитых странах дети с массой более 1501 г имеют риск для развития РН. Критерии для скрининга в США и Англии не включают в себя всех детей, имеющих риск развития заболевания [111].

Начало и прогрессирование РН связывается преимущественно постконцептуальным возрастом, и только затем постнатальным возрастом или неонатальными условиями [99, 148]. У большинства детей заболевание развивается между 37 и 39 неделями гестационного возраста [98], с границами от 32 недель гестации до 10 недель жизни. Таким образом, так как большинство клинических рекомендаций для скрининга в настоящее время относятся к 4-й и 7-й неделям жизни, Reynolds J. D. и др. предложили алгоритм, основанный на постконцептуальном возрасте, для обследования большинства незрелых детей, если масса менее 1500 г, то осмотр необходим



между 4-6-й неделями жизни; если более 1500 г, то между 6-8-й неделями [163].

В Российской Федерации по протоколу «Принципы ранней диагностики, профилактики и лечения ретинопатии недоношенных детей», который разработан Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) под руководством академика РАМН Н.Н. Володина, к группе риска по возникновению РН относятся недоношенные дети с массой тела при рождении менее 2000 г и сроком гестации до 34-х недель, что обеспечивает максимальное предупреждение развития РН. Начало срока осмотра глазного дна определяется постконцептуальным возрастом, первое обследование должно проводиться на 32 неделе гестационного срока, через 3-4 недели после рождения. Следующие осмотры приходятся на каждые 2 недели до завершения васкуляризации или появления РН. При появлении первых признаков РН осмотр проводится еженедельно до полного регресса заболевания или стихания активности процесса. При “плюс”-болезни – 1 раз в 3 дня.

Осмотры проводятся в условиях перинатальных центров или отделений патологии новорожденных. При выписке из отделений патологии новорожденных, перинатальных центров, родителям ребенка на руки должны выдаваться документы с подробным описанием офтальмостатуса, диагнозом, указанием сроков следующего осмотра, а также направление для дальнейшего наблюдения ребенка в кабинете катамнеза или в специализированной офтальмологической поликлинике города, области.

При прогрессировании ретинопатии до “пороговых” стадий ребенок направляется на проведение лазер- или криокоагуляции сетчатки в специализированное офтальмологическое отделение.

После стихания активности процесса все дети с РН должны осматриваться офтальмологом в кабинете катамнеза детской больницы, в

специализированной офтальмологической поликлинике города, области или в поликлинике по месту жительства в возрасте 6, 12 мес., далее ежегодно [50].

Выделение групп детей, угрожаемых по развитию заболевания, во всем мире проводится по учету массы тела и срока гестации при рождении, отсутствует подход к применению факторов риска в неонатальный, донозологический период, отмечается «офтальмологический» подход к неонатальному заболеванию, отсутствуют рекомендации по снижению частоты развития РН для неонатологов, реаниматологов.

### **1.3. Оценка состояния здоровья недоношенных детей, сочетанность поражения органов и систем недоношенного ребенка**

В мире частота преждевременного родоразрешения до 37 недели гестации составляет примерно до 6,5%; до 1,5% детей рождаются с массой тела менее 1 500 г, со сроком гестации менее 32 недель [152]. Шансы выживания недоношенных значительно увеличились в последние десятилетия во всей Европе, если в 70-80-ых годах XX века неонатальный период переживали только 15-40% пациентов данной группы риска, то на данный момент число таких новорожденных составляет более 90% [177]. В Свердловской области за последние 10 лет частота рождения недоношенных новорожденных составляет от 6 до 8%.

Основными причинами недоношенности являются заболевания матери, многоплодная беременность, внутриутробное инфицирование, раннее излитие околоплодных вод, преждевременная родовая деятельность, гестозы средней степени тяжести и тяжелые, острая отслойка плаценты и др.

Основой здоровья детей являются хорошее выхаживание и перинатальное сопровождение беременных группы риска, как и дальнейшее неонатальное ведение в отделениях интенсивной терапии.

До сих пор сохраняются основные проблемы здоровья недоношенных детей: незрелость органов и их функционирования, которые в постнатальный период ведут к острым заболеваниям, а также хроническим пульмональным и неврологическим повреждениям [6, 7, 10, 21, 28, 152]:

- КРДС, БЛД, хронические заболевания легких;
- ВЖК, ПВЛ;
- персистирующий артериальный проток;
- апное, брадикардия;
- некротизирующий энтероколит;
- повышенная восприимчивость к инфицированию, нозокомиальный сепсис;
- гипотермия, гипогликемия;
- остеопения и рахит, приводящие к дисплазии тазобедренных суставов;
- ранняя и поздняя анемия недоношенных;
- ретинопатия недоношенных, слепота;
- психомоторная задержка развития, неврологические отклонения.

Как показало исследование, направленное на оценку особенностей физического развития на первом году жизни детей с массой менее 1 500 г, на всех этапах выхаживания основной задачей педиатров является создание максимально оптимальных условий для адаптации к окружающей среде. Решающая роль отводится вскармливанию на первом году жизни, особенно в раннем неонатальном периоде. Исследователи отмечают, что необходимо достижение к 40-й неделе гестационного возраста массо-ростовых показателей, соответствующих здоровому доношенному ребенку, чем и определяется прогноз физического развития в дальнейшем [2].

Многие исследователи обращают внимание на психомоторное развитие недоношенных детей, и большинство неврологов и педиатров используют при

оценке перерасчет на недели беременности. В общем, психомоторное развитие ребенка является интегральным показателем соматического и неврологического здоровья. Тем более, при обследовании недоношенного ребенка с нарушением зрения, даже при перерасчете, будет регистрироваться отставание в развитии. Все это может привести к поздней диагностике неврологической патологии. Моторное развитие у глубоконедоношенных детей с тяжелыми стадиями РН задержано: статическое на 1,5 эпикризных срока, динамическое – на 4 возрастных срока относительно детей аналогичной степени недоношенности с сохраненными функциями зрительного анализатора. После 6-ти мес. скорректированного возраста скорость приобретения познавательных навыков увеличивается за счет развития слухового анализатора, тактильных функций, психомоторной координации [34, 51].

В первые два месяца жизни у здорового ребенка происходят становление витальных функций организма в виде способности к самостоятельному дыханию, глотанию, удерживанию и усваиванию пищи, а также восприятия внешней среды, слухового и зрительного анализаторов, появления эмоционального контакта с матерью и родными. Все эти моменты развития нарушены у недоношенного ребенка, особенно при перенесенных критических состояниях в периоде новорожденности, и тем большее значение имеет анализ как раннего, так и позднего неонатального периода жизни ребенка для выявления последующей заболеваемости с определением тактики наблюдения и лечения.

Как известно, заболеваниями, приводящими к инвалидности и характерными только для недоношенных детей, являются бронхо-легочная дисплазия, внутрижелудочковые кровоизлияния с формированием перивентрикулярной лейкомаляции и ретинопатия [60, 86]. Все эти заболевания связаны с незаконченностью фетального развития на момент рождения и невозможностью неонатологами создать искусственно

соответствующие условия для роста преждевременно рожденного ребенка. По данным американских исследователей, последствиями энцефалопатии недоношенных детей являются в четверти случаев умственная отсталость или же пограничные состояния интеллекта, что требует особого обучения в школах; в 5-10% наблюдается ДЦП. В группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении уровень инвалидности по неврологическим отклонениям достигает 50% [76, 83].

В 16 недель внутриутробного развития начинается рост зародышевого матрикса и сосудов от диска зрительных нервов по направлению к периферии. Причиной перивентрикулярно-интравентрикулярных кровоизлияний является наличие слоя субэпэндимального герминального матрикса, который представляет собой сосудистую систему из одного слоя эндотелия, в нем находятся клетки-источники церебральных нейробластов. Также у сосудистого ложа зародышевого матрикса повышена фибринолитическая активность. Наибольший объем герминальный матрикс занимает в области переднего рога бокового желудочка и таламокаудальном углу в 28-32 недель развития плода. Здесь он состоит из густого скопления больших и малых темных клеток (глиобласты), а также небольшого количества светлых клеток.

Герминальный матрикс максимально развит к 24-й неделе беременности, последующий регресс заканчивается к 35-й неделе гестации. В сетчатке же к 34-й неделе завершается формирование сосудистой сети в носовой части сетчатки (диск зрительного нерва, из которого растут сосуды, находится ближе к носовой стороне), сетчатка по анатомическому строению готова к восприятию зрительного сигнала. К сожалению, по данным литературы не удалось найти причины инволюции герминального матрикса, но, несомненно, имеется связь между данными структурами и, возможно, развитие их происходит под влиянием одних факторов. С 16-й недели внутриутробного развития в слое нервных волокон дисков зрительных нервов перипапиллярно появляется скопление веретенообразных клеток, которые, по-видимому,

являются клетками-предшественниками эндотелия сосудов в период эмбрионального развития (герминальный матрикс представляет собой клетки эндотелия). Совпадение локализации и сроков созревания веретенообразных клеток позволяет считать их клетками-предшественниками сосудов. Также происходит миграция астроцитов от дисков зрительных нервов к периферии, которая предшествует росту сосудов. Астроциты, кроме того, могут индуцировать формирование капилляроподобных структур из эндотелия в культуре клеток. Таким образом, имеется общность строения и развития сетчатки и герминального матрикса.

Как при возникновении БЛД, так и при развитии РН основным звеном патогенеза является токсическое действие повышенной концентрации кислорода на ткани для купирования последствий гипоксии в результате активации свободнорадикального окисления. Возникает повреждающее действия супероксидного аниона и развитие окислительного стресса, что приводит к формированию дизрегуляторных процессов на уровне межклеточного воздействия (Jobe A.H., Bancalari E., 2001). При гипоксии начинается экспрессия и секреция паракринных факторов, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) при РН выделяется через ретинальные клетки стромы (астроциты, мюллеровские клетки), при БЛД в альвеолярных септах. С одной стороны, повышение данного фактора ведет к экстравазации протеинов плазмы, таких как плазминоген и фибриноген. С другой стороны, VEGF-фактор стимулирует клетки эндотелия в ангиогенный фенотип с измененной генной экспрессией, к примеру, высокая регуляция механизмов ангиогенного эффекта, как перицеллюлярный протеолиз (трипсин, химотрипсин, каллекреин, ренин, урокиназа, плазмин, коллагеназа и эластаза, тромбин, цистеин-, аспартат-, металлопротеазы). Плазминоген переходит в активный плазмин. Таким образом, в процессе ангиогенеза деградация экстрацеллюлярной матрицы является предпосылкой для инвазии эндотелиальных клеток и образования новой капиллярной пластины. Далее,

для регулирования метаболизма коллагена выделяется базальный фактор роста фибробластов (ФРФ). Ряд данных свидетельствует о том, что основная функция ФРФ связана с митогенной деятельностью различных клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения: если на сетчатке образуется вал из фибробластной ткани, то при БЛД происходит увеличение толщины гладкомышечного слоя и сужение просвета бронхов [22].

Г.Д.Князева и соавт. (1966 – цит. по: В.И.Салалыкин, А.И.Арутюнов, 1978) отметили, что выраженное падение  $pO_2$  в мозге приводит к морфологическим изменениям в нем. Наиболее ранними из них являются периваскулярные отеки, наиболее поздними – множественные кровоизлияния. В итоге могут формироваться двойные патологические изменения микроциркуляторного русла: растяжение и закупорки капилляров с образованием микроаневризм и экссудатов и нарушения проницаемости ГЭБ за счет изменений в межэндотелиальных структурах [56].

В условиях нарушенного ГЭБ облегчается проникновение веществ в мозг, что вызывает общие нарушения метаболизма нейронов. Гиалиновая дегенерация артериол тоже ведет к закупорке и запустеванию капилляров и сопровождается развитием коллатералей-шунтов. Возникшая периваскулярная фокальная ишемия способствует росту функционально неполноценной фиброваскулярной ткани, так как жизнеспособные клетки эндотелия проявляют склонность к пролиферации в гипоксической среде (А.С.Ефимов, 1989). Фиброваскулярные тяжи повреждают вещество мозга. Эти факторы (наличие зон неперфузируемых капилляров, диссеминированные области ишемии и венозный стаз) усиливают и пролонгируют церебральные нарушения, т.е. являются очень важным вторичным патогенетическим звеном [14].

Таким образом, важнейшим звеном патогенеза при всех данных заболеваниях является образование фиброваскулярной ткани, в результате гипоксии.

Декомпенсированный метаболический ацидоз и гиперкапния, возникающие в результате гипоксии у новорожденного, вызывают расстройства микроциркуляции в тканях, резкое нарушение регуляции тонуса периферических сосудов, спазм сосудов головного мозга и сердца, стаз крови, диапедзные и профузные кровоизлияния с падением артериального давления. В связи с изменением сосудистой и клеточной проницаемости, а также расстройством функции почек существенно нарушается обмен электролитов, снижается глюкокортикоидная функция надпочечников, что усиливает расстройства гемодинамики. Указанные изменения аналогичны таковым при шоковых состояниях.

Патоморфологически выявляются резкое полнокровие органов, сопровождающееся нарушением проницаемости сосудистой стенки, повреждением эндотелия и базальной мембраны с последующим стазом крови, периваскулярным отеком, кровоизлияниями и дистрофическими изменениями в паренхиматозных органах. Гипоксия вызывает сложный комплекс нарушений во всех органах и системах организма плода. Это позволяет говорить о мультиорганной кислородной недостаточности. Нервная система, пораженная гипоксией, получает дефектную афферентацию от гипоксически измененных тканей, органов и систем организма [40].

Несовершенство корковой регуляции у недоношенных детей, сниженная функция рецепторов, воспринимающих раздражения, обуславливает слабую чувствительность дыхательного центра к углекислому газу и недостатку кислорода. Этим объясняется нестойкость и лабильность дыхательной системы, нарушения ритма и частоты дыхания, быстрая истощаемость дыхательного центра и появление апноэ.

В результате прекращения регулирующего влияния ЦНС на трофику печени и желудочно-кишечного тракта, а также глубокими нарушениями регионарной гемодинамики, возникающими из-за централизации и



последующей децентрализации системного кровообращения, возникают расстройства функций пищеварительного тракта.

Кровоток в печени меняется, поражаются гепатоциты, нарушаются все их основные функции: мочевинообразовательная, белковосинтезирующая, витамин-К ферментообразующая, экскреторная. Угнетается окислительное фосфолирование, может возникнуть гипергликемия, развитию которой способствует затруднение потребления глюкозы тканями и усиление глюконеогенеза. При недостатке кислорода в печени нарушается окисление ацетоуксусной кислоты, повышается уровень ацетоновых тел в крови и усиливается ацидоз. Возникают метаболические сдвиги в печени с накоплением различных веществ. В печени выделяется вазодепрессорный фактор – ферритин, который поступает в кровь и вызывает дилатацию резистивных сосудов. В условиях гипоксии и метаболического ацидоза возникает повышение внутричерепного сопротивления и уменьшение кровотока в мезентериальных сосудах.

При спазме сосудов органов пищеварения продолжается гипоксия, уменьшается секреция и кислотность желудочного сока, угнетается моторная функция кишечника. Плазменные белки и жидкая часть крови проникают в просвет и стенки органов пищеварения. Образующиеся токсические вещества из-за нарушения барьерной функции кишечника и печени попадают в кровь, усиливая интоксикацию организма [23, 40].

Как следует из представленного обзора литературных данных, преждевременное рождение ребенка сопровождается воздействием множества экзо- и эндогенных факторов перинатального периода, которые предрасполагают к возникновению тяжелых заболеваний, приводящих, в том числе, к инвалидности. Более 50-ти лет продолжаются исследования, посвященные факторам риска развития ретинопатии недоношенных, причинам возникновения тяжелых стадий, приводящих к слабовидению и слепоте, определению оптимальной тактики наблюдения и хирургического

лечения заболевания. Однако, все исследования направлены на проспективное, однофакторное определение факторов. Большинство перинатологов подчеркивают значимость сочетанной патологии недоношенных детей, но, тем не менее, отсутствуют данные о комплексной характеристике функционального состояния органов и систем ребенка в неонатальный период в донологический, острый период при различных заболеваниях. Учитывая возрастание числа преждевременно рожденных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела, необходимость анализа результатов их выхаживания, поиск путей снижения заболеваемости, все в большей степени возрастает значение работ, посвященных данному контингенту пациентов, междисциплинарному, комплексному подходу в ведении недоношенных детей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 98 недоношенных новорожденных с массой тела от 600 до 2000 г и сроком гестации от 25 до 34 недель, госпитализированных на 1-2 сутки жизни в реанимационно-консультативный центр новорожденных Областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбурга (ОДКБ №1) с 2006 по 2008 гг. Все дети при поступлении находились в тяжелом, угрожающем жизни состоянии за счет дыхательной недостаточности, неврологической симптоматики. Из исследования исключены дети с множественными врожденными пороками развития, наследственными хромосомными и генетическими заболеваниями, с задержкой внутриутробного развития, подтвержденной ВУИ. При анализе физического развития детей при рождении использовались такие параметры, как масса тела и срок гестации при рождении, а также окружности головы и груди для исключения того или иного типа задержки внутриутробного развития и определения более точного срока гестации при рождении. Все дети родились на территории Свердловской области, из них 56 детей (59%) в родильных отделениях районных больниц, в роддомах, перинатальных центрах Свердловской области, 42 ребенка (41%) – в роддомах г. Екатеринбурга и ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества Федерального агентства высокотехнологичной медицинской помощи», г. Екатеринбург. По полу пациенты разделились следующим образом: 50% (49 детей) – мальчики, 50% (49 детей) – девочки.

С 2002 г. на базе Государственного учреждения здравоохранения детская клиническая больница восстановительного лечения Научно-практический центр «Бонум» (ГУЗ ДКБВЛ НПЦ «Бонум») (директор – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Блохина С.И.), в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Свердловской области от 07.04.2002

г., функционирует Областной офтальмологический центр для детей с ретинопатией недоношенных. Данное лечебное учреждение является клинической базой ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава». Во время нахождения в стационаре и после выписки из отделений патологии новорожденных ОДКБ №1 все пациенты обследованы в Областном центре ретинопатии недоношенных при ГУЗ ДКБВЛ НПЦ «Бонум».

Для анализа использовались выписки из реанимационных отделений роддомов Свердловской области, стационарные карты отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделений патологии новорожденных ОДКБ №1, а также амбулаторные карты Областного центра ретинопатии недоношенных.

Все дети в соответствии с целью исследования по наличию или отсутствию ретинопатии недоношенных были разделены на следующие группы ( $M \pm \delta$  - все значения представлены в виде средней  $\pm$  стандартное отклонение,  $M \pm m$  все значения представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка среднего отклонения).

Группа I (основная) – дети с ретинопатией недоношенных

– 61 ребенок (62%), средняя масса тела детей в данной группе при рождении составила  $M \pm \delta$ ;  $M \pm m$  -  $1212 \pm 303,70$ г,  $1212 \pm 38,92$  г; средний срок гестации при рождении  $28,33 \pm 1,96$  недель.

В данной группе дети были разделены на две подгруппы в зависимости от стадии РН для определения различий причин возникновения тяжелых стадий заболевания:

- группа IA - с ретинопатией недоношенных I, II стадий - 35 детей (36%), средняя масса при рождении  $1268 \pm 312,77$ г,  $1268 \pm 52,91$  г; средний срок гестации при рождении  $28,4 \pm 1,99$  недель;

- группа IV - с ретинопатией недоношенных III, IV, V стадий – 26 детей (26%), средняя масса при рождении  $1144 \pm 284,27$  г,  $1144 \pm 55,7$  г, средний срок гестации при рождении  $28,18 \pm 1,97$  недель.

Группа II (контрольная, для выявления причин отсутствия заболевания) – группа недоношенных без развития ретинопатии - 37 детей (38%) – средняя масса тела ребенка при рождении составила  $1593 \pm 273,66$  г,  $1593 \pm 44,88$  г; средний срок гестации при рождении  $30,11 \pm 1,76$  недель.

Сравнение анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных проводилось между контрольной группой и основной при ее разделении на подгруппы. Для множественных сравнений при проверке t - критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони получены следующие данные:

- для основной и контрольной групп  $t = 6.245$  (число степеней свободы = 96;  $P = 0.0005$ );

- для группы IA и контрольной группы  $t = 4.702$  (число степеней свободы = 70;  $P = 0.0005$ );

- для группы IV и контрольной группы  $t = 6.321$  (число степеней свободы = 61;  $P = 0.0005$ );

- для групп со стадиями ретинопатии I и II, с группой со стадиями III, IV и V  $t = -1.591$  (число степеней свободы = 59;  $P = 0.117$ ).

Таким образом, по полученному t - критерию Стьюдента и вероятности справедливости (вероятности ошибки) возможно сравнение основной и контрольной групп, а также обеих подгрупп основной группы с контрольной. Сравнение подгрупп основной группы при однофакторном дисперсионном анализе невозможно, что объясняется небольшим межгрупповым числом свободы среднего отклонения и стандартной ошибки среднего отклонения.

При проведении работы использовалась специализированная база данных «Spectator офтальмология - 2», созданная совместно с сотрудниками кафедры информационных технологий Уральского государственного

политехнического университета (УГТУ-УПИ) в 2004 г. База данных содержит паспортные сведения, информацию о перинатальных факторах риска, первичном осмотре, видах проведенного лечения и его результатах, сведения о динамическом наблюдении.

Оценка состояния здоровья проводилась при поступлении в реанимационно-консультативное отделение новорожденных: на 7-е, 14-е, 30-е сутки жизни, а также по данным стационарных карт отделений патологии новорожденных ОДКБ №1. Для объективизации оценки состояния больных в стационаре использовали шкалу «нейросоматовегетативный портрет» (Аронскинд Е. В., Кузнецов Н. Н., 2000) с определением интегральных показателей ЦНС, ССС, респираторной, пищеварительной и системы экскреции.

Регистрация результатов офтальмологического обследования производилась с учетом рекомендаций Международного комитета по РН и с использованием Международной классификации РН (1984) с дополнениями от 2005 года. Заболевание делится по стадиям, локализации и протяженности экстраретинального роста. Для офтальмологического обследования применялись: прямая и обратная офтальмоскопия с помощью электрического офтальмоскопа, бинокулярная обратная офтальмоскопия с помощью налобного офтальмоскопа «Keeler» и набора широкоугольных линз, проводилось обследование с фоторегистратией на широкоформатной ретинальной цифровой камере «RetCam II».

Для выполнения поставленных в работе задач был проведен анализ карт диспансерного наблюдения детей в Областном центре ретинопатии недоношенных ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум». Все дети в установленные сроки, в соответствии с методическими рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Принципы ранней диагностики, профилактики и лечения ретинопатии у недоношенных детей» осматривались офтальмологом, а именно на 32-й неделе гестации, затем каждые 2 недели до появления РН или завершения васкуляризации. При

наличии рН осмотр проводился еженедельно, при «плюс» - болезни каждые три дня. При III стадии заболевания, при отсутствии регресса, а также при IV, V стадиях проводилась лазеркоагуляция сетчатки, витреоретинальное вмешательство с органосохраняющей целью. В 3 месяца жизни определялся исход ретинопатии недоношенных. Все дети находились на диспансерном учете от 1,5 месяцев до 12 месяцев жизни в Областном центре ретинопатии недоношенных при ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум».

В течение первых полутора мес. жизни детей, в зависимости от тяжести состояния, проводились необходимые лабораторные и инструментальные исследования, изложенные ниже.

Для оценки состояния ЦНС и висцеральных органов применялись ультразвуковое исследование мозга, сердца, печени, почек, поджелудочной железы, рентгенография органов грудной клетки на базе лабораторно-диагностического отделения ОДКБ №1, а также ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», с помощью аппаратов «Siemens» (784 исследования).

Показатели сердечно-сосудистой деятельности в остром периоде (АД, ЧСС), кардиография и уровень оксигенации регистрировались на мониторах «Marquella Hellige» (786 исследований).

Проводилось определение уровня белка, билирубина, мочевины, глюкозы в сыворотке крови при помощи биохимического анализатора «Cobas mira plus» (808 исследований).

Исследование газов крови, рН проводилось в гепаринизированных пробах цельной крови на анализаторе «Stat Profile phox Plus» (проведено 1202 исследования).

За норму кислотно-щелочного состояния были приняты параметры кислотно-щелочного состояния здорового новорожденного, хотя, как известно, многие авторы рекомендуют придерживаться при проведении ИВЛ недоношенным детям более низкую границу рН крови, до 7,25, но в исследовании были выбраны именно параметры, характерные для здоровых

новорожденных. Учет колебаний КОС проводился по принципу: если в один день имелись колебания, то это значение было принято за единицу.

С 2007 г. по 2008 г. 38 детям в рамках диссертационного исследования проводились диспансерные осмотры невролога, ортопеда, педиатра в 3, 6 и 12 месяцев жизни с проведением соответствующих вышеобозначенных лабораторных и инструментальных исследований.

Полученные в результате исследования фактические материалы в виде качественных и количественных клинических, лабораторно-инструментальных признаков регистрировались в электронном архиве, представляющем собой компьютерную базу данных, реализованную в пакете MS Excel. Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов MS Excel, Primer of Biostatistics 4.03, STATISTICA 6.1.

Для статистической обработки результатов применялись параметрические и непараметрические методы расчёта достоверности межгрупповых различий: t-критерий Стьюдента, критерий Фишера, проводилось сравнение долей по методу Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался  $\leq 0,05$ . Данные подверглись обработке при помощи дискриминантного анализа, позволяющего отнести объект с определенным набором признаков (симптомов) к одному из известных классов. Метод применялся для решения многих диагностических задач, задач прогнозирования и выбора коррекционных воздействий.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Частота ретинопатии недоношенных по Свердловской области в 2005-2008 гг.

Для изучения частоты ретинопатии недоношенных в зависимости от массы тела и срока гестации при рождении нами методом случайной выборки из базы данных «Spectator офтальмология - 2» были отобраны 682 ребенка с массой тела при рождении от 600 до 2000 г и сроком гестации от 25 до 34 недель. На основе проведенного анализа установлена четкая зависимость между частотой возникновения РН и массой тела, сроком гестации при рождении.

Таблица 1

**Частота возникновения РН в зависимости от массы тела**

Вес при рождении (г)	I стадия n=155	II стадия n=64	III стадия n=23	IV стадия n=9	V стадия n=17	Группа риска n=414
< 1000 n=83	36 (43,37%)*	13 (15,66%)	7 (8,43%)	3 (3,61%)	3 (3,61%)	21 (25,30%)*
1000-1249 n=103	31 (30,10%)	16 (15,53%)	6 (5,83%)	1 (0,97%)	2 (1,94%)	47 (45,63%)
1250-1499 n=127	35 (27,56%)	16 (12,60%)	4 (3,15%)	1 (0,79%)	2 (1,57%)	69 (54,33%)
≥1500...<2000 n=369	53 (14,36%)*	19 (5,15%)	6 (1,63%)	4 (1,08%)	10 (2,71%)	277 (75,07%)*
Итого	155 (22,73%)	64 (9,38%)	23 (3,37%)	9 (1,32%)	17 (2,49%)	414 (60,70%)

Примечание: \* – при вычислении критерия Крускала-Уоллиса  $H = 20.525$ ,  $p < 0.01$ , то есть имеется значительное расхождение средних рангов.

Как следует из табл. 1, частота РН достигает 25% у детей с массой при рождении от 1500 г до 2000 г, 46 % у детей с массой от 1249 г до 1499 г, 54% у детей с массой от 1000 г до 1249 г, и при массе менее 999 г – 75%. Частота ретинопатии инвалидизирующих стадий колеблется от 5% до 15% в зависимости от массы тела.

**Частота встречаемости РН в зависимости от срока гестации при рождении**

Гестационный срок при рождении (недели)	I стадия n=155	II стадия n=64	III стадия n=23	IV стадия n=9	V стадия n=17	Группа риска n=413
≤25 n=9	4 (44,44%)	3 (33,33%)	2 (22,22%)	0,00 %	0,00 %	0,00%
26-27 n=75	31 (41,33%)	15 (20,00%)	4 (5,33)	3 (4,00%)	2 (2,67%)	20 (26,67%)*
28-29 n=98	34 (34,69%)	14 (14,29%)	5 (5,10)	2 (2,04%)	6 (6,12%)	37 (37,76%)
30-31 n=206	56 (27,18%)	18 (8,74%)	7 (3,40)	2 (0,97%)	3 (1,46%)	120 (58,25%)
≥32 n=294	30 (10,20%)*	15 (5,10%)	5 (1,70)	2 (0,68%)	6 (2,04%)	236 (80,27%)*
Итого	155 (22,73%)	64 (9,38%)	23 (3,37%)	9 (1,32%)	17 (2,49%)	413 (60,70%)

Примечание: \* – при вычислении критерия Крускала-Уоллиса  $H = 15.280$ ,  $p < 0.01$ , то есть имеется значительное расхождение средних рангов.

По данным табл. 2, при анализе срока гестации при рождении наиболее подвержены развитию заболевания дети с гестационным возрастом от 26-ти до 29-ти недель - 70%. Затем частота возникновения РН постепенно снижается, при сроке гестации 30-31 неделя она достигает 40%, при 32-х и более недель – 20%.

Таким образом, при анализе массы тела и срока гестации при рождении в выборках пациентов определилось значительное различие по степени выраженности признака (заболеваемость РН) в группах с высоким уровнем достоверности ( $p < 0.01$ ), то есть чем меньше масса тела и срок гестации при рождении недоношенного ребенка, тем выше риск развития РН. Полученные результаты показывают наличие РН у детей Свердловской области при массе от 1500 г до 2000 г, сроке гестации от 32-х до 34-х недель при рождении в 20% случаев, в отличие от высоко- и среднеразвитых стран мира, в которых учет заболевания у данной категории пациентов не проводится.

### **3.2. Состояние здоровья и особенности течения беременности и родов у матерей пациентов с ретинопатией недоношенных**

Нами проанализированы состояние здоровья матерей 98 недоношенных новорожденных, течения беременности и родов, в результате выявлены следующие данные.

На момент рождения ребенка средний возраст матерей составил в основной группе с развитием ретинопатии различных стадий,  $M \pm \delta$  (группа I) -  $27,02 \pm 6,18$  лет, в группе с ретинопатией 1 и 2 стадий (группа IA) -  $26,4 \pm 7,02$  лет, в группе с ретинопатией 3, 4 и 5 стадий (группа IB) -  $26,48 \pm 6,49$  лет, в контрольной группе, без ретинопатии, (группа II) -  $26,58 \pm 5,87$  лет. Для множественных сравнений при проверке t - критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони получены следующие данные для основной и контрольной групп:  $t = 0,0005$  (число степеней свободы = 96;  $p = 1,000$ ), различия недостоверны. При расчете точного критерия Фишера в группе детей с тяжелыми стадиями РН достоверно чаще встречается возраст матерей старше 26 лет (17 женщин - 63%,  $p = 0,042$ , различие достоверно по сравнению с контрольной группой). При расчете в остальных группах достоверных различий по возрастным отличиям у матерей не выявлено.

При исследовании соматического статуса исследуемых групп определены следующие данные (см. табл. 3).

Таблица 3

**Особенности соматического статуса матери по классам МКБ-10**

Признак	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Класс III - Болезни крови, кроветворных органов	16 (26%)	8 (22%)	8 (32%)	10 (26%)
Класс IV - Болезни эндокринной системы	12 (20%)	8 (22%)	4 (14%)	3 (9%)
Класс VI - Болезни нервной системы	8 (13%)	6 (17%)	2 (8%)	4 (11%)
Класс VII - Болезни глаза и его придаточного аппарата	9 (15%)	6 (17%)	3 (11,5%)	5 (13,5%)
Класс IX - Болезни системы кровообращения	9 (15%)	5 (14%)	4 (15%)	4 (11%)
Класс X - Болезни органов дыхания	7 (11%)	5 (14%)	2 (7%)	3 (9%)
Класс XI - Болезни органов пищеварения	11 (18%)	7 (20%)	4 (15%)	8 (22%)
Класс XIV - Болезни мочеполовой системы	34 (56%)	17 (48%)	17 (64%)	16 (43%)
Сочетание заболеваний разных классов	22 (36%)* p=0,04	12 (34%)	10 (38%)	6 (16%)

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Как следует из табл. 3, в два раза чаще при анализе эндокринологического статуса женщин определены те или иные заболевания (патология щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет), 20% и 9% соответственно. Наличие инфицирования мочевыводящих путей, половой системы, в период беременности (кольпиты различной этиологии; хронический пиелонефрит) подтверждено в более чем у половины женщин в основной группе, что на 13% больше, чем у матерей контрольной группы. Анемия средней и тяжелой степени во время беременности подтверждена практически у каждой четвертой женщины исследуемых групп (26% и 26% соответственно). Достоверных отличий по частоте поражения нервной системы, зрительного аппарата, органов кровообращения, дыхания, пищеварения, не получено.

Выявлено достоверное различие в наличии сочетанной патологии у матерей детей основной группы ( $p < 0,05$ ).

В табл. 4 представлены особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей сравниваемых групп.

Таблица 4

**Особенности акушерского-гинекологического анамнеза матерей детей  
исследуемых групп**

Порядковый номер беременности, родов	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
1 беременность, 1 роды	15 (25%)	10 (28%)	5 (19%)	13 (34%)
2 беременность, 1 роды	10 (16%)	8 (23%)	2 (9%)	9 (23%)
2 беременность, 2 роды	11 (18%)	7 (20%)	4 (15%)	4 (12%)
3 беременность	12 (20%)	8 (23%)	4 (15%)	5 (14%)
4 и более беременности	13 (21%)	2 (6%)	11 (42%)* ( $p=0,042$ )	6 (17%)
Среднее число беременностей $M \pm \delta$	2,8 $\pm$ 2,1	2,07 $\pm$ 0,92** ( $t=3,320$ )	3,68 $\pm$ 2,75* ( $t=2,546$ )	2,46 $\pm$ 1,79
Среднее число родов $M \pm \delta$	1,65 $\pm$ 0,9	1,37 $\pm$ 0,49** ( $t=3,298$ )	2,00 $\pm$ 1,15* ( $t=3,495$ )	1,34 $\pm$ 0,54

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ );

\*\* - различия достоверны при сравнении между группами IA и IB ( $p < 0,05$ ).

По данным табл. 4, первая беременность, первые роды были у трети женщин в основной, контрольной группах и у каждой пятой женщины в группе детей с тяжелыми стадиями ретинопатии недоношенных. При 2 беременности, 1 родах в двух случаях в основной группе предыдущая беременность завершилась выкидышем, как и у двух женщин контрольной группы. Четвертая и более беременности отмечены в 41% в подгруппе IB ( $p < 0,05$  при сравнении с детьми без развития заболевания), причем у каждой третьей женщины настоящая беременность была шестой и более по счету, что показывает четкую связь между порядковым числом беременности, преждевременным родоразрешением и развитием ретинопатии недоношенных. В структуре предыдущих беременностей от 4 и более

отмечено, что в основной группе среднее число живорождений равно 2,14; медицинских абортс 2,5; выкидышей 0,3. В двух случаях в группе детей с РН 1, 2 стадий и в одном случае в группе предыдущие беременности закончились мертворождением.

Также проведен анализ течения настоящей беременности, интранатального периода, представлен в табл. 5.

Таблица 5

**Течение настоящей беременности, интранатального периода**

Признак	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
ХФПН	16 (26%)	11 (30%)	5 (18%)	9 (23%)
Преэклампсия легкой, средней степени тяжести	15 (25%)	8 (22%)	7 (27%)	13 (34%)
Эклампсия	9 (15%)	9 (26%)	0 (0%)	2 (6%)
Длительность безводного периода более 12 ч	10 (16%)	6 (17%)	3 (12%)	9 (23%)
Отслойка нормально расположенной плаценты	8 (13%)	2 (5%)	6 (23%)	11 (29%)
Не наблюдались во время беременности	8 (13%)	2 (5%)	6 (23%)	0 (0%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Как следует из данных, представленных в табл. 5, хроническая фетоплацентарная недостаточность выявлена с одинаковой частотой в обеих группах. Достоверных различий по частоте выявления угрозы прерывания беременности, преэклампсии легкой, средней степени тяжести, эклампсии в сравниваемых группах не выявлено.

При анализе интранатального периода следует отметить, что безводный период более 12 часов был выявлен в 16% в основной группе, в 23% в контрольной; отслойка нормально расположенной плаценты, которая и являлась причиной преждевременных родов, наблюдалась в 13% в основной группе и у каждой третьей роженицы в контрольной группе (29%). Достоверных различий в анализируемых группах по данным признакам не выявлено.

Половина детей в обеих группах (46% и 52% соответственно) родились оперативным путем преждевременно, по показаниям со стороны матери или плода, что может указывать на внутриутробное и интранатальное страдание недоношенного новорожденного.

Итак, при анализе состояния здоровья матерей исследуемых групп выявлено, что в группе детей с РН достоверно чаще отмечается старший возраст женщин на момент рождения ребенка, более 26 лет. Дети в основной группе с достоверной разницей появились от 4-ой и более беременности. В большем проценте случаев в данной группе в соматическом статусе женщин выявлялись эндокринная патология, инфицирование МПС, преждевременные роды были обусловлены преэклампсией, эклампсией.

### 3.3. Характеристика состояния детей при рождении, анализ оказания реанимационной помощи в родовом зале

На следующем этапе исследования проводился подробный анализ клинического состояния новорожденных недоношенных в момент рождения, в первые часы после рождения.

При оценке массы тела недоношенных детей сравниваемых групп получено следующее распределение (табл. 6):

Таблица 6

#### Характеристика частоты и тяжести РН в сопоставлении с массой тела при рождении

Масса тела при рождении	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
От 600 г до 1000 г	20 (33%)** (p=0,0005)	11 (30%)** (p=0,001)	9 (36%)** (p=0,001)	1 (3%)
От 1000 до 1500 г	32 (52%)	19 (55,5%)	13 (50%)	12 (32%)
От 1500 г до 2000 г	9 (15%)** (p=0,0005)	5 (14,5%)** (p=0,0005)	4 (14%)** (p=0,0005)	24 (66%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05),

\*\* - различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,001), r= +0,494.

Как следует из табл. 6, при сопоставлении основной и контрольной групп выявлено, что чем меньше масса тела при рождении недоношенного ребенка, тем более высока вероятность развития РН. В группе с 1,2 стадиями РН и в группе с 3,4,5 стадиями РН при сравнении с контрольной группой по массе при рождении менее 1000 г значение  $p < 0,001$ , то есть частота развития ретинопатии недоношенных при массе менее 1000 г значительно возрастает - в 2,3 раза. Половина детей в основной группе с различными стадиями РН родились с массой тела от 1000 г до 1500 г, в контрольной группе таких детей одна треть. Показана четкая зависимость развития данной патологии от массы тела при рождении, убедительной связи между стадией РН и массой тела при рождении не получено.

В табл. 7 представлено распределение пациентов по сроку беременности более и менее 30-ти недель беременности при рождении.

Таблица 7

#### Гестационный возраст при рождении

Срок гестации при рождении	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
≤30 недель	52 (85%)** (p=0,0005)	29(81,5%)* (p=0,006)	23 (91%)* (p=0,003)	19 (51%)
>30 недель	9 (15%)** (p=0,0005)	6 (18,5%)* (p=0,006)	3 (9%)* (p=0,003)	18 (49%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), \*\* - различие достоверно по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ),  $r = +0,398$

По данным табл. 7, при разделении детей на группы по сроку гестации при рождении при выборе границы в 30-ть недель беременности выявлены достоверные различия: у детей со сроком гестации менее 30-ти недель в 85% отмечено развитие РН различных стадий, тогда как при сроке более 30-ти недель – лишь в 15%, очевидно, чем менее срок гестации при рождении, тем более вероятно развитие заболевания.



В соответствии со стандартом реанимационной помощи в родовом зале неонатологи проводили оценку клинического состояния детей по шкале Апгар, представлены на табл. 8.

Таблица 8

**Оценка по шкале Апгар на первой минуте**

Степень асфиксии	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Средняя (4-5 баллов)	37 (64%)	23 (65,6%)* (p=0,023)	16 (58%)	15 (40%)
Тяжелая (1-3 баллов)	22 (36%)* (p=0,036)	12 (34,4%)* (p=0,037)	10 (41%)	22 (60%)
<b>Оценка по шкале Апгар на пятой минуте</b>				
Легкая (6-7 баллов)	22 (36%)	15 (44%)	7 (27%)* (p=0,041)	20 (54%)
Средняя (4-5 баллов)	30 (49%)	15 (44%)	15 (59%)	17 (46%)
Тяжелая (1-3 баллов)	9 (15%)* (p=0,013)	5 (22%)* (p=0,021)	4 (14%)* (p=0,025)	0%

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05),

\*\* - различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Как следует из полученных данных по табл. 8, низкая оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни (от одного до трех баллов включительно) выявлена как в основной группе, так и в контрольной группе, что отражает тяжесть состояния детей, родившихся преждевременно. Большой процент детей с низкой оценкой по шкале Апгар находился в контрольной группе – 60%, все дети этой группы имели показания для проведения искусственной вентиляции легких в родовом зале.

Выявлено, что дети, развившие РН различных стадий, чаще имели низкую оценку по шкале Апгар (от одного до трех баллов включительно) на 5-ой минуте жизни (p<0,05), находились более длительно в состоянии тяжелой асфиксии.

Вентиляция легких при помощи маски в родовом зале проводилась в основной группе в 47,5%, в контрольной группе в 54% случаев. Проведение искусственной вентиляции в родовом зале потребовалось в 66% в основной группе, в 74% в контрольной группе. Высокий процент перевода на ИВЛ показывает тяжесть состояния недоношенных детей во время рождения.

Введение дофамина, адреналина в родовом зале отмечено лишь у 5% в основной группе больных и в 9% случаев в контрольной группе. Сурфактант эндотрахеально вводился в родовом зале и в первые сутки жизни в 56% в основной группе и в 49% младенцев в контрольной группе, достоверных различий не выявлено.

Таким образом, при оценке состояния детей при рождении, впоследствии заболевших РН, отмечаются следующие особенности: преобладание детей с массой тела при рождении от 600 г до 1500 г, со сроком гестации при рождении менее 30-ти недель, с длительным состоянием асфиксии после рождения.

### **3.4. Результаты клинического и инструментального обследования детей с ретинопатией недоношенных в неонатальном периоде**

#### **3.4.1. Характеристика состояния дыхательной системы**

Все дети сравниваемых групп поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных ОДКБ №1 в первые сутки жизни в тяжелом состоянии за счет дыхательной недостаточности и церебральных расстройств.

Для оценки состояния дыхательной системы детей использовались клинические портреты (Аронскинд Е. В., Кузнецов Н. Н., 2000), которые позволяют проанализировать клинические признаки поражения данной системы органов по бальной методике, где 4, 3 – интегральные показатели, соответствующие декомпенсации, 2 – интегральный показатель, соответствующий субкомпенсации, 1 – интегральный показатель, соответствующий оптимальному функционированию дыхательной системы.

## РЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Дыхание (визуально)	40-60 в мин.	учащенное, поверхностное, 60-70 в мин.	Форсированное неритмичное 70-90 в мин.	Повторяющиеся апное, патологические типы дыхания, > 90 в мин.
Биомеханика дыхания	нет нарушений	раздувание крыльев носа, умеренное западение межреберий.	Выраженное западение межреберий, умеренное втяжение грудины и западение эпигастрия, дыхание типа "качелей".	Выраженное втяжение грудины и западение эпигастрия
дыхание (аускультивно)	пузырьное, проводится по всем полям.	Ослабленное равномерно, умеренно.	Ослаблено значительно, локально.	не проводится
хрипы	нет	сухие, распространенные, проводные	влажные, распространенные крепитация, распространенные	обилие разнокалиберных хрипов.
Шунто-диффузионные расстройства	цианоза нет	периоральный цианоз или акроцианоз.	центральный цианоз, умеренно выраженный.	выраженный центральный цианоз.
рентгенография грудной клетки	норма	поствентиляционный трахеобронхит, РДС 1 ст без ИВЛ.	дренированный или ненапряженный пневмоторакс, сегментарная пневмония, РДС 2-3 ст, начинающийся отек легких, бронхо-обструктивный с-м.	эмфизема, напряженный пневмоторакс, тотальная пневмония, с-м "белого легкого", отек легких, с-м "шокового легкого", пневмоперикард, пневмомедиастинум.
КЩС	респираторный субкомпенсированный алкалоз.	респираторный алкалоз, основные показатели КЩС в пределах нормы или не достигают границ, требующих проведения ИВЛ, в том числе при ингаляции O <sub>2</sub> , независимо от механизмов компенсации.	метаболический субкомпенсированный ацидоз, Ph крови < 7,28, PaO <sub>2</sub> -42,0-49,9 мм рт. ст.	метаболический декомпенсированный ацидоз, PaO <sub>2</sub> < 42 мм. рт. ст., pH крови < 7,0 при нормальном PaCO <sub>2</sub> , или PaCO <sub>2</sub> > 75,0 мм.рт.ст.
O <sub>2</sub> терапия (маска, воронка, палатка), дополнительная респираторная поддержка	нет потребности в O <sub>2</sub> , нет показаний.	положительная реакция на дачу O <sub>2</sub> , вспомогательная ИВЛ, СРАР, СДППД.	ослабленная реакция на дачу O <sub>2</sub> , ИВЛ.	нет реакции на дачу O <sub>2</sub> , жесткие параметры ИВЛ, показания к применению ВЧИВЛ, внелегочной гемоксигенации.

В табл. 9 представлен анализ состояния респираторной системы пациентов при поступлении в реанимационное отделение.

Таблица 9

**Характеристика состояния дыхательной системы при поступлении на 1-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	36 (59%)	18 (52%)	18(68%)# (p=0,012)	23 (63%)
Субкомпенсация (2)	25 (41%)	17 (48%)	8 (32%)	14 (37%)
Компенсация (1)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
M±δ	2,61±0,53	2,52±0,51	2,73±0,55	2,71±0,62

Примечание: # – различие достоверно при сравнении внутри группы интегральных показателей 3,4 с интегральным показателем 2 (p<0,05).

На рис. 1 представлено состояние респираторной системы при госпитализации в реанимационное отделение.

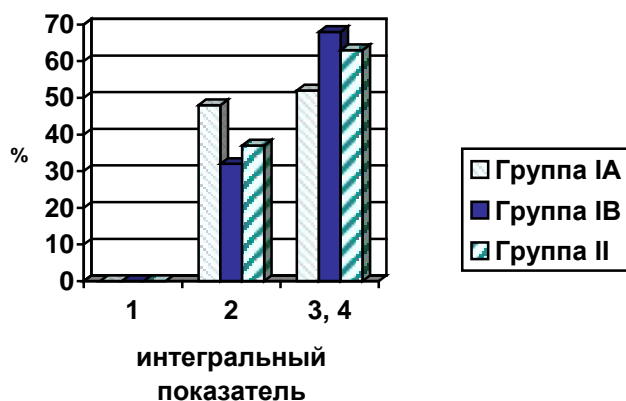


Рис. 1. Характеристика состояния дыхательной системы детей при поступлении на 1-е сутки жизни в реанимационное отделение.

Как следует из табл. 9, рис. 1, у большинства детей в основной и контрольной группах тяжесть состояния при поступлении на 1-е сутки жизни обуславливалась выраженной дыхательной недостаточностью. Дети находились на «жестких» параметрах ИВЛ, в одинаковом соотношении в

основной и контрольной группах. У детей с РН 3, 4, 5 стадий в два раза чаще отмечалось крайне тяжелое состояние деятельности респираторной системы, при сравнении с количеством детей с субкомпенсацией внутри группы (68% и 32% соответственно,  $p=0,012$ ). В группе детей с РН 1, 2 стадиями и контрольной группе тяжелые нарушения функции дыхания отмечены реже (59% и 41%; 63% и 37% соответственно).

В табл. 10 отражено состояние респираторной системы на 7-е сутки жизни детей.

Таблица 10

**Характеристика состояния дыхательной системы на 7-е сутки жизни детей**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	11 (18%)## ( $p=0,0005$ )	4 (11%)## ( $p=0,0005$ )	7 (28%)# ( $p=0,025$ )	5 (14%)## ( $p=0,0005$ )
Субкомпенсация (2)	47 (77%)	31 (89%)	16 (62%)	29 (77%)
Компенсация (1)	3 (5%)	0 (0%)	3 (10%)	3 (9%)
$M \pm \delta$	2,16 $\pm$ 0,51	2,11 $\pm$ 0,32	2,23 $\pm$ 0,69	2,06 $\pm$ 0,48

Примечание: # – различия достоверны при сравнении групп I, IA, IB интегральных показателей 3,4 с интегральным показателем 2 ( $p<0,05$ ), ## - различия достоверны при сравнении группы II интегральных показателей 3,4 с интегральным показателем 2 ( $p<0,001$ ).

По данным табл. 10, при анализе состояния респираторного тракта на 7-е сутки жизни в группе с РН 3, 4, 5 стадий по сравнению с контрольной группой в два раза чаще отмечалось изменение функции дыхательной системы в тяжелой степени, 28% и 14% соответственно.

В табл. 11 представлено состояние респираторной системы к 14-тым суткам жизни.

Таблица 11

**Характеристика состояния дыхательной системы на 14-ые сутки жизни детей**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
Субкомпенсация (2)	35 (57%)	23 (67%)# (p=0,021)	12 (45%)	14 (37%)
Компенсация (1)	25 (41%)	12 (33%)	13 (50%)	23 (63%)
M±δ	1,61±0,53* (t=2.235)	1,67±0,48* (t=2.457)	1,55±0,60	1,37±0,49

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении групп I, IA с группой II (p<0,05), # – различия достоверны при сравнении группы IA интегральных показателей 3,4 с интегральным показателем 2 (p<0,05).

На рис. 2 графически представлено состояние респираторной системы на 14-е сутки жизни.

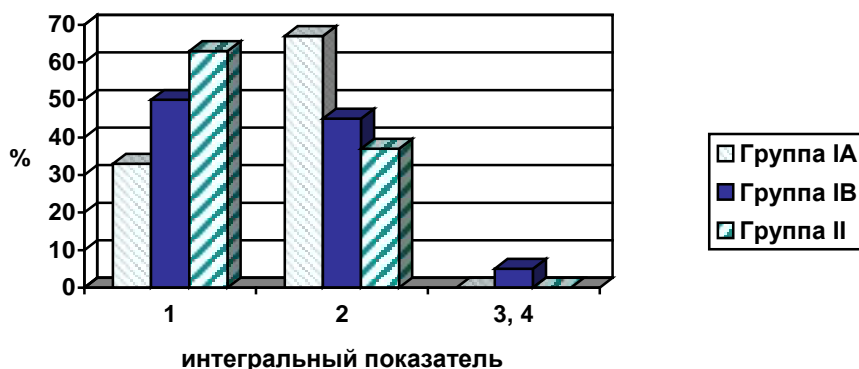


Рис. 2. Характеристика состояния дыхательной системы детей на 14-е сутки жизни.

При сравнении состояния дыхательной системы на 14-е сутки жизни выявлено, что в основной группе в 57% случаев отмечалось пограничное снижение функциональных возможностей данной системы, в контрольной группе частота встречаемости таких детей составляла 37%. Также внутри групп следует отметить, что дети, получавшие вспомогательную поддержку дыхания на 14-е сутки жизни, встречались в половине случаев в группе детей

с тяжелыми стадиями РН и в двух третях недоношенных в группе с РН 1, 2 стадий, в контрольной группе таких детей только одна треть. При сравнении среднего значения и стандартного отклонения интегральных показателей основной и контрольной групп достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) требовалась дополнительная кислородотерапия во вспомогательных режимах.

В табл. 12 представлено состояние респираторного тракта к 30-м суткам жизни.

Таблица 12

**Характеристика состояния дыхательной системы на 30-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Субкомпенсация (2)	14 (23%)##	7 (19%)##	7 (27%)##	4 (11%)##
Компенсация (1)	47 (77%)	28 (82%)	19 (73%)	33 (86%)
$M \pm \delta$	1,22±0,42	1,19±0,4	1,27±0,46	1,11±0,32

Примечание: ## – различия достоверны при сравнении внутри группы I, IA, IB, II интегральных показателей 2 с интегральным показателем 1 ( $p < 0,001$ ).

Итак, по данным табл. 12, при сравнении состояния дыхательной системы к 30-м суткам жизни в основной группе и контрольной в два раза чаще отмечалось количество детей, нуждающихся в дополнительной дыхательной поддержке. Респираторная система практически всех детей контрольной группы на 30-е сутки жизни функционировала в пределах физиологической нормы.

На рис. 3,4, представлена динамика интегральных показателей 3,4 в сравниваемых группах.



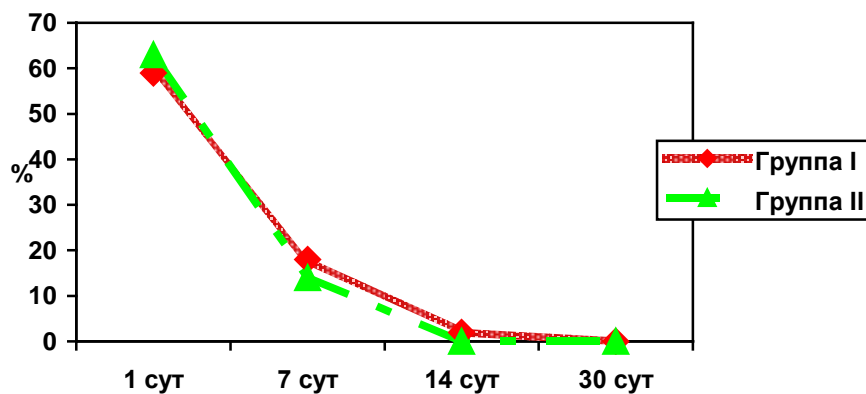


Рис. 3. Динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

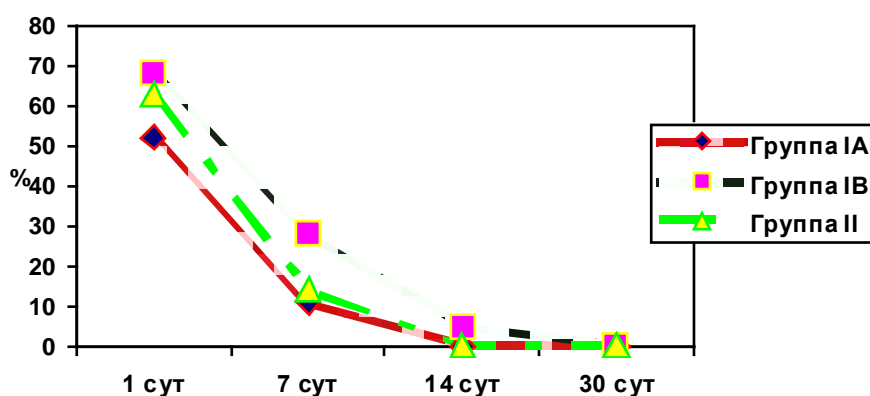


Рис. 4. Динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

Как следует из рис. 3, 4, при поступлении в стационар как в основной, так и в контрольной группах отмечается одинаковая частота критического состояния дыхательной системы. К 7-м, 14-м суткам в состоянии нарушения функционирования дыхательной системы тяжелой степени находился большой процент детей, развивших затем РН, особенно инвалидизирующих стадий ( $p < 0,05$ ).

На рис. 5, 6 представлена динамика изменения интегрального показателя функционирования дыхательной системы в степени субкомпенсации.

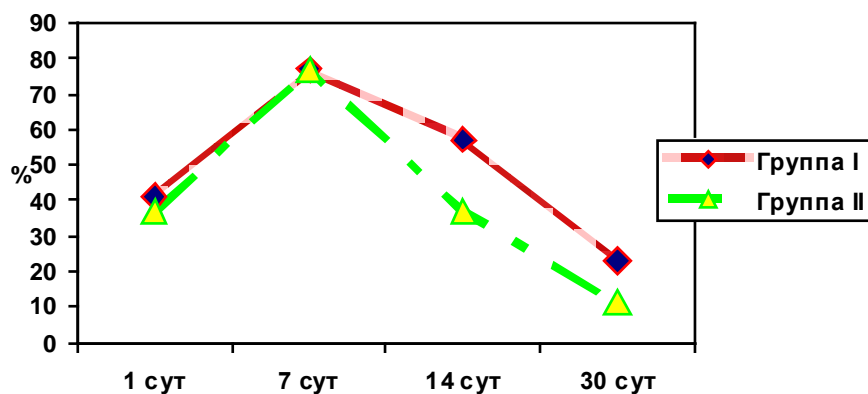


Рис. 5. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

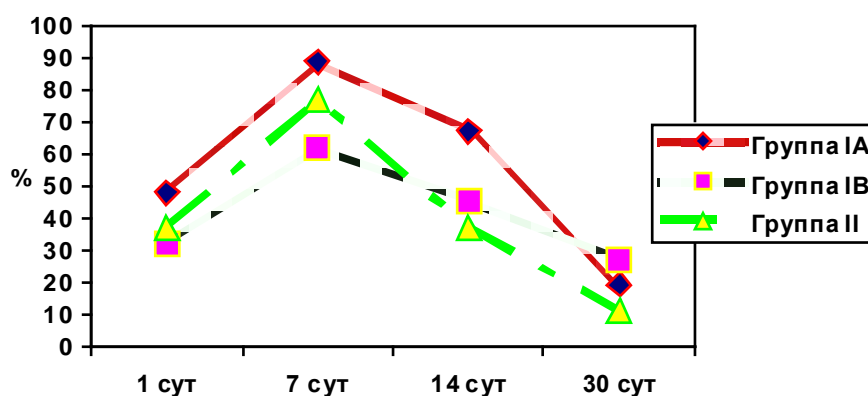


Рис. 6. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

Как следует из рис. 5, 6, в динамике 1-го мес. жизни дети из основной группы более длительно находились в стадии субкомпенсации, на 14-е и 30-е сутки жизни, этим детям потребовалась вспомогательная поддержка дыхания, в том числе и подача кислорода в инкубатор, особенно в группе детей с тяжелыми стадиями РН.

Для определения воздействия колебаний кислотно-основного состояния на развитие РН проводился контроль уровней парциального кислорода (табл. 13, 14), углекислого газа, рН крови в первые 14-ть суток жизни.

Таблица 13

**Уровень рО<sub>2</sub> (мм рт.ст.) на 1-7 сутки жизни**

Признак	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
рО <sub>2</sub> <50 1-7 день 4 и более дня	27 (44%)	14 (40%)	13 (50%)	20 (54%)
рО <sub>2</sub> <50 1-7 день, менее 4 дней	30 (49%)	19 (54%)	11 (43%)	17 (46%)
рО <sub>2</sub> <50 1-7 день 0 дней	4 (7%)	2 (6%)	2 (9%)	0 (0%)
рО <sub>2</sub> <50 8-14 день 4 и более дня	19 (31%)	10 (30%)	9 (36%)	10 (26%)
рО <sub>2</sub> <50 8-14 менее 4 дней	27 (44%)	17 (48%)	10 (38%)	15 (41%)
рО <sub>2</sub> <50 8-14 0 дней	15 (25%)	8 (22%)	7 (26%)	12 (32%)

Как следует из табл. 13, при анализе уровня парциального кислорода рО<sub>2</sub>>80 мм. рт.ст на 1-7-е сутки жизни достоверно значимых различий не выявлено, но отмечается больший процент детей с уровнем рО<sub>2</sub>>80 мм рт.ст. в первые 7 дней жизни с частотой от 1-го до 4-х дней в основной группе - 43%, тогда как в контрольной таких детей всего 26%.

Таблица 14

**Уровень рО<sub>2</sub>>80 (мм рт.ст.) на 8-14 сутки жизни**

Признак	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
рО <sub>2</sub> >80 0-7 день 4 и более дня	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
рО <sub>2</sub> >80 0-7 день менее 4 дней	26 (43%)	14 (41%)	12 (45%)	10 (26%)
рО <sub>2</sub> >80 0-7 день 0 дней	35 (57%)	21 (59%)	14 (55%)	26 (71%)
рО <sub>2</sub> >80 8-14 день 4 и более дня	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
рО <sub>2</sub> >80 8-14 день менее 4 дней	16 (26%)* (p=0,014)	7 (19%)	9 (36%)* (p=0,005)	2 (5%)
рО <sub>2</sub> >80 8-14 день 0 дней	45 (74%)* (p=0,014)	28 (81%)	17 (64%)* (p=0,005)	35 (95%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Как следует из табл. 14, при анализе уровня парциального кислорода рО<sub>2</sub>>80 мм рт.ст. на 8-14-е сутки жизни выявлены достоверные различия

( $p < 0,05$ ) (см. рис. 7): более часто гипероксемия встречается в группе с развитием РН – в 26% случаев основной группы, а в группе с тяжелыми стадиями РН количество детей возрастает до 36%, тогда как в контрольной таких детей всего 5%.

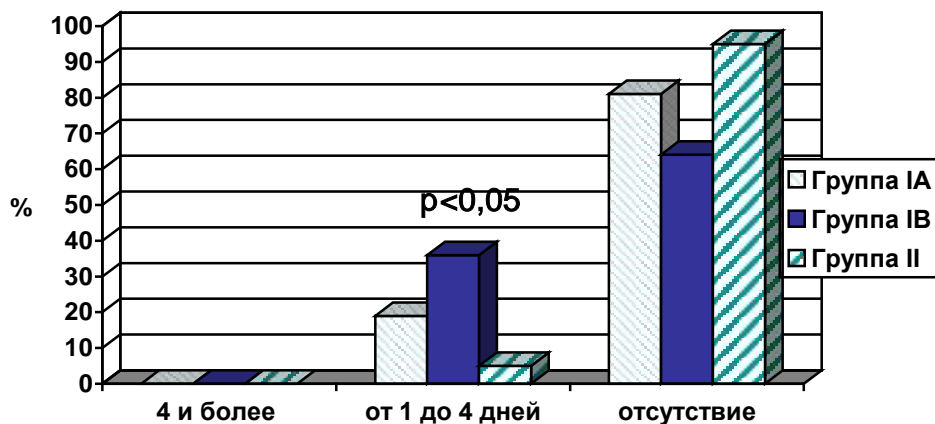


Рис. 7. Уровень  $pO_2 > 80$  на 8-14 день.

При анализе уровня углекислого газа на 1-7-е, 8-14-е сутки жизни ( $pCO_2 < 35$  мм рт.ст,  $pCO_2 > 45$  мм рт.ст.) достоверно значимых различий не выявлено, но отмечается больший процент детей с уровнем  $pCO_2 > 45$  мм рт.ст. на 8-14-й день с частотой от 4-х и более дней в основной группе - 34%, тогда как в контрольной таких детей в 2 раза меньше, всего 17% ( $p > 0,05$ ).

При анализе уровня рН на 1-7-е, на 8-14-е сутки жизни достоверно значимых различий не выявлено, но отмечается в два раза больше детей в состоянии ацидоза на 8-14-й день жизни с частотой от 4-х и более дней: 22% в основной группе, 9% в контрольной группе. Также у большего количества детей основной группы выявлено состояние алкалоза на 1-7-е сутки: от 1-го до 4-х дней – 52%, тогда как в контрольной группе таких детей 40% ( $p > 0,05$ ).

Нами проводился анализ времени начала, типа, длительности ИВЛ, сопутствующие диагнозы, которые представлены в табл. 15.

Таблица 15

**Проведение искусственной вентиляции легких, сопутствующие диагнозы**

Признак	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Начало ИВЛ в первые 12 часов жизни	53 (87%)	31 (89%)	22 (86%)	33 (89%)
Длительность принудительной ИВЛ более 7 суток	20 (33%)	11 (30%)	9 (36%)	11 (31%)
Длительность вспомогательной ИВЛ более 7 суток	8 (13%)	4 (11%)	4 (14%)	4 (11%)
Длительность принудительной ИВЛ 3 и менее суток	16 (26%)	12 (34%)	4 (14%)	14 (38%)
Средняя длительность принудительной ИВЛ (сутки) M±δ	5,65±4,53	4,78±3,66	6,73±5,65	4,71±3,43
Без проведения принудительной ИВЛ	6 (10%)	2 (6%)	4 (15%)	4 (11%)
Кислородная палатка (без ИВЛ)	8 (13%)	4 (12%)	4 (15%)	4 (11%)
Повторные апноэ	19 (31%)* (p=0,011)	8 (22%)	11 (41%)* (p=0,002)	3 (9%)
Бронхолегочная дисплазия	9 (15%)	1 (4%)	8(32%)* (p=0,01)	2 (6%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

По данным табл. 15, у большинства детей ИВЛ началось в первые 12 часов жизни (87% и 89% соответственно). Проводился сравнительный анализ между длительностью проведения ИВЛ в основной и контрольной группах, достоверных различий не выявлено.

При анализе средней длительности проведения принудительной ИВЛ после рождения выявлено, что в группе с тяжелыми стадиями РН средняя продолжительность составила 6,73±5,65 суток, тогда как в контрольной 4,71±3,43, меньше на два дня, без достоверных различий. Повторные взятия на ИВЛ отмечены в трех случаях в группе риска, в основной группе такие дети отсутствовали.

Выявлены достоверные различия в возникновении повторных апноэ при сравнении детей основной и контрольной групп – у 19 детей (31%,  $p=0,011$ ), и при сравнении детей с тяжелыми стадиями РН и со стадиями 1, 2 – 11 детей (41%,  $p=0,002$ ). В контрольной группе с повторными апноэ наблюдалось всего 3 ребенка (9%). Также выявлены достоверные различия при расчете частоты встречаемости БЛД, при сравнении детей с тяжелыми стадиями РН и контрольной группой, - 8 детей (32%), в контрольной группе таких детей 2 (6%,  $p=0,01$ ). В двух случаях БЛД в основной группе достигла IV-ой рентгенологической, хронической стадии, длительность принудительной ИВЛ у этих детей составила 20 и 33 суток, у остальных детей БЛД отмечалось II-ой и III-ей стадий.

Итак, при оценке состояния дыхательной системы недоношенных детей в первые 30-ть суток жизни определено, что при поступлении отмечается одинаковое процентное соотношение детей с тяжелой степенью дыхательной недостаточности. В последующий период, на 7-е, 14-е сутки жизни у детей, заболевших в последующем РН различных стадий, более медленно восстанавливалась функция дыхания. К концу второй недели жизни требовалась дополнительная кислородная поддержка, не всегда в виде проведения принудительной ИВЛ, в большинстве случаев подача кислорода в инкубатор, в том числе с помощью кислородной палатки. В группе детей с тяжелыми стадиями РН достоверно чаще определялась задержка дыхания в виде апноэ, с последующим формированием БЛД.

При анализе кислотно-основного состояния крови при капиллярном взятии до 14-х суток жизни в основной группе отмечаются значительные колебания уровней парциального кислорода, углекислого газа, рН крови. Так, первую неделю жизни почти в два раза чаще отмечается повышение уровня парциального кислорода в крови более 80 мм рт.ст. с частотой от 1-х до 4-х суток в первую неделю жизни; в уровне парциального кислорода с 8-х по 14-е дни жизни с достоверностью  $p<0,05$  выявлена большая частота гипероксемии

в группе детей, развивших в последующем РН, особенно в группе детей с тяжелыми стадиями заболевания. При анализе парциального уровня  $\text{CO}_2$  в капиллярной крови выявлена тенденция к гиперкапнии в основной группе детей – более 45 мм рт.ст 4-е и более дня на 8-14-е сутки жизни, в два раза чаще, чем в контрольной; уровень рН крови в течение второй недели жизни в основной группе детей соответствует состоянию ацидоза в два раза чаще.

В целом, следует отметить, что у детей, развивших в последующем РН различных стадий, отмечается недостаточная компенсаторная способность дыхательной системы, связанная, в том числе и с низкой массой тела при рождении, незрелостью легочной ткани и высокой чувствительностью к дефициту кислорода, что подтверждается высокой сочетаемостью данного заболевания с наличием апноэ и бронхо-легочной дисплазии. Колебания кислотно-основного состояния, выраженная гипероксемия в первые две недели жизни, длительная потребность в дополнительной кислородотерапии, возможно, потенцируют возникновение и тяжесть течения РН.

#### **3.4.2. Состояние и динамика клинических синдромов поражения ЦНС**

Оценка состояния центральной нервной системы проводилась по клиническим портретам. Интегральный показатель 4 соответствует состоянию церебральной комы 2, 3 степени. Интегральный показатель 3 соответствует состоянию церебральной комы 1 степени. Интегральный показатель 2 включает следующие проявления: вялость, замедленная реакция на раздражитель, преходящие периоды беспокойства. При интегральном показателе 1 сознание сохранено.

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
неврологический статус	периодическое беспокойство, умеренные гипертонус и гиперрефлексия, оживление рефлексов нового, повышение сухожильных рефлексов.	вялость, гипотония, гипорефлексия, смена периодов вялости и беспокойства гиперестезия, судорожная готовность, негрубая очаговая симптоматика.	апатия, адинамия, атония, арефлексия, судороги клонические, грубая очаговая симптоматика, псевдобульбарный синдром, патологические знаки, неравномерная реакция зрачков на свет.	атония, адинамия, арефлексия, тонические судороги, судорожный статус, грубая очаговая симптоматика, бульбарные расстройства, фиксированные расширенные зрачки.
сознание	сохранено	снижено до сопора	кома 1	кома 2,3
НСГ	ПВК 1 ст, гипертензионный с-м, умеренный ПВО (сохраняется 1-2 недели).	негрубая ПВИ, ПВО (сохраняется 3 недели), ПВ-ИВК 2 ст, субкомпенсированный ГГС.	грубая ишемия, ПВЛ, декомпенсированная гидроцефалия неокклюзионного характера, ПВ-ИВК 3ст, признаки вентрикулита, признаки энцефалита, негрубые пороки развития ЦНС.	отек мозга, ПВ-ИВК 4 ст, тампонада желудочков, тотальная лейкомаляция или имбибиция мозгового вещества, окклюзия ликворопроводящих путей, грубые пороки развития ЦНС.

При поступлении детей в отделение реанимации и интенсивной терапии проводилась оценка состояния ЦНС в соответствии с интегральными функциональными показателями, представлены в табл. 16.



**Характеристика состояния нервной системы новорожденных  
при поступлении в 1-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Глубокая декомпенсация (4)	8 (13%)* (p=0,023)	4 (11%)* (p=0,02)	4 (18%)* (p=0,025)	0 (0%)
Декомпенсация (3)	28 (46%)	17 (49%)	11 (41%)	23 (63%)
Субкомпенсация (2)	25 (41%)	14 (40%)	11 (41%)	14 (37%)
Компенсация (1)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
M±δ	2,69±0,65	2,73±0,55	2,68±0,65	2,63±0,49

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

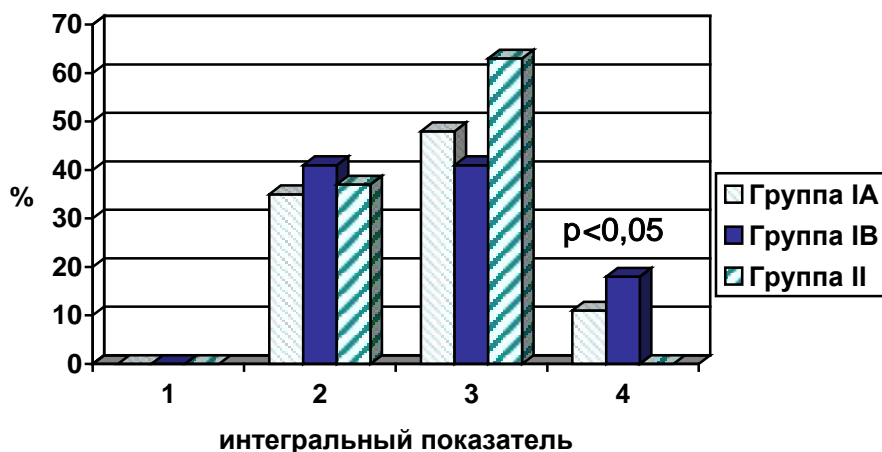


Рис. 8. Характеристика состояния нервной системы детей при поступлении в 1-е сутки жизни.

Как следует из табл. 16, рис. 8, при оценке нервной системы отмечается более тяжелое состояние детей, развивших РН тяжелых стадий. Дети поступали с отеком головного мозга, судорогами, внутрижелудочковыми кровоизлияниями III – IV степени, находились в состоянии комы, в том числе, медикаментозной. Получены достоверные различия между клинической тяжестью состояния ЦНС детей основной и контрольной групп (p<0,05).

В динамике наблюдения на 7-й день жизни, как в основной, так и в контрольной группах отмечается равное соотношение степени нарушения функционирования нервной системы (состояние декомпенсации – 6% и 6%, субкомпенсации 74% и 80% соответственно).

На 14-е сутки жизни деятельность нервной системы в основной группе в большей части случаев оценивалась как компенсированная, дети находились в сознании, были легко возбудимы, мышечный тонус определялся как умеренно повышенный, с оживлением сухожильных рефлексов (до 57%). В контрольной группе у большинства детей отмечались вялость, мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов (61%).

В табл. 17 представлено состояние нервной системы на 30-е сутки жизни.

Таблица 17

#### Характеристика состояния нервной системы детей на 30-е сутки жизни

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3, 4)	1 (2%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Субкомпенсация (2)	20 (32%)	14 (43%)	6 (23%)* (p=0,036)	19 (52%)
Компенсация (1)	40 (66%)	21 (57%)	19 (73%)	18 (48%)
M±δ	1,39±0,53	1,44±0,5	1,32±0,57	1,51±0,51

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Как следует из табл. 17, на 30-е сутки жизни детей выявлено, что в основной группе при сравнении с контрольной достоверно реже состояние нервной системы оценивалось как субкомпенсированное, особенно в группе детей, развивших тяжелые стадии РН (p<0,05).

На рис. 9, 10, представлена динамика интегральных показателей декомпенсации и субкомпенсации в сравниваемых группах.

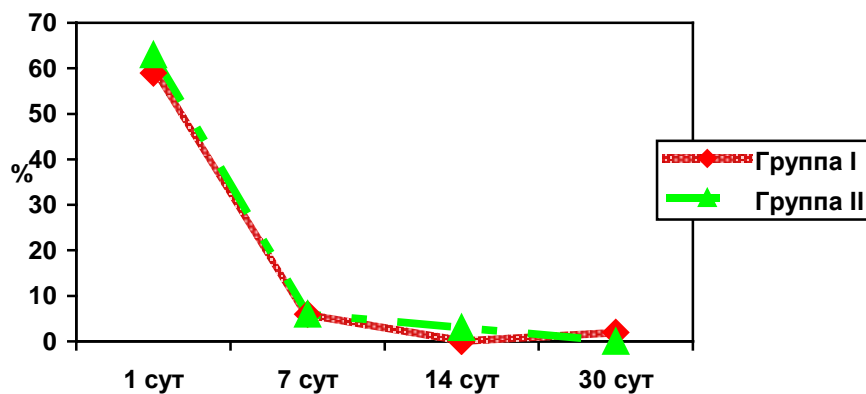


Рис. 9. Динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

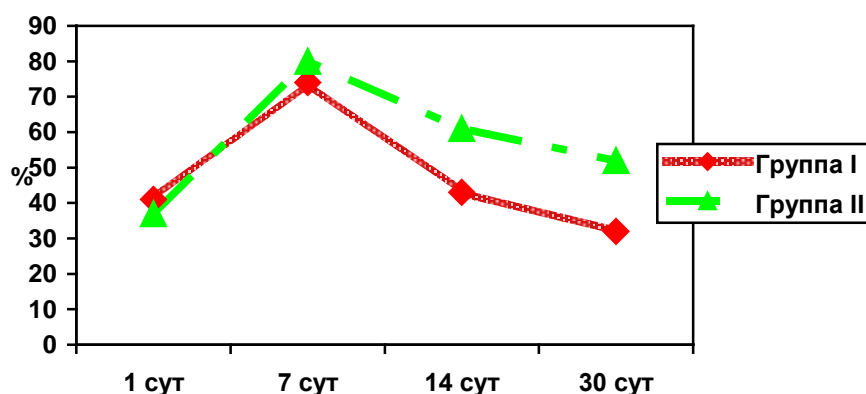


Рис. 10. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

Как следует из рис. 9, 10, при поступлении в стационар как в основной, так и в контрольной группах наблюдалась одинаковая частота степени поражения нервной системы, но в подгруппе с РН 3, 4, 5 стадий детей в состоянии комы 2, 3 степени встречается достоверно больше ( $p < 0,05$ ). На 7-е сутки жизни и в основной, и контрольной группах отмечается одинаковое соотношение частоты поражения нервной системы, состояние большинства детей оценивались как пограничное, до 80%. На 14-е, 30-е сутки жизни в единичных случаях отмечается ухудшение состояния детей, в обеих группах; в основной группе с большей частотой оценка деятельности нервной системы определялась как компенсированная, с оживлением рефлексов, умеренным гипертонусом (до 66% и 48% соответственно на 30-е сутки).

В табл. 18 представлены результаты ультразвукового исследования головного мозга недоношенных детей в первые две недели жизни.

**Частота морфологических изменений ЦНС по данным нейросонографии,  
первые две недели жизни**

Признак	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
ВЖК I-II	32 (53%)	20 (56%)	12 (45%)	18 (49%)
ВЖК III-IV	18 (30%)	9 (27%)	9 (36%)	6 (17%)
ПВЛ	28 (46%)	15 (44%)	13 (50%)	17 (46%)
ПВИ	59 (97%)	34 (97%)	25 (96%)	36 (97%)

При анализе изменений при ультразвуковом исследовании головного мозга в основной группе в два раза чаще выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени. В основной группе частота кровоизлияний различных степеней составила 83%, тогда как в контрольной – 66% ( $p=0,089$ , без достоверной разницы). В обеих группах с равной частотой выявлены перивентрикулярные изменения в виде формирования кист, ишемии.

Один ребенок в контрольной группе, два ребенка в группе IB в результате интравентрикулярных кровоизлияний тяжелых степеней перенесли окклюзионную гидроцефалию, проводилось субгалеальное шунтирование.

Таким образом, при оценке состояния нервной системы детей в неонатальный период была выявлена определенные клинические особенности. В первые сутки жизни в основной группе достоверно чаще ( $p<0,05$ ) отмечалось тяжелое состояние нервной системы, в виде отека мозга, тонико-клонических судорог, внутрижелудочковых кровоизлияний III – IV степени, нарушения сознания до комы 2, 3 степеней.

При оценке функционирования нервной системы на 7-е сутки жизни наблюдалась положительная динамика в обеих группах, практически все дети сравниваемых групп находились в состоянии субкомпенсации в равном соотношении, единично были выявлены случаи нарушений состояния тяжелой степени.

На 14-е, 30-е сутки жизни состояние нервной системы детей основной группы оценивалось как компенсированное, с возможным повышением нервно-рефлекторной возбудимости, периодическим беспокойством. В контрольной же группе большинство детей находились в состоянии субкомпенсации, выявлялась вялость, мышечная гипотония, гипорефлексия.

При анализе морфологических изменений при нейросонографии в основной группе в два раза чаще выявлены интравентрикулярные кровоизлияния с проникновением геморрагического содержимого в паренхиму головного мозга. Как в основной, так и в контрольной группах наблюдалось равное соотношение частоты встречаемости перивентрикулярной ишемии, перивентрикулярного лейкомаляционного процесса.

Итак, в группе детей с РН различных стадий на первые сутки жизни неврологическая симптоматика обуславливала тяжесть состояния детей: наличие комы, отека головного мозга, тонико-клонических судорог доказывают выраженное повреждение деятельности головного мозга, с большей частотой зарегистрированы интравентрикулярные кровоизлияния III – IV степени. К первым двум неделям, к 1-му месяцу жизни у детей основной группы выявлены периоды беспокойства, оживление сухожильных рефлексов, повышение мышечного тонуса относительно детей контрольной группы, что можно объяснить периодом «мнимого» благополучия, возникает хроническое повреждение головного мозга в результате метаболических расстройств.

### **3.4.3. Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы**

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась по клиническим портретам. Состояние интегрального показателя сердечно-сосудистой системы 4, резкой декомпенсации, отсутствовало во всех группах. Интегральный показатель 3 соответствует декомпенсации, 2 –

субкомпенсации, 1 – нормального функционирования сердечно-сосудистой системы.

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
сердечная деятельность	компенсирована	субкомпенсирована	декомпенсирована	резкая декомпенсация
	ЧСС 115-180 в мин., нормальная частота сердечных сокращений или незначительная тахикардия, сердечные тоны отчетливые, ритмичные.	ЧСС 180-200 или 100-120 в мин., умеренная тенденция к брадикардии, тоны сердца приглушены, лабильность ритма умеренная, наличие любой аритмии без недостаточности кровообращения.	ЧСС 200-225 или 50-100 в мин. сердечные тоны глухие, шум, Периодическая аритмия с недостаточностью кровообращения.	ЧСС < 50 или > 225 в мин., остановка кровообращения, выраженная глухость сердечных тонов, аритмия, шум.
проявления сердечной недостаточности	нет	развитие СН 1 ст.	развитие СН 2 ст.	развитие СН 3 ст.
центральная гемодинамика	пульс на лучевой артерии удовлетворительных характеристик, АД в пределах нормы, соотношение $Ps \setminus АД = N$	пульс на лучевой артерии со сниженными характеристиками. сист. АД: донош < 80 мм рт. ст., недонош < 65 мм рт. ст., АД относительно стабильно	пульс на локтевой артерии сист. АД: донош < 50 мм рт. ст, недонош < 40 мм рт. ст, инотропная поддержка эффективна, АД нестабильно.	PS в подмышечной впадине сист. АД: донош < 40 мм рт. ст, недонош < 25 мм рт. ст, инотропная поддержка неэффективна даже на высоких дозах.
периферическая гемодинамика	гиперемия, с-м "белого пятна" 2-3 сек.	бледность, мраморность, с незначительным акроцианозом, с-м "белого пятна" 3-5 сек	сочетание мраморной бледности с выраженным акроцианозом, пастозность, отеки стоп, кистей, склерема, с-м "белого пятна" > 5 сек.	тотальный цианоз (центральный), гипостазы, склерема.

На рис. 11 представлено состояние сердечно сосудистой системы детей на 1-е сутки жизни.



Рис. 11. Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы детей на 1-е сутки жизни при поступлении в реанимационное отделение

Как следует из рис. 11, при оценке состояния сердечно-сосудистой системы детей при поступлении в основную группу в 19% отмечается декомпенсация сердечной деятельности: периодическая аритмия, брадикардия, нестабильность артериального давления, в 12% случаев – в контрольной. В основной группе с большей частотой, в 62% случаев, выявлено состояние субкомпенсации деятельности сердечно-сосудистой системы, тогда как в контрольной группе детей с данной оценкой выявлено 54%, без достоверных различий.

В табл. 19 отражено состояние сердечно-сосудистой системы детей на 7-е сутки жизни.

Таблица 19

**Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы на 7-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3)	1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (3%)
Субкомпенсация (2)	13 (21%)	8 (22%)	5 (18%)	4 (11%)
Компенсация (1)	47 (77%)	26 (74%)	21 (82%)	32 (86%)
M±δ	1,25±0,48	1,3±0,54	1,18±0,39	1,17±0,45

При сравнении основной и контрольной групп на 7-е сутки жизни в группе детей с различными стадиями РН отмечается большая частота состояния субкомпенсации, в два раза чаще, – 21% и 11% соответственно, без достоверных различий.

При анализе состояния сердечно-сосудистой системы на 14-е, 30-е сутки жизни достоверных различий не выявлено, в 10% в основной группе и в 6% на 14-е сутки жизни отмечается состояние субкомпенсации деятельности сердечно-сосудистой системы, к 30-м суткам жизни такие отклонения здоровья детей единичны в обеих группах, у большинства детей наблюдается нормальное функционирование данной системы органов.

На рис. 12 представлена динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4) в сравниваемых группах.

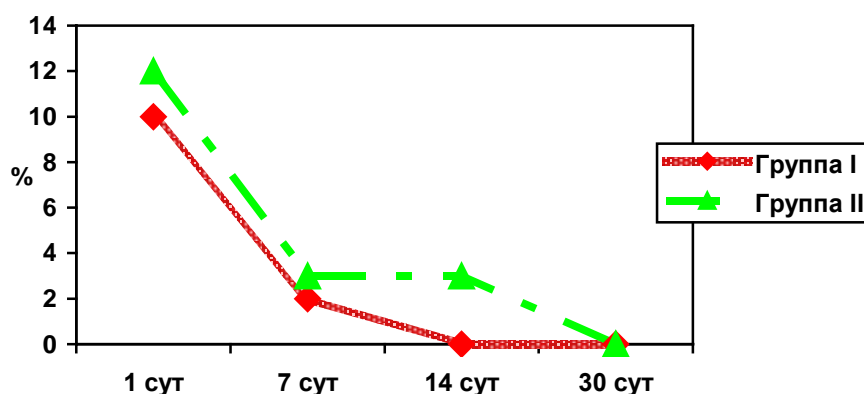


Рис. 12. Динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

Как следует из табл. 12, при поступлении в стационар как в основной, так и в контрольной группах наблюдалась одинаковая частота степени поражения сердечно-сосудистой системы в состоянии декомпенсации, на 7-е, 14-е сутки в группах такие дети встречаются единично.

На рис. 13 представлена динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).



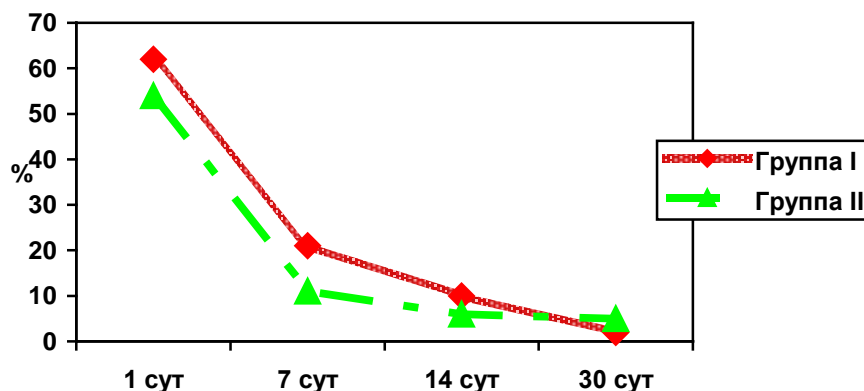


Рис. 13. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

Как следует из рис. 13, в основной группе отмечается больший процент детей в состоянии субкомпенсации в течение всего первого месяца жизни.

При проведении анализа учитывались результаты эхокардиографического исследования. Как в основной, так и в контрольной группах частота встречаемости детей с открытым аортальным протоком составила 41% и 37%, с открытым овальным окном 10% и 11% соответственно. У одного ребенка из контрольной группы имелся врожденный порок сердца в виде дефекта межпредсердной перегородки, аневризмы межпредсердной перегородки.

Итак, при оценке состояния сердечно-сосудистой системы недоношенных детей в неонатальный период выявлено, что в первые сутки жизни у детей, в группе с тяжелыми стадиями РН достигает 19%. На 7-е, 14-е, 30-е сутки жизни функционирование сердечно-сосудистой системы восстанавливается с равной частотой в основной и контрольной группах. При инструментальных методах исследования различий в частоте встречаемости анатомических шунтов (открытое овальное окно, открытый боталлов проток) не выявлено.

#### 3.4.4. Характеристика состояния желудочно-кишечного тракта

Оценка состояния желудочно-кишечного тракта проводилась по клиническим портретам, которые представлены ниже. Интегральные показатели 3, 4 соответствуют декомпенсации, 2- субкомпенсации, 1 – нормальному функционированию.

## ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
аппетит	сохранен	умеренно снижен	выраженное снижение	Отсутствие, не кормится
состояние ЖКТ	удовлетворительная	компенсированная	декомпенсированная	несостоятельность
моторно-эвакуаторная функция	функция ЖКТ отсутствие пареза кишечника, отсутствие патологического отделяемого по желудочному зонду, остаточный объем желудочного содержимого не более 30% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно активная перистальтика кишечника.	недостаточность ЖКТ динамический дисбаланс моторики кишечника, парез кишечника 1 степени, остаточный объем по желудочному зонду 30-50% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно умеренное снижение перистальтики кишечника.	недостаточность ЖКТ органические изменения, парез кишечника 2 ст. остаточный объем по желудочному зонду превышает объем предыдущего кормления, появление застойного содержимого, патологических примесей по желудочному зонду (геморраж, желчь, зелень, большое количество слизи), пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, урчание, умеренная болезненность, аускультативно вялая перистальтика кишечника.	ЖКТ выраженные органические изменения, парез кишечника 3 степени, большое количество застойного содержимого, желудочно-кишечное кровотечение, признаки перитонита, (блестящая, отечная передняя брюшная стенка, отечность мошонки), пальпация живота: недоступность, напряжение, болезненность, аускультативно отсутствие перистальтики кишечника.
способ кормления	соска	соска, зонд, аппетит сохранен.	зондовое питание.	стационарный открытый зонд
объем кормления	кормится по физиологической потребности	кормится частично от физ. потребности	попытки кормления объеме < 30% физ. потребности	отмена кормления

Как следует из рис. 14, при оценке состояния желудочно-кишечного тракта детей на 1-е сутки жизни в основной и контрольной группах более чем у 80% пациентов наблюдался парез кишечника 2,3 степени (84% и 83% соответственно).

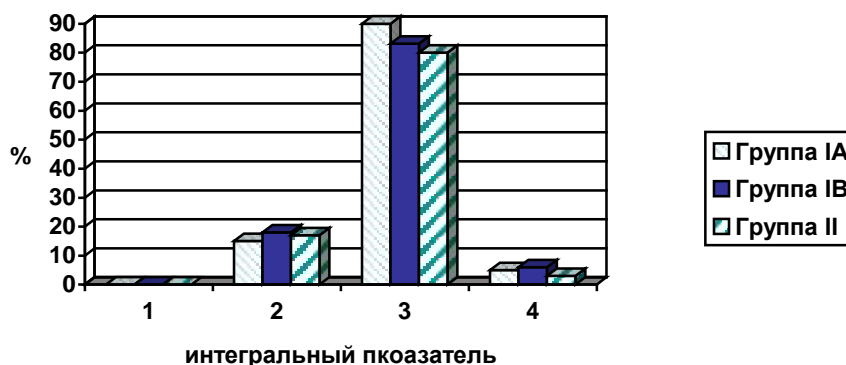


Рис. 14. Характеристика состояния желудочно-кишечного тракта на 1-е сутки жизни при поступлении в реанимационное отделение

В табл. 20 представлено состояние ЖКТ детей на 7-е сутки жизни.

Таблица 20

**Характеристика состояния желудочно-кишечного тракта детей на 7-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	26 (42%)	13 (37%)	13 (50%)	10 (27%)#
Субкомпенсация (2)	34 (56%)	22 (63%)	12 (45%)* (p=0,038)	27 (73%)
Компенсация (1)	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
M±δ	2,45±0,61	2,41±0,57	2,5±0,67	2,26±0,44

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05),

# – различия достоверны при сравнении внутри группы показателей 3,4 и 2 (p<0,001).

Как следует из табл. 20, при сравнении деятельности желудочно-кишечного тракта основной и контрольной групп на 7-е сутки жизни в 1,7 раза чаще отмечалось наличие декомпенсации в группе детей с различными стадиями РН. В контрольной группе достоверно чаще встречалось нарушение

усвоения энтерального питания, у двух третей детей, в основной группе же группе данное состояние встречалось в половине случаев, в группе детей с тяжелыми стадиями РН ( $p < 0,05$ ). Некротизирующий энтероколит развился у двух детей в группе с РН 1, 2 стадий и у одного ребенка в контрольной группе.

В табл. 21 представлено состояние ЖКТ детей исследуемых групп на 14-е сутки жизни.

Таблица 21

**Характеристика состояния желудочно-кишечного тракта детей на 14-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	11 (18%)	4 (11%)	7 (27%)	6 (17%)
Субкомпенсация (2)	39 (64%)	27 (88%)* ( $p=0,016$ )	12 (46%)	18 (49%)
Компенсация (1)	11 (18%)	4 (11%)* ( $p=0,026$ )	7 (27%)	13 (34%)
$M \pm \delta$	$1,9 \pm 0,62$	$2 \pm 0,48$	$2 \pm 0,76$	$1,83 \pm 0,71$

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

По данным табл. 21, при анализе функционирования пищеварительной системы на 14-е сутки жизни в основной группе детей чаще отмечалось состояние субкомпенсации, в группе детей с РН 1, 2 стадий достоверно при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

В табл. 22 представлено состояние ЖКТ детей на 30-е сутки жизни.

Таблица 22

**Характеристика состояния желудочно-кишечного тракта детей на 30-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	5 (8%)	1 (3%)	4 (14%)	0 (0%)
Субкомпенсация (2)	27 (44%)* (p=0,015)	20 (56%)** (p=0,0005)	7 (27%)	7 (20%)
Компенсация (1)	29 (48%)* (p=0,001)	14 (41%)* (p=0,001)	15 (59%)	30 (80%)
M±δ	1,59±0,64* (t=3.093)	1,63±0,56* (t=3.224)	1,55±0,74	1,2±0,41

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05), \*\* - различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Как следует из табл. 22, на 30-е сутки жизни интегральный показатель нормальной деятельности ЖКТ в контрольной группе встречался в 80% случаев, тогда как в основной таких детей значительно меньше, 48%. Получены достоверные различия (p<0,05) при сравнении состояния субкомпенсации основной группы, группы детей с 1,2 стадиями РН и контрольной группы.

На рис. 15, 16, представлена динамика интегральных показателей декомпенсации (3, 4) в сравниваемых группах.

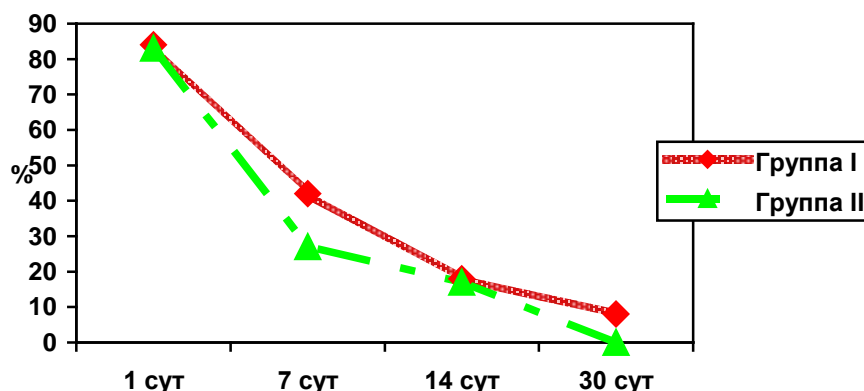


Рис.15. Динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

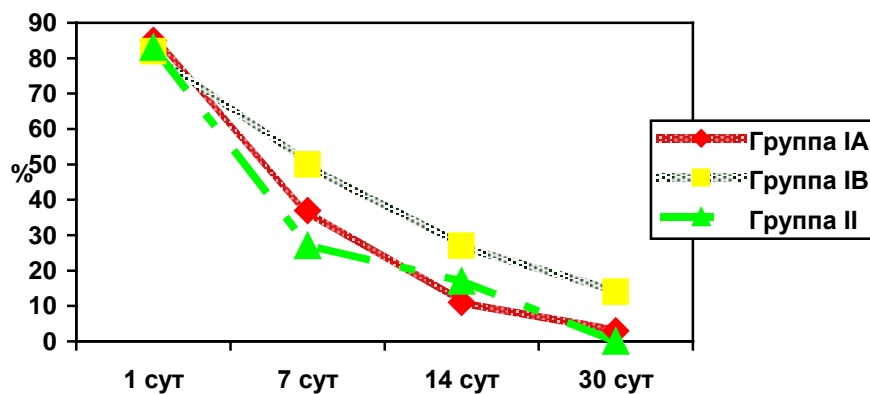


Рис. 16. Динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

Как следует из рис. 15, 16 при поступлении в стационар в основной и в контрольной группах наблюдалась одинаковая частота степени поражения пищеварительной системы, но на 7-е, 14-е, 30-е сутки таких детей больше в основной группе и группе с РН 3,4,5.

На рис. 17, 18 представлена динамика интегрального показателя субкомпенсации (2) в сравниваемых группах.

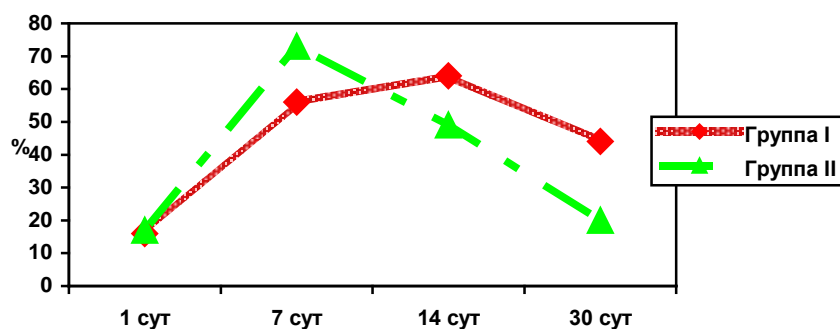


Рис. 17. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

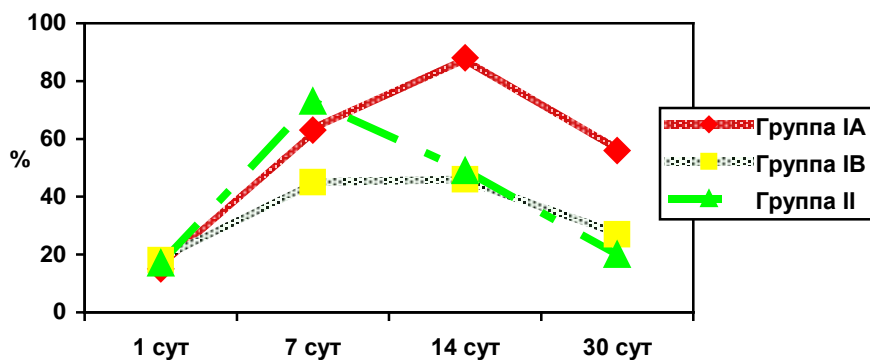


Рис. 18. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

Итак, по данным рис. 17, 18 при анализе состояния желудочно-кишечного тракта в сравниваемых группах выявлено, что в основной группе более длительно ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) сохранялись функциональные нарушения, неусвояемость питания, невозможность полностью энтерально получить необходимый объем кормления.

В табл. 23 представлены данные типа вскармливания детей исследуемых групп.

Таблица 23

#### Характеристика типа вскармливания детей

Тип вскармливания	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Естественное	14 (23%)	11 (30%)	3 (14%)* ( $p=0,022$ )	15 (40%)
Искусственное	37 (61%)* ( $p=0,037$ )	20 (56%)	17 (64%)* ( $p=0,042$ )	14 (37%)
Смешанное	10 (16%)	4 (14%)	6 (22%)	8 (23%)

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Как следует из табл. 23, выявлены достоверные различия в типе вскармливания детей, в основной группе преобладало искусственное вскармливание, до 61%, тогда как в контрольной группе – 37% ( $p < 0,05$ ).

При анализе состояния функционирования пищеварительного тракта детей исследуемых групп было определено, что при поступлении в реанимационное отделение у большинства детей как основной, так и контрольной группы регистрировались явления пареза кишечника тяжелой степени, требовалось зондирование желудка для извлечения патологических примесей, отмечалась слабая перистальтика кишечника.

В динамике на 7-е сутки жизни у детей основной группы почти в два раза чаще сохранялось состояние декомпенсации желудочно-кишечного тракта ( $p < 0,05$ ). На 14-е, 30-е сутки жизни выявлены достоверные различия при

сравнении деятельности пищеварительного тракта детей основной и контрольной групп ( $p < 0,05$ ) в виде субкомпенсации данной системы органов, сохранялось снижение перистальтики кишечника, неусвояемость энтерального питания с необходимостью зондирования желудка.

Обращает на себя внимание зависимость вида вскармливания в исследуемых группах. В основной группе отмечалось преимущественно искусственное вскармливание, тогда как в контрольной — естественное ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.5. Характеристика состояния системы экскреции

Оценка состояния мочевыделительной системы проводилась по клиническим портретам. Интегральные показатели 3, 4 соответствуют декомпенсации, 2 – субкомпенсации, 1 – нормальному функционированию.

#### СИСТЕМА ЭКСКРЕЦИИ

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
динамика веса	потеря веса 1,5-4,5% в сутки в течение 2-7 дней или патологическая прибавка массы тела за тот же период на 2-5%.	потеря веса на 4,5-8% в течение 2-7 дней или патологическая прибавка веса на 5-10%.	потеря веса на 8-12% в сутки в течение 2-3- 5 дней или патологическая прибавка веса на 10-15%.	потеря веса >12% за сутки в течение 2-3-5 дней или патологическая прибавка веса более чем на 15%.
почасовой диурез	2-4 мл\кг\ч	1-2 мл\кг\ч	менее 1 мл\кг\ч 5-8 мл\кг\ч	0-0,5 мл\кг\ч
суточный диурез	диурез сохранен	олигурия	анурия, эффективность мочегонной терапии, полиурия	стойкая анурия, без эффекта на применение диуретиков > 1 суток
мочевина (ммоль/л)	норма	Кратковременное 7,0-10,0	10,0-19,9	> 20
креатинин	норма	< 0,1 мг/л	< 0,2 мг/л	> 0,2 мг/л
калий	норма	до 6,6 эпизодически.	постоянное повышение 6,6-7,5 ммоль/л	> 7,5 ммоль/л. или < 3 ммоль/л.

В табл. 24, рис. 19 представлен анализ состояния мочевыделительной системы при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии.



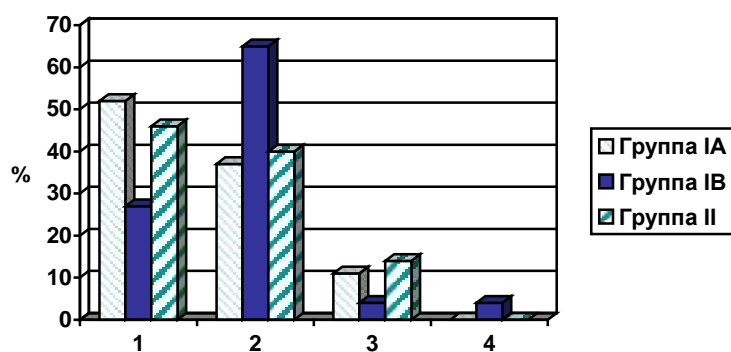


Рис. 19. Характеристика состояния мочевыделительной системы детей на 1-е сутки жизни при поступлении в реанимационное отделение

Таблица 24

**Характеристика состояния мочевыделительной системы на 1-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	6(10%)	4 (11%)	2 (8%)	5 (14%)
Субкомпенсация (2)	30 (49%)	13 (37%)	17 (65%)# (p=0,012)	15 (40%)
Компенсация (1)	25 (41%)	18 (52%)	7 (27%)	17 (46%)
M±δ	1,71±0,71	1,59±0,69	1,86±0,71	1,69±0,72

# – различия достоверны при сравнении внутри группы (p<0,05)

Как следует из табл. 24, рис. 19, при анализе состояния мочевыделительной системы при поступлении в стационар в основной группе, особенно в группе с тяжелыми стадиями РН, при сравнении с контрольной, отмечался больший процент детей с олигоурией, с достоверным различием при сравнении внутри группы показателя субкомпенсации и нормального функционирования (p<0,05).

При оценке состояния мочевыделительной системы основной и контрольной групп детей при поступлении и на 7-е сутки жизни отмечалась сходность характеристики функционирования данной системы органов. На

14-е, 30-е сутки у большинства детей наблюдалась компенсация функционирования системы экскреции, в единичных случаях отмечалась субкомпенсация (интегральный показатель 2) - на 14-е сутки жизни в основной группе 10% (6 детей), в контрольной – 9% (3 ребенка). На 30-е сутки жизни в группе с РН таких детей не наблюдалось, в контрольной – 9% (3 ребенка).

На рис. 20, представлена динамика интегральных показателей декомпенсации (3, 4) в сравниваемых группах.

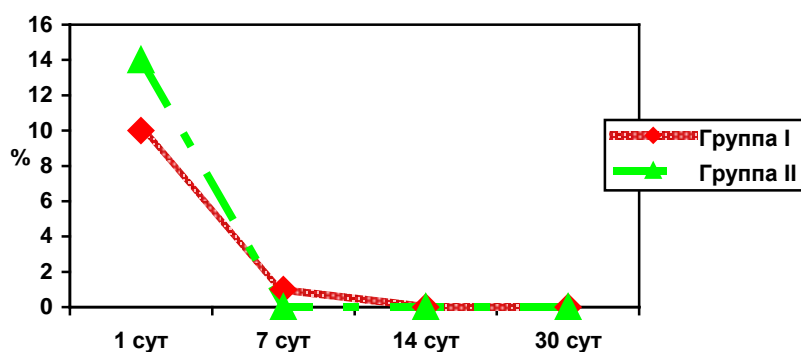


Рис. 20. Динамика интегральных показателей декомпенсации (3, 4).

При поступлении в стационар в основной и в контрольной группах наблюдалась одинаковая частота нарушения функционирования системы экскреции тяжелой степени. На 7-е, 14-е, 30-е сутки в обеих группах детей с декомпенсацией мочевыделительной системы не отмечалось.

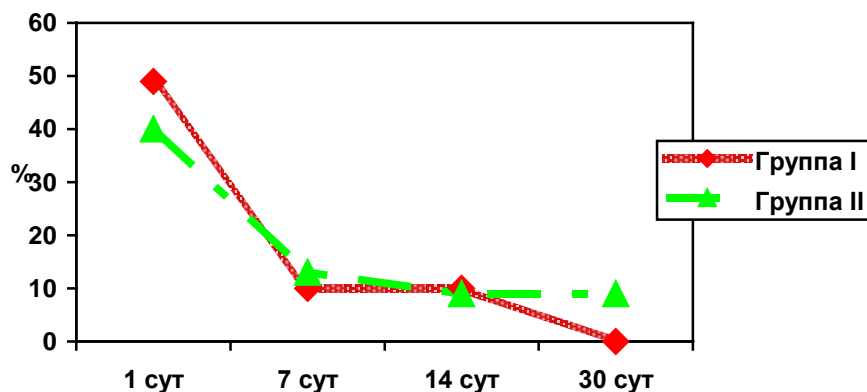


Рис. 21. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

При анализе состояния мочевыделительной системы в сравниваемых группах выявлено, что в основной группе детей при поступлении в реанимационное отделение более часто отмечалось состояние олигоурии, с достоверным различием внутри группы с тяжелыми стадиями РН ( $p < 0,05$ ). На 7-е, 14-е, 30-е сутки жизни частота встречаемости нарушений деятельности системы экскреции, как в контрольной, так и в основной группах детей практически равна.

### 3.4.6. Характеристика состояния гепатобилиарной системы

Оценка состояния гепатобилиарной системы проводилась по клиническим портретам. Интегральные показатели 3, 4 соответствуют декомпенсации, 2 – субкомпенсации, 1 – нормальному функционированию.

#### СИСТЕМА ПЕЧЕНИ

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
кожа	Физиологическая окраска или гиперемия.	желтуха 1 степени.	желтуха 2 степени.	желтуха 3 степен.
печень	Функциональные изменения, размеры +2см из под края реберной дуги, консистенция эластичная.	функционально-органические изменения, размеры +4см без увеличения селезенки, консистенция умеренноплотная.	Печеночная недостаточность 1-2 ст. размеры: прогрессирующая гепатоспленомегалия консистенция плотная гепатоассоциированный геморрагический с-м.	Печеночная недостаточность 3 ст. Печеночная кома: Прогрессирующее увеличение печени, выраженная гепатоспленомегалия, кровотечения, вызванные гепатоассоциированной патологией гемостаза.
Билирубин (мкмоль/л)	60-105	доношенные - 105-205 недоношенные - 105-170	доношенные - 205-350 недоношенные - 171-260	доношенные - >351 недоношенные - >261
АЛТ, АСТ	норма	умеренные проявления цитолиза	увеличение количества ферментов в 2-3-10 раз	> чем в 10 раз увеличение индикат. ферментов.
ШФ	норма (до 360)	360-500	500-900	> 900

Как следует из рис. 22, при анализе состояния гепатобилиарной системы в стационар и в основной, и в контрольной группе отмечается одинаковая

частота выявления состояния субкомпенсации, у трети детей (28% и 34% соответственно). У одного ребенка в группе с тяжелыми стадиями РН наблюдались явления цитолиза с увеличением трансаминаз.

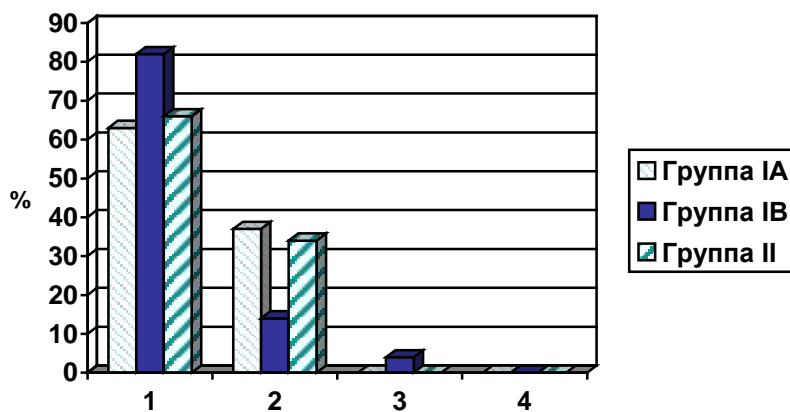


Рис. 22. Характеристика состояния гепатобилирной системы на 1-ые сутки жизни при поступлении в реанимационное отделение

При оценке состояния функционирования печени детей основной и контрольной групп на 7-е сутки жизни выявлена одинаковая частота субкомпенсации (36% и 46% соответственно). У остальных 2/3 детей отмечается нормальная деятельность гепатобилиарной системы (61% и 54% соответственно). У двух детей группы с тяжелыми стадиями РН определено состояние декомпенсации гепатобилиарной системы за счет увеличения непрямого билирубина, ферментов печени.

При анализе функционирования печени на 14-е сутки жизни в контрольной группе детей чаще отмечается состояние субкомпенсации (26%), в группе детей с РН различных стадий таких детей встречается меньше (15%), без достоверных различий. Состояния декомпенсации гепатобилиарной системы не наблюдалось.

В табл. 25 отражено состояние гепатобилиарной системы детей на 30-е сутки жизни.

Таблица 25

**Характеристика состояния гепатобилиарной системы детей на 30-е сутки жизни**

Интегральный показатель	I (n = 61) Основная группа детей			II (n = 37) Контрольная группа детей
	I (n = 61) Основная группа детей	IA (n = 35) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 26) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Декомпенсация (3,4)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Субкомпенсация (2)	4 (7%)	4 (14%)	0 (0%)	6 (13%)
Компенсация (1)	57 (93%)	31 (86%)	26 (100%)	31 (87%)
M±δ	1,06±0,24	1,36±0,35	1,0±0,0	1,17±0,45

Как следует из табл. 25, на 30-е сутки жизни интегральный показатель нормальной деятельности гепатобилиарной системы отмечается с одинаковой частотой в сравниваемых группах, в 93% и 87% случаев.

На рис. 23, 24 представлена динамика интегрального показателя субкомпенсации (2) в сравниваемых группах.

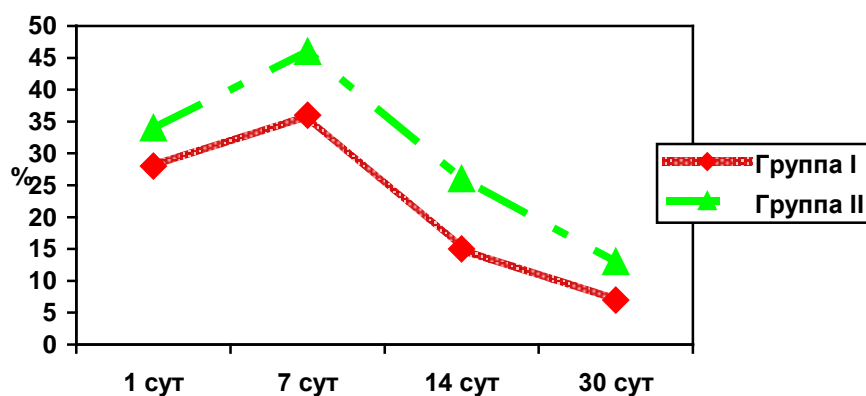


Рис. 23. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

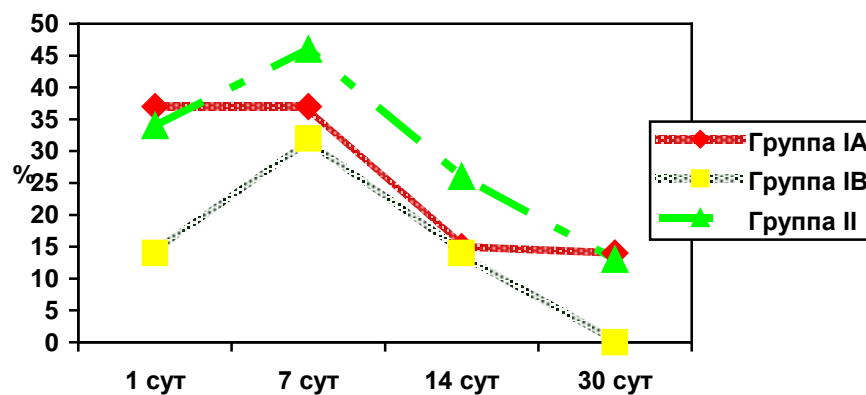


Рис. 24. Динамика интегрального показателя субкомпенсации (2).

По данным рис. 23, 24 отмечается большая частота нарушения функционирования в контрольной группе на 1-е сутки жизни при поступлении в реанимационное отделение, на 7-е, 14-е, 30-е сутки жизни, чем в основной группе. Возможно, это объясняется тем, что в последней группе находятся недоношенные дети с большим сроком гестации при рождении и более интенсивным распадом эритроцитов и образованием непрямого билирубина.

### 3.4.7. Совокупный анализ клинического состояния детей

Для комплексной оценки состояния детей основной и контрольной групп с момента поступления в стационар до 30-х суток жизни нами проведен анализ интегральных показателей дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, гепатобилиарной систем (рис. 25, 26).

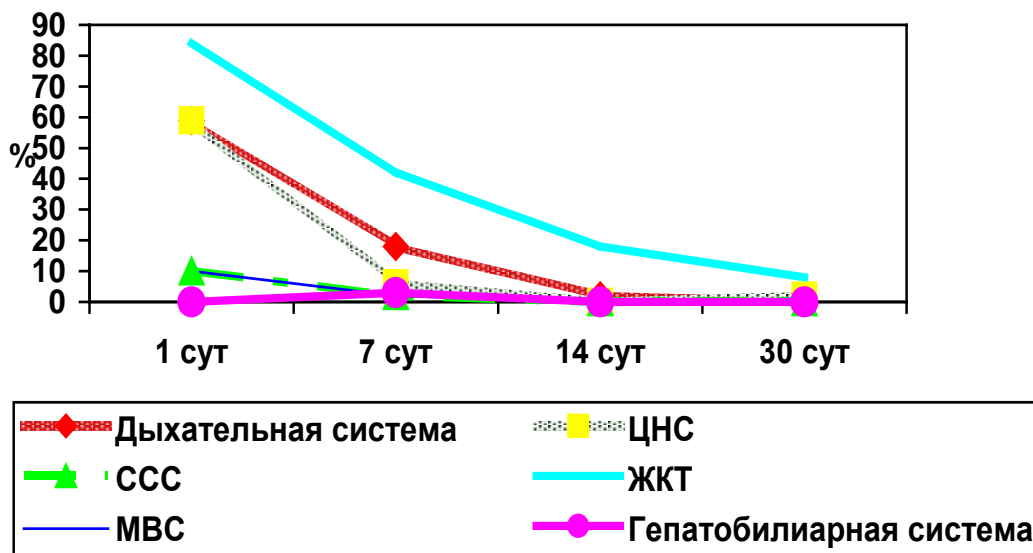


Рис. 25. Группа основная (I): динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

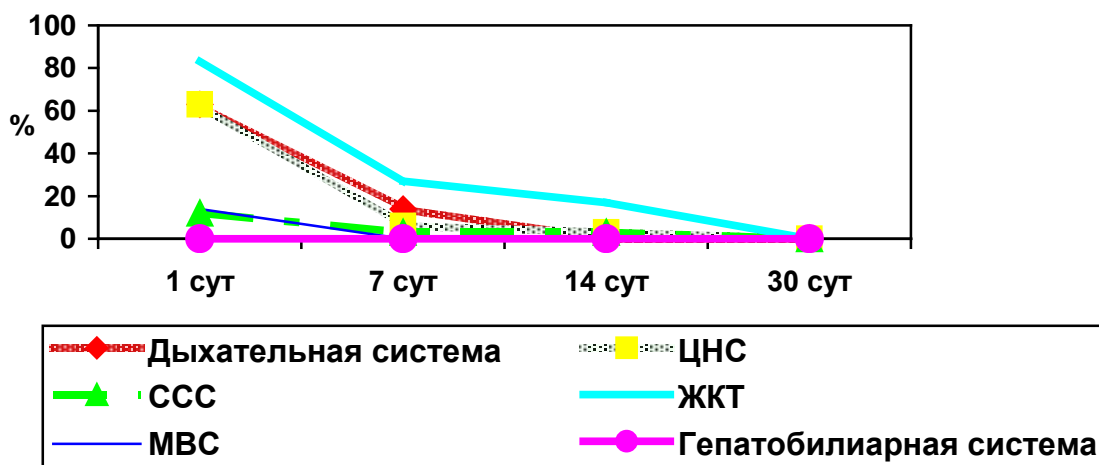


Рис. 26. Группа контрольная (II): динамика интегральных показателей декомпенсации (3,4).

Как следует из графиков на рис. 25, 26 в основной и в контрольной группах на 1-е сутки жизни отмечалось тяжелое состояние детей, которое объяснялось сочетанием трех синдромов: нарушением функционирования ЦНС, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта. По рангу поражения с клиникой выраженного пареза кишечника, наличием застойного содержимого в желудке пищеварительная система находится на I-м месте, достигая 85% в обеих группах детей. Следующими по частоте поражения являлись дыхательная (60%) и нервная системы (60%). Респираторный дистресс-синдром с нарушением кислотно-основного состояния крови, потребовавший искусственной вентиляции легких, и коматозные состояния с генерализованными тонико-клоническими судорогами, нарушением рефлекторной и двигательной систем с атонией, пониженным мышечным тонусом, выраженным угнетением рефлексов отмечались в 60% в обеих группах. Следует отметить, что с достоверной разницей (13% в основной, 0% в контрольной группах) в группе с РН различных стадий была выявлена кома 2, 3 степеней, т.е. состояния выраженной и глубокой комы, с угасанием всех жизненно важных рефлекторных актов. Состояние декомпенсации сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем отмечалось в 10% случаев в обеих группах (III-е место по частоте поражения).

Далее, к 7-м суткам жизни, сохранялось преимущественное поражение желудочно-кишечного тракта – в 40% случаев в основной группе, в 20% в контрольной. На II-м месте по приоритетности нарушения функций находилась дыхательная система, в 15% случаев в обеих группах. К концу 1-й недели жизни состояние ЦНС стабилизировалось, кома I степени наблюдалась в небольшом проценте случаев в основной и контрольной группах (6%).

Самым устойчивым синдромом по длительности сохранения оставался синдром нарушения деятельности пищеварительной системы, на 14-е сутки жизни в 20% случаев в обеих группах.

К 1-му месяцу жизни у 15% детей основной группе сохранялась дисфункция ЖКТ тяжелой степени, хотя остальные системы органов восстанавливались до нормальной деятельности.

В контрольной группе декомпенсированное состояние пищеварительной системы отсутствовало, для всех систем были характерны показатели субкомпенсации или нормы.

На рис. 27, 28 представлено сравнение динамики интегральных показателей декомпенсации (3, 4) в подгруппах основной группы.

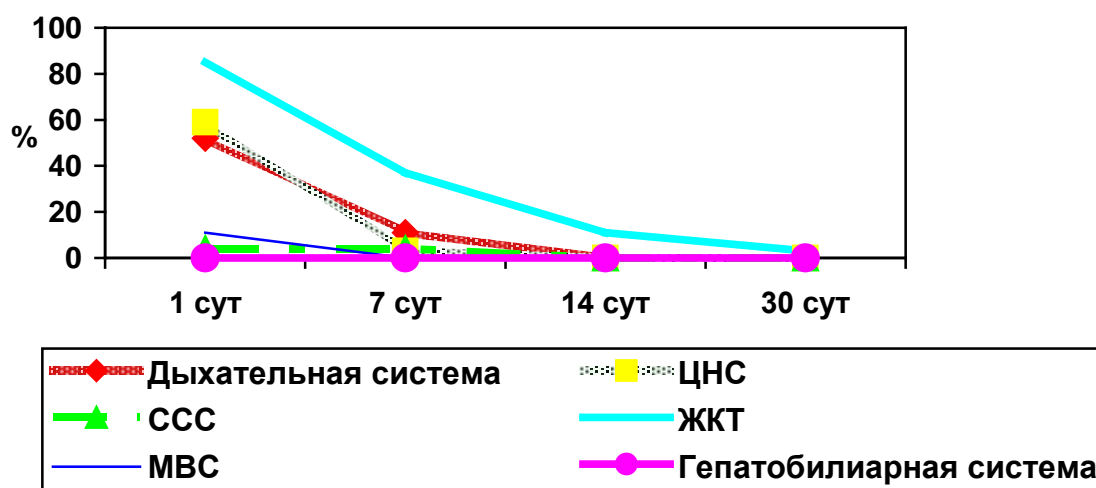


Рис. 27. Группа детей с РН 1, 2 (I A): динамика интегральных показателей декомпенсации (3, 4).



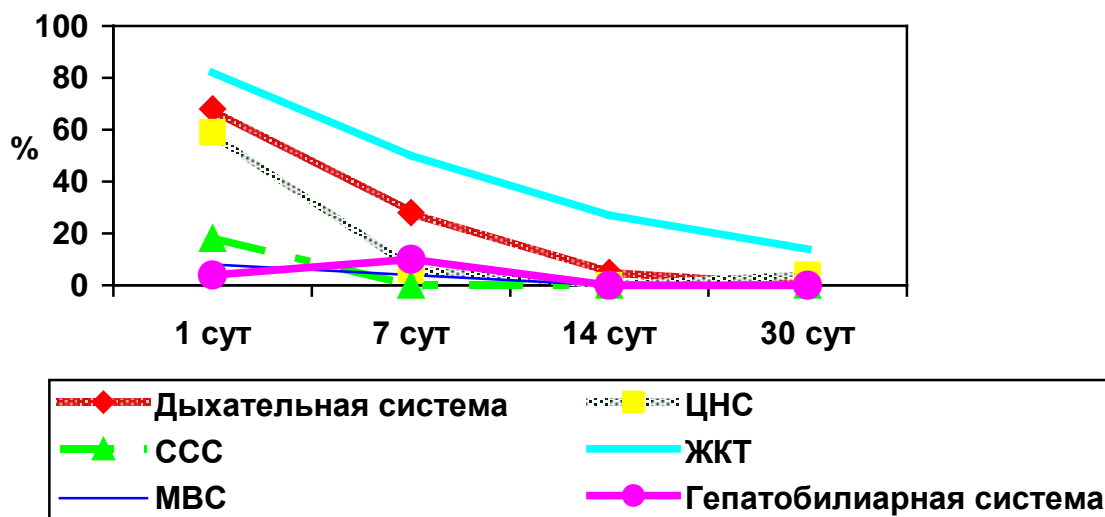


Рис. 28. Группа детей с РН 3, 4, 5 (I B): динамика интегральных показателей декомпенсации (3, 4).

Как следует из рис. 27, 28, при поступлении в отделение отмечалась высокая частота поражения ЖКТ в обеих группах. В последующие дни, на 7-е сутки жизни, нарушение энтерального питания тяжелой степени сохранялось в большем проценте случаев в основной группе. На 14-е, 30-е сутки жизни отмечалась тенденция к более частому повреждению ЖКТ в группе с РН тяжелых стадий.

Выраженная дыхательная недостаточность на 1-е сутки жизни выявлялась с большей частотой в группе детей с РН 3,4,5 стадий, которые потребовали проведения пролонгированной дачи кислорода. В последующем, в группе детей с тяжелыми стадиями РН отмечалось сохранение большего процента детей, нуждающихся в дополнительной респираторной поддержке. В группе пациентов IB достоверно чаще встречалось формирование таких состояний, как апноэ, бронхо-легочная дисплазия ( $p < 0,05$ ).

При анализе поражения ЦНС внутри основной группы достоверных различий не выявлено, в обеих группах при поступлении отмечалось одинаковое число детей с комой 2, 3 степеней, которые отсутствовали в контрольной группе. На 7-е, 14-е, 30-е сутки жизни отмечалась тенденция к восстановлению неврологического статуса, со склонностью к возбуждению, повышению мышечного тонуса, оживлению сухожильных рефлексов.

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы при поступлении была определена декомпенсация деятельности данной системы органов до 28% в группе детей с РН тяжелых стадий, затем частота поражения ССС сохранялась на одинаковом уровне в обеих группах.

Различий по поражению мочевыделительной, гепатобилиарной систем в подгруппах основной группы не выявлено.

Итак, на 1-е сутки жизни в обеих группах выявлена одинаковая частота поражения тяжелой степени всех систем органов, с наличием в группе детей с РН коматозных состояний 2, 3 степеней, с последующим более быстрым восстановлением деятельности пищеварительной и дыхательной систем в контрольной группе к 14-ти суткам. К 30-ти суткам жизни в группе детей, не заболевших РН, отсутствовало поражение систем и органов тяжелой степени, тогда как в основной группе сохранялась декомпенсация ЖКТ в небольшом проценте случаев, у каждого 10-го ребенка.

Таким образом, при анализе клинического состояния детей использовался интегративный подход на основе нейросоматовегетативных портретов, который позволил оценить и сравнить ведущие симптомы в изучаемых группах. Использование полученных данных позволяет определить тяжесть состояния ребенка в целом, выделить группы детей, угрожаемых по развитию РН различных стадий.

### 3.5. Данные здоровья недоношенных детей в течение первого года жизни

Для оценки состояния здоровья недоношенных детей в течение первого года жизни проанализированы данные 38-ми пациентов из основной и контрольной групп. Дети наблюдались в сроки 3, 6, 9 и 12 мес. Количество детей из основной группы – 23 ребенка (группа с РН 1,2 стадий – 11 чел., группа с РН 3,4,5 стадий – 12 чел.), контрольной – 15 детей. В указанные сроки проводился консультативный прием с оценкой соматического, неврологического статусов, результатов инструментальных исследований.

Полученные данные представлены в табл.26 - 33.

Таблица 26

**Динамика клинических проявлений поражений ЦНС, данные НСГ-исследования недоношенных детей в 3 мес. жизни**

Признак	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром, суб- и декомпенсация	14 (61%)	8 (73%)	6 (50%)	4 (27%)
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	5 (22%)	4 (36%)	1 (8%)	2 (13%)
Вегето-висцеральных дисфункций	11 (48%)	7 (64%)	4 (33%)	9 (60%)
С-м двигательных нарушений:	23 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	15 (100%)
- пирамидная недостаточность	20 (87%)	8 (73%)	12 (100%)	13 (87%)
- миотонический с-м	3 (13%)	3 (23%)	0	2 (13%)
ЗПМР относительно гестационного возраста	18 (78%)	6 (55%)	12 (100%)	12 (80%)
Гидроцефалия по атрофическому типу как исход ПВЛ	0	0	0	0
Кисты как исход ПВЛ	2 (9%)	0	2 (17%)	1 (7%)
Дилатация желудочков	18 (78%)	8 (73%)	10 (83%)	12 (80%)
Дилатация межполушарной щели	14 (61%)	7 (64%)	7 (58%)	7 (47%)
Субэпендимальные псевдокисты	10 (43%)	4 (36%)	6 (50%)	5 (30%)
НСГ без патологии	0	0	0	0

При осмотре пациентов в 3 месяца основными жалобами родителей являлись приступы беспокойства, плача, чаще вечером, поверхностный сон, метеозависимость, отсроченные срыгивания через 30-40 минут после кормления. При исследовании неврологического статуса выявлялась гиперестезия кожных покровов, негативная реакция на осмотр, положительный симптом «Грефе», резкий крик, оживление сухожильных рефлексов. В единичных случаях отмечалось легкое выбухание большого родничка, расхождение черепных швов до 0,2 см. Данные симптомы были расценены как проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома, особенно при наличии по данным нейросонографии пульсации мозговых сосудов и перивентрикулярной гиперэхогенности. Как следует из табл. 26, при оценке состояния ЦНС в ранний восстановительный период отмечается большая частота проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома в стадии суб- и декомпенсации в основной группе, в 2,3 раза. У части детей (22% в основной, 13% в контрольной группах, без достоверных различий) при осмотре отмечались тремор конечностей, подбородка, с усилением при плаче, сохраняющийся спонтанный рефлекс Моро. При отсутствии признаков гипертензионного синдрома ставился диагноз синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. В 48% в основной и 60% в контрольной группах определялся синдром вегето-висцеральных дисфункций, клинически проявляющийся мраморностью кожных покровов, повышенным потоотделением, дисфункций ЖКТ со срыгиваниями после кормления, задержкой стула. В 100% случаев в обеих группах выявлен синдром двигательных нарушений, преимущественно по гипертоническому типу.

Таблица 27

**Динамика клинических проявлений и данных инструментального, лабораторного обследований соматического статуса в 3 мес. жизни у недоношенных детей**

Подтвержденные диагнозы	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Анемия смешанной этиологии	16 (70%)	6 (55%)	10 (83%)	7 (47%)
Энтероколит, вызв. УПФ	12 (52%)	4 (36%)	8 (67%)	10 (67%)
Дисплазия тазобедренных суставов	18 (78%)	7 (64%)	11 (92%)	12 (80%)
Задержка физического развития	11 (48%)	4 (36%)	7 (58%)	5 (33%)
Рахит	0	0	0	0
ОРВИ, бронхит, отит	0	0	0	0
Атопический дерматит	0	0	0	0

Как следует из табл. 27, к 3 мес. в обеих группах выявлена поздняя форма анемии недоношенных, в 1,5 раза чаще в основной группе, без достоверных различий. Также в группе с различными стадиями РН в большем проценте случаев выявлено отставание физического развития, что объясняется сохранением нарушенного усвоения энтерального питания.

**Динамика клинических проявлений поражений ЦНС, данные НСГ-исследования недоношенных детей в 6 мес. жизни**

Признак	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром, суб- и декомпенсация	8 (35%)	3 (27%)	5 (42%)	2 (13%)
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	4 (17%)	4 (36%)	1 (8%)	0 (13%)
Вегето-висцеральных дисфункций	7 (30%)	2 (18%)	5 (42%)	7 (47%)
С-м двигательных нарушений:	20 (87%)	8 (73%)	12 (100%)	10 (67%)
- пирамидная недостаточность	17 (74%)	5 (45%)	12 (100%)	9 (87%)
- миотонический с-м	3 (13%)	3 (27%)	0	2 (13%)
ЗПМР относительно гестационного возраста	16 (70%)	6 (55%)	10 (83%)	11 (73%)
Гидроцефалия по атрофическому типу как исход ПВЛ, ВЖК III-IV	2 (9%)	0	2 (17%)	1 (7%)
Кисты как исход ПВЛ	2 (9%)	0	2 (17%)	1 (7%)
Дилатация желудочков	18 (78%)	8 (67%)	10 (91%)	12 (80%)
Дилатация межполушарной щели	16 (70%)	9 (82%)	7 (58%)	7 (47%)
Субэпендимальные псевдокисты	4 (17%)	1 (9%)	3 (25%)	0
НСГ без патологии	2 (9%)	2 (18%)	0	3 (20%)

При обследовании детей в 6 мес. жизни клинически отмечается уменьшение частоты гипертензионно-гидроцефального синдрома при относительно высоком сохранении увеличенных размеров боковых и третьего желудочков, межполушарной щели. В большом проценте случаев определяется синдром двигательных нарушений в группе детей с тяжелыми стадиями РН до 100%, по пирамидному типу. При оценке психо-моторного развития выявлена задержка до 70% в обеих группах, с преобладанием в группе детей с тяжелыми стадиями РН, без достоверных различий.

Таблица 29

**Динамика клинических проявлений и данных инструментального, лабораторного обследований соматического статуса в 6 мес. жизни у недоношенных детей**

Подтвержденные диагнозы	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Анемия смешанной этиологии	5 (22%)	1 (9%)	4 (33%)	0
Энтероколит, вызв. УПФ	3 (13%)	2 (18%)	1 (8%)	3 (20%)
Дисплазия тазобедренных суставов	16 (70%)	5 (45%)	11 (92%)	10 (67%)
Задержка физического развития	17 (74%)* (p=0,02)	7 (64%)	10 (83%)* (p=0,019)	5 (33%)
Рахит	5 (22%)	2 (18%)	3 (25%)	4 (27%)
ОРВИ, бронхит, отит	10 (43%)	8 (73%)	2 (17%)	8 (53%)
Атопический дерматит	1 (4%)	1 (9%)	0	3 (20%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

При анализе соматического статуса в 6 мес. жизни выявлена разница по частоте встречаемости дисплазии тазобедренных суставов у детей с РН тяжелых стадий, до 92%. Задержка физического развития отмечалась в 2,2 раза чаще у детей с РН различных стадий, с достоверной разницей (p<0,05). В обеих группах определяются заболевания дыхательных путей, отиты, что связано с восприимчивостью к инфекциям у недоношенных детей, отличий по группам не определяется. В группе детей с РН в небольшом проценте случаев сохраняется анемия смешанной этиологии легкой степени тяжести.

**Динамика клинических проявлений поражений ЦНС, данные НСГ-исследования недоношенных детей в 9 мес. жизни**

Признак	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром, суб- и декомпенсация	4 (18%)	1 (9%)	3 (25%)	0
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	0	0	0	2 (13%)
Вегето-висцеральных дисфункций	0	0	0	0
С-м двигательных нарушений:	20 (87%)* (p=0,012)	8 (73%)	12 (100%)* (p=0,003)	7 (47%)
- пирамидная недостаточность	17 (74%)	5 (45%)	12 (100%)	5 (33%)
- миотонический с-м	3 (13%)	3 (27%)	0	2 (13%)
ЗПМР относительно гестационного возраста	14 (61%)	6 (55%)	8 (67%)	9 (60%)
Гидроцефалия по атрофическому типу как исход ПВЛ	2 (9%)	0	2 (17%)	1 (7%)
Кисты как исход ПВЛ	2 (9%)	0	2 (8%)	1 (7%)
Дилатация желудочков	18 (78%)	8 (73%)	10 (83%)	8 (53%)
Дилатация межполушарной щели	6 (26%)	3 (27%)	3 (25%)	2 (13%)
Субэпендимальные псевдокисты	0	0	0	0
НСГ без патологии	4 (17%)	3 (23%)	1 (8%)	5 (33%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Как следует из табл. 30, в 9 мес. жизни у недоношенных детей отмечалось уменьшение частоты гипертензионно-гидроцефального синдрома в стадии суб- и декомпенсации, он отсутствовал в контрольной группе. Синдром двигательных нарушений сохраняется в группе детей с РН различных стадий, до 87%, с достоверным различием (p<0,05). В контрольной группе на фоне проводимого лечения синдром двигательных нарушений выявлен в 47%.



Задержка психо-моторного развития определена в 60% случаев в обеих группах.

Таблица 31

**Динамика клинических проявлений и данных инструментального, лабораторного обследований соматического статуса в 9 мес. жизни у недоношенных детей**

Подтвержденные диагнозы	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Анемия смешанной этиологии	0	0	0	0
Энтероколит, вызв. УПФ	0	0	0	0
Дисплазия тазобедренных суставов	14 (61%)* (p=0,041)	5 (45%)	9 (75%)* (p=0,021)	4 (27%)
Задержка физического развития	15 (65%)	5 (45%)	10 (83%)* (p=0,019)	5 (33%)
Рахит	4 (17%)	3 (27%)	1 (8%)	2 (13%)
ОРВИ, бронхит, отит	7 (30%)	5 (45%)	2 (17%)	5 (33%)
Атопический дерматит	1 (4%)	1 (9%)	0	3 (20%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

В группе детей с тяжелыми стадиями РН в 9 мес. выявлена большая частота встречаемости дисплазии тазобедренных суставов, в два раза, и задержка физического развития, также в 2 раза чаще (p<0,05). Также сохраняется достаточно высокая подверженность респираторным инфекциям, у каждого третьего ребенка в обеих группах.

**Динамика клинических проявлений поражений ЦНС, данные НСГ-исследования недоношенных детей в 12 мес. жизни**

Признак	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром, суб- и декомпенсация	1 (4%)	0	0	1 (7%)
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	0	0	0	0
Вегето-висцеральных дисфункций	0	0	0	0
С-м двигательных нарушений:	16 (70%)	6 (55%)	10 (83%)	7 (47%)
- пирамидная недостаточность	14 (61%)	4 (36%)	10 (83%)	5 (33%)
- миотонический с-м	2 (8%)	2 (18%)	0	2 (13%)
ЗПМР относительно гестационного возраста	12 (52%)	4 (36%)	8 (67%)	7 (47%)
Гидроцефалия по атрофическому типу как исход ПВЛ	2 (9%)	0	2 (17%)	1 (7%)
Кисты как исход ПВЛ	2 (9%)	0	2 (8%)	1 (7%)
Дилатация желудочков	18 (78%)	8 (73%)	10 (83%)	8 (53%)
Дилатация межполушарной щели	0	0	0	2 (13%)
Субэпендимальные псевдокисты	0	0	0	0
Без патологии	4 (17%)	3 (23%)	1 (8%)	5 (33%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Итак, к 12 мес. жизни, в поздний восстановительный период, у значительного количества детей, с преобладанием в группе детей с тяжелыми стадиями РН, сохраняются синдром двигательных нарушений по пирамидному типу и задержка психомоторного развития. У 4-х детей в наблюдаемых группах подтвержден диагноз ДЦП, у одного ребенка при вентрикуло-перитонеальном шунтировании, у двух детей на фоне атрофии мозга имелся спастический тетрапарез тяжелой степени, у одного ребенка

нижний спастический парализация средней степени тяжести. Примерно в одинаковом проценте случаев по данным НСГ определяется нормальное состояние ликвородинамической системы.

Таблица 33

**Динамика клинических проявлений и данных инструментального, лабораторного обследований соматического статуса в 12 мес. жизни у недоношенных детей**

Подтвержденные диагнозы	I (n = 23) Основная группа детей			II (n = 15) Контрольная группа детей
	I (n = 23) Основная группа детей	IA (n = 11) Группа детей с РН 1, 2	IB (n = 12) Группа детей с РН 3, 4, 5	
Анемия смешанной этиологии	0	0	0	0
Энтероколит, вызв. УПФ	0	0	0	0
Дисплазия тазобедренных суставов	6 (26%)	2 (18%)	4 (33%)	2 (13%)
Задержка физического развития	15 (65%)* (p=0,045)	5 (45%)	10 (83%)* (p=0,006)	4 (36%)
Рахит	2 (9%)	2 (18%)	0	0
ОРВИ, бронхит, отит	11 (49%)	5 (45%)	6 (50%)	9 (60%)
Атопический дерматит	1 (4%)	1 (9%)	0	3 (20%)

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

К 12-ти мес. жизни в группе детей с тяжелыми стадиями РН сохраняется высокий процент задержки физического развития. Так же, как и в 6, 9 мес. жизни, высокая восприимчивость к инфекционным заболеваниям дыхательных путей.

На рис. 29 - 32 представлена динамика изменений отдельных клинических синдромов у детей исследуемых групп в течение 12-ти мес. жизни.

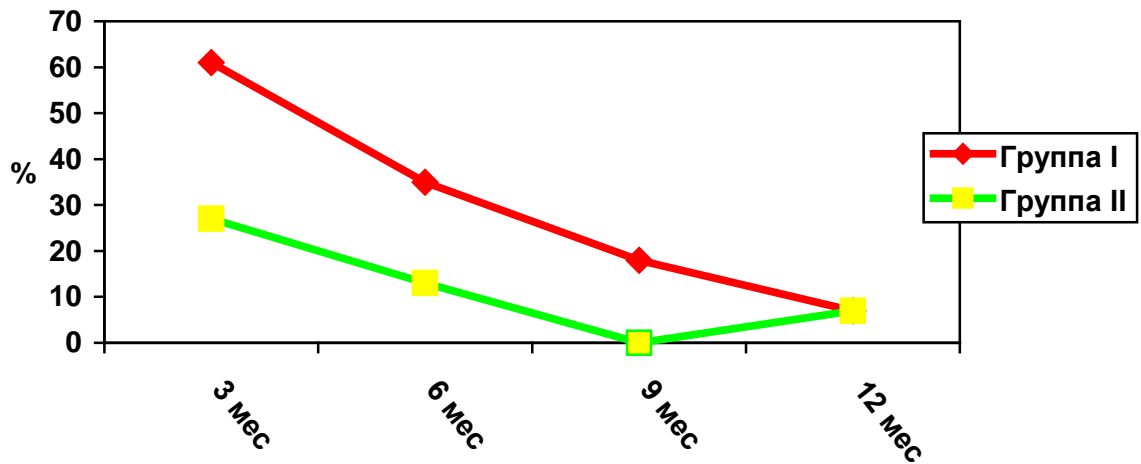


Рис. 29. Динамика течения гипертензионно-гидроцефального синдрома  
в первые 12 мес. жизни.

В первые 6 мес. жизни в группе детей с РН различных стадий выявляется большая частота гипертензионно-гидроцефального синдрома, с постепенным снижением в обеих группах к 12-ти мес.

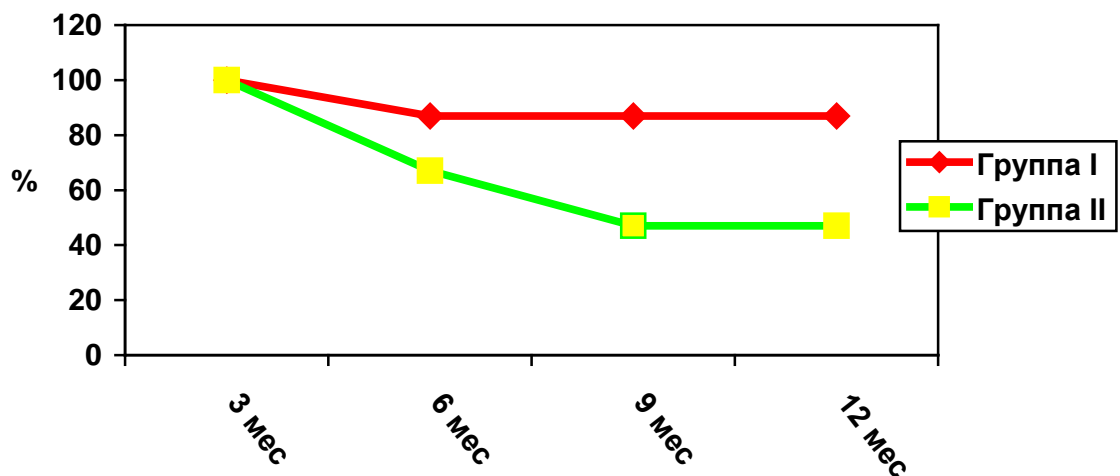


Рис. 30. Динамика течения синдрома двигательных расстройств  
в первые 12 мес. жизни.

Как следует из рис. 30, в 100% случаев в 3 мес. наблюдался синдром двигательных расстройств в обеих группах, затем отмечается некоторое его

снижение к 6-ти мес. с сохранением на одном уровне до 12-ти мес. жизни, с положительной динамикой на фоне проводимой нейропротекторной терапии.

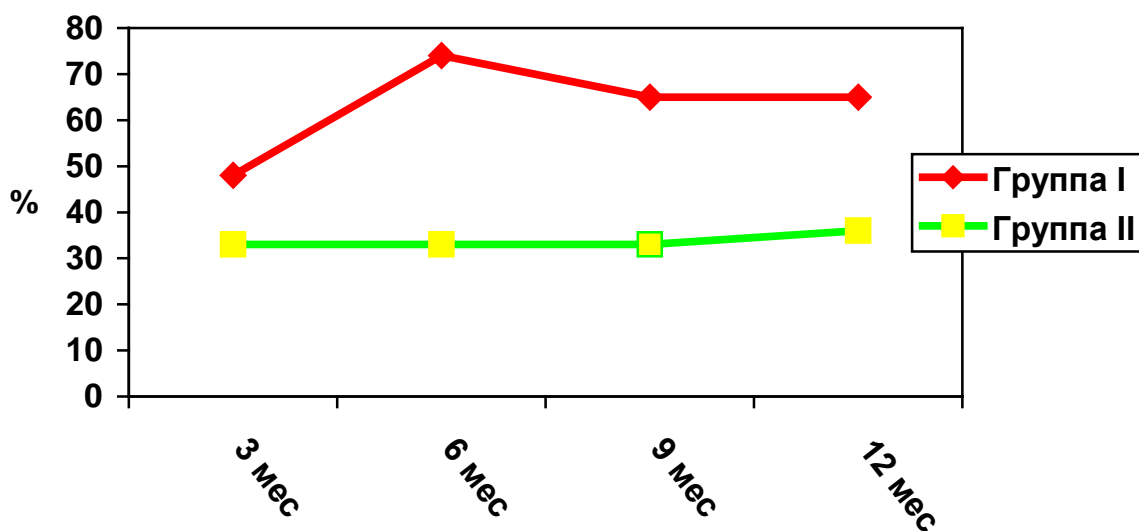


Рис. 31. Динамика задержки физического развития в первые 12 мес. жизни.

Как следует из рис. 31, в группе детей с РН различных стадий в большем проценте случаев сохраняется задержка физического развития на первом году жизни, с достоверными различиями.

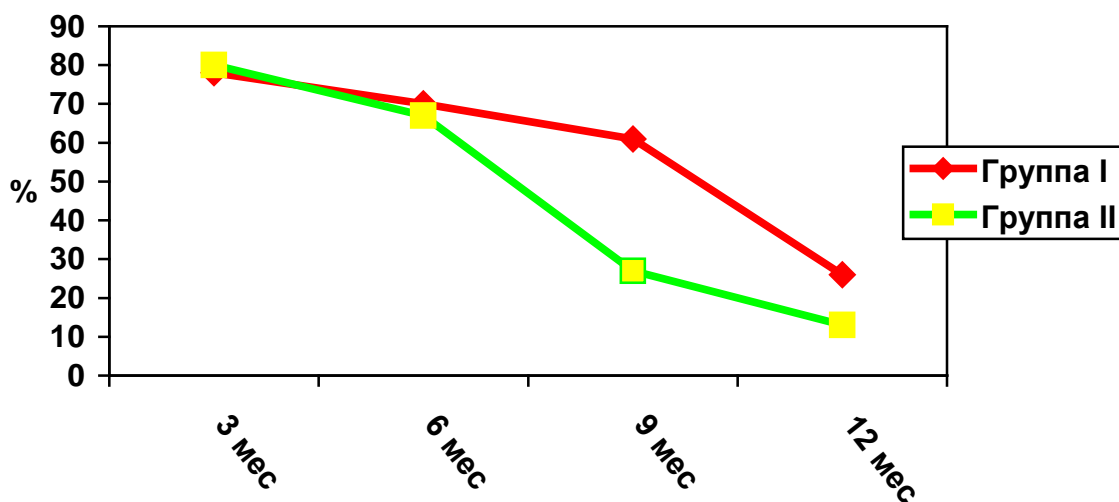


Рис. 32. Динамика течения дисплазии тазобедренных суставов в первые 12 мес. жизни.

В 3 мес. жизни в обеих группах выявлен одинаковый уровень поражения тазобедренных суставов в виде дисплазии, но в дальнейшем в группе риска процент заболевания снижается более быстро.

Таким образом, к 9-ти мес., 12-ти мес. на фоне проводимого лечения отмечается тенденция к компенсации как неврологической симптоматики, так и соматического статуса. Особенностью здоровья детей с РН различных стадий при сравнении с контрольной группой является большая частота гипертензионно-гидроцефального синдрома на первом полугодии жизни, а также более стойкое сохранение синдрома двигательных расстройств, преимущественно по пирамидному типу, до 12-ти мес. жизни, с достоверной разницей. Синдром вегето-висцеральных дисфункций практически регрессирует к 6-ти мес. Выявлена высокая частота респираторных вирусных инфекций, бронхитов, до 50%. Склонность к инфекциям сохраняется на высоком уровне, в течение всего второго полугодия жизни. Также в группе детей с РН различных стадий сохраняется в большем проценте случаев задержка физического развития, до 70%, дисплазия тазобедренных суставов, до 30%, в течение всего 1-го года жизни, с достоверной разницей.

## ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА И СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

### 4.1 Подходы к прогнозированию ретинопатии недоношенных детей

Для выявления причин и, соответственно, возможностей снижения возникновения заболеваний в США и Европе проводились исследования, основанные, в большинстве случаев, на изолированном анализе того или иного признака, относящегося к факторам риска для развития РН, источники представлены выше, в параграфе 1.1. В нашей же стране авторы использовали данные, полученные на экспериментальных моделях, для определения морфологии сетчатки при гипоксии, состояния антиоксидантной системы при РН, многофакторного воздействия на возникновение заболевания.

В работах, проводимых офтальмологами и посвященных РН, известны следующие методики прогнозирования РН:

1. Способ прогнозирования развития ретинопатии недоношенных (№ 2001126943/14) включает иммунологическое исследование сыворотки крови с определением наличия антител класса IgG и IgM к S-антигену сетчатки методом иммуноферментного анализа. При показателях относительной плотности  $> 0,1$  каждого из них в сроки 29-40 недель гестации прогнозируют развитие ретинопатии недоношенных. Данная методика достаточно трудоемка и не дает возможность прогнозирования заболевания по определенной стадии РН [30].

2. Следующий способ прогнозирования течения ранних стадий ретинопатии недоношенных (№ 2006102602/14) заключается в том, что измеряют диаметр вен и артерий в границах окружности радиусом 3 мм с центром в диске зрительного нерва, рассчитывают коэффициент извитости артерий, то есть данный способ относится к офтальмологии и не применим в неонатологии [46].

Нами были отобраны аналоги для прогнозирования РН, используемые в неонатальной практике:

1. Сайдашева Э.И., Уфимский НИИ глазных болезней, «Пренатальные критерии прогноза развития ретинопатии недоношенных».
2. Кафарская К.О., ГОУ ВПО РГМУ РосЗдрава, Москва «Неонатальные аспекты риска развития ретинопатии недоношенных».
3. Аронскинд Е.В., УГМА, «Способ диагностики ретинопатии недоношенных IV, V стадий».
4. Отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых больницы при университете г. Гётенбурга (Швеция) «Алгоритм прогнозирования ретинопатии недоношенных на основе прибавок веса и уровня инсулиноподобного фактора роста».
5. Кулакова М.В., ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» «Методика прогнозирования исходов РН».

Первая диссертационная работа, посвященная факторам риска, прогнозированию, диагностике и профилактике РН была написана в 1998 г. Сайдашевой Э.И., в которой были выделены критерии перинатального прогнозирования возникновения РН по Вальду, с выделением следующих групп признаков: социально-биологические, здоровье, акушерско-гинекологический анамнез, осложнения настоящей беременности, осложнения в родах. На основе представленной формулы высчитывается диагностический риск возникновения РН [53].

В работе Кафарской К.О., (2005 г.), [33], «Неонатальные аспекты факторов риска и прогнозирование РН у глубоко недоношенных детей» доказывается влияние пренатальных, интранатальных и ранних неонатальных критериев на развитие РН, а именно хронической артериальной гипертензии матерей, анемии беременных, фетоплацентарной недостаточности, отслойки плаценты, что приводит к нарушениям в системе «мать-плацента-плод», хронической



гипоксии плода и созданию преморбидного фона, который способствует нарушению адаптации недоношенных новорожденных в неонатальном периоде. У детей с РН в данном исследовании достоверно чаще выявлен синдром дыхательных расстройств, бронхо-легочная дисплазия, анемия, потребовавшая гемотрансфузии, отечный синдром. Выявлена существенная роль высоких концентраций кислорода в формировании РН как в «классическом» варианте, так и при «плюс-болезни». В диссертации делается вывод, что технологии выхаживания глубоконедоношенных и детей с экстремально низкой массой тела, используемые в стандартных ОРИТН Российской Федерации, позволяют успешно сохранять жизнь детям с тяжелым КРДС и врожденными инфекциями, но предрасполагают к ранней инвалидизации как за счет высокой частоты постнатальных поражений ЦНС (ВЖК III-IV степени), так и за счет ранней потери зрения из-за тяжелой РН. Проводятся параллели между влиянием одних и тех же факторов на тяжелое поражение ЦНС и РН, о чем свидетельствует более высокая частота ВЖК III-IV степени и ПВЛ у детей с тяжелыми формами РН и «плюс-болезни».

Авторами следующего метода являются Аронскинд Е.В. и Шершнев В.Н.: способ диагностики ретинопатии недоношенных IV-V стадии (№ 2007148117/14). Для диагностики ретинопатии недоношенных IV-V стадии определяют массу тела при рождении; оценивают применение трансфузии эритроцитарной массы, вид вскармливания и родоразрешения, оценку по шкале Апгар на 1 минуте, относительное количество моноцитов, длину тела при рождении, количество билирубина в сыворотке крови. Каждому учитываемому показателю устанавливают диагностический коэффициент по мере убывания информативности. При определенной сумме диагностических коэффициентов принимают решение об отсутствии или наличии РН IV-V стадий. На основе таблицы неонатолог может определить вероятность развития тяжелых стадий РН в донозологический период. Недостатками данного метода является определение риска развития только

инвалидизирующих стадий заболевания, а также отсутствие автоматизированной системы вычисления риска, ее отсутствие обуславливает трудоемкость применения данного способа в практике [45].

С 2004 по 2007 г. в Швеции проводилось исследование, основанное на определении прибавок веса и инсулиноподобного фактора роста, определен алгоритм прогнозирования РН, который позволяет рано выявить в 100% случаев недоношенных новорожденных, у которых впоследствии разовьётся заболевание, с потребностью в лечении, и правильно выделять большинство случаев, когда лечение не потребуется. По мнению авторов, с введением этой простой послеродовой оценки дорогостоящие, стрессовые для ребёнка экспертизы глазного дна могут быть заметно уменьшены (~ у 75% младенцев). Кроме того, ранняя идентификация детей с высоким риском может привести к иницированию вмешательств и возможному предотвращению угрожающего течения РН. К сожалению, в нашей стране не внедрено исследование инсулиноподобного фактора роста в крови в неонатологической практике. Данный способ находится на апробации, результаты исследования были опубликованы в апреле 2009 г., в нем не были задействованы другие страны [75].

Следующим способом является «Методика прогнозирования исходов РН», разработанная в ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» в 2007 г. На основе корреляционного анализа выделены коэффициенты различных факторов риска РН, по которым рассчитывается значение дискриминантной функции, позволяющей определить исход заболевания, 4-5 стадию. Эффективность метода составляет 92,6%. В данном методе используются как признаки неонатального периода, так и данные осмотра офтальмолога. Вычисляемый прогноз по исходам можно вносить в базу данных пациентов, которая функционирует в Областном центре ретинопатии недоношенных [38].

Для выбора прототипа нами использовались следующие критерии:

1. количество используемых данных;
2. наличие временного разделения признаков;
3. необходимость дополнительных методов исследования;
4. возможность прогнозирования по стадиям заболевания;
5. удобность формулы прогнозирования;
6. информационная поддержка (степень автоматизации);
7. точность метода.

Каждому критерию по мере соответствия присваивалось числовое значение в десятичном размере от 0 до 1. В результате получено следующее распределение способов прогнозирования, которые представлены в табл. 34:

Таблица 34

#### Критика аналогов и выбор прототипа

№	Наименование аналога	Порядковый номер критерия							Итог
		1	2	3	4	5	6	7	
1	Отделение РИИНТ г. Гётенбурга (Швеция)	0	0,2	0,5	0	0,8	0	0,4	1,9
2	ГОУ ВПО РГМУ РОСЗДРАВА, Москва	0,7	0,5	1	0,5	0	0	0,5	3,2
3	УГМА	0,2	0,4	1	0,5	0,5	0	0,8	3,4
4	Уфимский НИИ глазных болезней	0,7	0,5	1	0,5	0,2	0	0,8	3,7
5	ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум»	1	0,8	0,5	0,8	0,5	0,4	0,8	4,8

Таким образом, нами был выбран прототип автора Кулаковой М.В., ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» «Методика прогнозирования исходов РН» для улучшения существующих способов прогноза РН. Данный метод позволяет определить исход при уже имеющейся РН I-II стадий на основе изменений глазного дна, высчитывается благоприятный прогноз (регресс) или же развитие заболевания до IV-V стадий, способ предназначен для практической деятельности офтальмолога. Целью нашего исследования являлось определение возможного риска развития РН различных стадий на

донозологическом этапе, для применения в отделениях патологии новорожденных неонатологом.

#### 4.2. Критерии прогнозирования ретинопатии недоношенных детей

Для обобщения и систематизации полученных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков у обследованных недоношенных детей без развития и с различными стадиями ретинопатии на следующем этапе исследования применялся дискриминантный анализ. Полученные при однофакторном изучении признаки, количество которых составило 102, были обработаны в пакете прикладных статистических программ Statistica 6.1 (блок дискриминантного анализа). Получены следующие результаты: число наиболее информативных параметра - 42, признак для разделения на группы – стадия ретинопатии недоношенных, число классов- 3 (дети из группы риска РН, дети с РН I, II стадий, дети с РН III, IV, V стадий). Построены 3 функции классификации групп, Wilks' Lambda - 0,09474, что свидетельствовало о «сильном» разделении совокупности объектов на 3 класса, соответственно выделению на группы.

Для каждого конкретного наблюдения за пациентом, которое должно было быть отнесено к определенной группе исследования по наличию и стадии РН, вычислялись все функции классификации групп. Наблюдение было отнесено к тому классу наличия и стадии РН, для которого функция принимала наибольшее значение. Для того, чтобы определить вклад того или иного признака в развитие РН или же сочетания с данным заболеванием был выбран такой параметр, как F-критерий для включения (F-remove) (Таблица 25).

Таким образом, выделены следующие параметры и их значения, которые представлены в табл. 35.

**Анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные признаки,  
применяемые в модели прогнозирования РН**

№ п/п	Обозначение	Признак	Градация	Диагностический балл	F-remove
<b>Анамнестические признаки (анте-, интранатальные)</b>					
1.	X <sub>1</sub>	Возраст матери на момент рождения ребенка	Измеряется в годах	-	0,910244
2.	X <sub>2</sub>	Гестоз средней, тяжелой степени	Есть	2	1,427393
			Нет	1	
3.	X <sub>3</sub>	Длительность безводного периода более 12 часов	Есть	2	1,708590
			Нет	1	
4.	X <sub>4</sub>	Наличие отслойки нормальной, патологически расположенной плаценты	Есть	2	3,654272
			Нет	1	
5.	X <sub>5</sub>	Порядковый номер беременности	Порядковый номер беременности	Целое число	0,382425
6.	X <sub>6</sub>	Порядковый номер родов	Порядковый номер родов	Целое число	1,914342
7.	X <sub>7</sub>	Роды естественные	Есть	2	0,560276
			Нет	1	
8.	X <sub>8</sub>	Масса при рождении	Измеряется в граммах	-	6,550702
9.	X <sub>9</sub>	Гестационный возраст при рождении	Измеряется в неделях	-	1,086108
<b>Клинические признаки</b>					
10.	X <sub>10</sub>	Оценка по шкале Апгар на 1 мин жизни	Измеряется в баллах	-	0,471620
11.	X <sub>11</sub>	Оценка по шкале Апгар на 5 мин жизни	Измеряется в баллах	-	2,266576
12.	X <sub>12</sub>	Интубация трахеи и начало ИВЛ в родовом зале	Есть	2	2,615289
			Нет	1	
13.	X <sub>13</sub>	Введение сурфактанта в родовом зале и в первые 6 часов жизни	Есть	2	2,305823
			Нет	1	
14.	X <sub>14</sub>	Проведение ИВЛ	Есть	2	2,077538
			Нет	1	

Инструментальные признаки					
15.	X <sub>15</sub>	Внутрижелудочковое кровоизлияние I-II степени	Есть	2	0,236384
			Нет	1	
16.	X <sub>16</sub>	Внутрижелудочковое кровоизлияние III-IV степени	Есть	2	2,492917
			Нет	1	
17.	X <sub>17</sub>	Перивентрикулярная лейкомаляция	Есть	2	2,038230
			Нет	1	
Прочие признаки					
18.	X <sub>18</sub>	Тип питания	Естественное	3	0,747510
			Искусственное	2	
			Смешанное	1	
19.	X <sub>19</sub>	Наличие сепсиса	Есть	2	0,433883
			Нет	1	
20.	X <sub>20</sub>	Наличие внутриутробного инфицирования	Есть	2	0,051141
			Нет	1	
21.	X <sub>21</sub>	Переливание эритроцитарной массы	Есть	2	3,035762
			Нет	1	
22.	X <sub>22</sub>	Переливание СЗП	Есть	2	1,142696
			Нет	1	
Лабораторные признаки					
23.	X <sub>23</sub>	Уровень белка на 1 сутки жизни	Измеряется в г/л	-	0,059648
24.	X <sub>24</sub>	Уровень белка на 7 сутки жизни	Измеряется в г/л	-	0,683423
25.	X <sub>25</sub>	Уровень глюкозы на 1 сутки жизни	Измеряется в ммоль/л	-	0,688734
26.	X <sub>26</sub>	Уровень глюкозы на 7 сутки жизни	Измеряется в ммоль/л	-	1,810799
27.	X <sub>27</sub>	Уровень билирубина на 1 сутки жизни	Измеряется в ммоль/л	-	0,013230
28.	X <sub>28</sub>	Уровень билирубина на 7 сутки жизни	Измеряется в ммоль/л	-	0,252090
29.	X <sub>29</sub>	Уровень мочевины на 1 сутки жизни	Измеряется в ммоль/л	-	0,971675
30.	X <sub>30</sub>	Уровень мочевины на 7 сутки жизни	Измеряется в ммоль/л	-	0,086615
31.	X <sub>31</sub>	Уровень P <sub>O2</sub> <50 мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	1,539804
32.	X <sub>32</sub>	Уровень P <sub>O2</sub> >80 мм рт.ст. в капиллярной	Продолжительность периода, суток	-	0,656823

		крови на 1-7 сутки жизни			
33.	X <sub>33</sub>	Уровень P <sub>O<sub>2</sub></sub> <50 мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	1,083640
34.	X <sub>34</sub>	Уровень P <sub>O<sub>2</sub></sub> >80 мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	4,827709
35.	X <sub>35</sub>	Уровень P <sub>CO<sub>2</sub></sub> <35 мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	0,061109
36.	X <sub>36</sub>	Уровень P <sub>CO<sub>2</sub></sub> >45 мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	0,495375
37.	X <sub>37</sub>	Уровень P <sub>CO<sub>2</sub></sub> <35 мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	1,901552
38.	X <sub>38</sub>	Уровень P <sub>CO<sub>2</sub></sub> >45 мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	1,901067
39.	X <sub>39</sub>	Уровень pH<7,3 в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	0,226858
40.	X <sub>40</sub>	Уровень pH>7,45 в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	1,083087
41.	X <sub>41</sub>	Уровень pH<7,3 в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	1,141356
42.	X <sub>42</sub>	Уровень pH>7,45 в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни	Продолжительность периода, суток	-	0,071673

На основе полученных данных построены канонические линейные дискриминантные функции (КЛДФ) прогнозирования стадии ретинопатии у недоношенных детей на 14 день жизни. Предлагаемая модель риска и стадии развития РН определяется следующим образом: при осмотре недоношенного новорожденного на 14 сутки жизни врач проводит оценку его состояния по анамнестическим, клиническим, лабораторным и инструментальным



параметрам, выбирает значение признака, если последний является непрерывным, или присваивает ему определенный диагностический балл (Таблица 33). Выявленные данные являются входной информацией о пациенте, которые подставляются в формулу (1) и вычисляются КЛДФ. После этого вычисляются расстояния до каждого из трех центроидов в пространстве КЛДФ по формулам (2, 3, 4).

$$L_1 = \sqrt{(Root_1 - X_{c1})^2 + (Root_2 - Y_{c1})^2} \quad (2)$$

$$L_2 = \sqrt{(Root_1 - X_{c2})^2 + (Root_2 - Y_{c2})^2} \quad (3)$$

$$L_3 = \sqrt{(Root_1 - X_{c3})^2 + (Root_2 - Y_{c3})^2} \quad (4)$$

Для каждого конкретного наблюдения, которое должно быть отнесено к определенной группе, вычисляются КЛДФ. Наблюдение будет отнесено к тому классу, расстояние до центроида которого в пространстве КЛДФ будет наименьшим. Ниже приведены координаты групповых центроидов классов (Таблица 36), при этом каждый класс ассоциируется с определенной стадией развития ретинопатии у недоношенных детей.

Таблица 36

#### Координаты групповых центроидов в системе координат КЛДФ

Root1	Root2
-1,803 ( $X_{c1}$ )	0,677 ( $Y_{c1}$ )
6,184 ( $X_{c2}$ )	-1,590 ( $Y_{c2}$ )
3,017 ( $X_{c3}$ )	0,7327 ( $Y_{c3}$ )

Аналитически КЛДФ представлены следующим образом:

Формула 1

$$\begin{aligned} \mathbf{Root1} = & -0,0057 - 0,7554 * X_1 - 1,3035 * X_2 + 1,3897 * X_3 - 0,0531 * X_4 + 0,7152 * X_5 - \\ & 0,4328 * X_6 - 0,0039 * X_7 + 0,1460 * X_8 + 0,2987 * X_9 + 0,4226 * X_{10} + 0,7545 * X_{11} - \\ & 1,0752 * X_{12} + 0,0303 * X_{13} - 0,3305 * X_{14} + 1,0827 * X_{15} - 1,0528 * X_{16} + 0,2529 * X_{17} - \\ & 0,8010 * X_{18} + 0,1043 * X_{19} + 1,4088 * X_{20} - 1,1795 * X_{21} - 0,0156 * X_{22} + 0,0280 * X_{23} - \\ & 0,0450 * X_{24} - 0,1656 * X_{25} + 0,0009 * X_{26} + 0,0022 * X_{27} + 0,1136 * X_{28} + 0,0257 * X_{29} - \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&0,2520 * X_{30} + 0,0817 * X_{31} - 0,4714 * X_{32} + 2,2759 * X_{33} - 0,0107 * X_{34} - 0,4031 * X_{35} - \\
&0,2578 * X_{36} - \\
&0,4437 * X_{37} + 0,1696 * X_{38} + 0,1557 * X_{39} + 0,4677 * X_{40} + 0,1571 * X_{41} + 0,7843 * X_{42} \\
\mathbf{Root2} = &-0,0796 - 1,4046 * X_1 + 0,5590 * X_2 + 1,7709 * X_3 + 0,2289 * X_4 + 0,9244 * X_5 + \\
&0,6623 * X_6 + 0,0013 * X_7 + 0,3378 * X_8 - 0,0239 * X_9 + 0,0240 * X_{10} - \\
&2,7360 * X_{11} + 0,7946 * X_{12} + 2,3555 * X_{13} - \\
&0,1106 * X_{14} + 1,5910 * X_{15} + 0,0254 * X_{16} + 0,3408 * X_{17} + 0,0858 * X_{18} - \\
&0,1799 * X_{19} + 0,5696 * X_{20} + 0,0099 * X_{21} - \\
&0,0079 * X_{22} + 0,0505 * X_{23} + 0,0110 * X_{24} + 0,0592 * X_{25} - \\
&0,0004 * X_{26} + 0,0043 * X_{27} + 0,0490 * X_{28} + 0,0322 * X_{29} + 0,2676 * X_{30} - 0,3144 * X_{31} - \\
&0,0088 * X_{32} + 0,4107 * X_{33} + 0,1086 * X_{34} - 0,1110 * X_{35} + 0,3034 * X_{36} - \\
&0,5163 * X_{37} + 0,0074 * X_{38} + 0,5322 * X_{39} + 0,1586 * X_{40} - 0,0600 * X_{41} - 21,7404 * X_{42} \quad (1)
\end{aligned}$$

где  $X_1, X_2, \dots, X_{42}$  - значения клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных признаков у недоношенных детей с различной степенью ретинопатии,  $Root1, Root2$  – значения координат объекта исследования в пространстве КЛДФ.

Графически разделение объектов в пространстве признаков представлено на рис. 33.

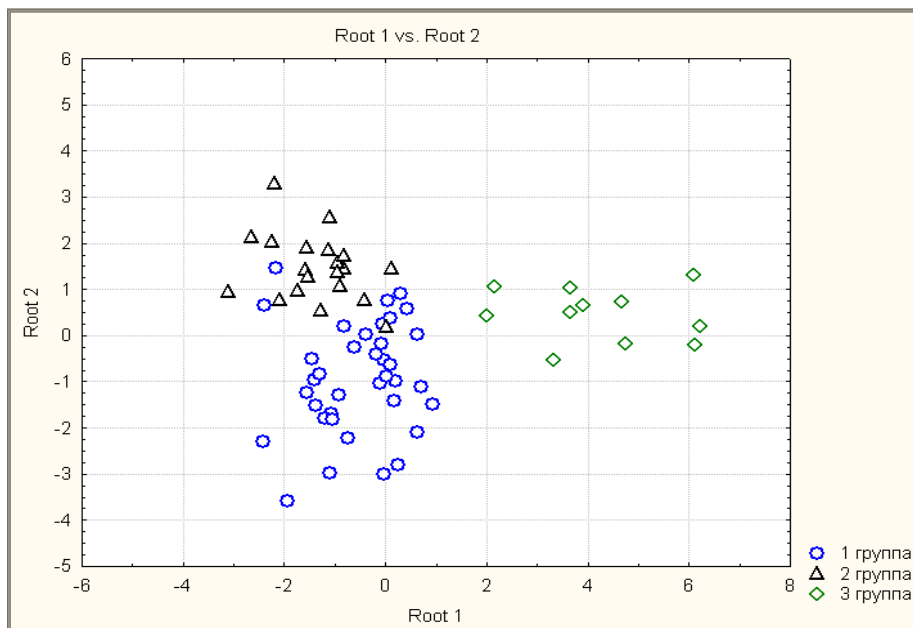


Рис. 33. Разделение исходной совокупности пациентов классифицирующими функциями Root1 и Root2 по наличию и стадии выраженности ретинопатии недоношенных.

Группа 1 – дети из группы риска РН, группа 2 – дети с РН I, II стадии, группа 3 – дети с РН III, IV, V стадий.

Таблица 37

#### Значения специфичности и чувствительности решающего правила

	Специфичность, %	Чувствительность, %
Группа риска без ретинопатии	96,8	94,6
Ретинопатия недоношенных I-II стадии	95,8	95
Ретинопатия недоношенных IV-V стадии	100	100

Результаты математической обработки данных позволяют врачу прогнозировать будущий диагноз в неонатальный период и заранее ориентируют на пристальное наблюдение за детьми с риском неблагоприятного исхода.

При вычислении F-критерия для включения (F-remove) определено, какие признаки наиболее часто встречаются с РН или же обладают большим

влиянием в совокупности на развитие заболевания. Из 42 параметров отобрано 20, значение F-remove от 1 до 6,55:

1. Часто сочетающиеся с РН критерии (высоковлияющие на развитие РН) ( $F\text{-remove} > 3$ ):

- Масса тела при рождении (6,55);
- Уровень  $P_{O_2} > 80$  мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (4,83);
- Наличие отслойки нормальной, патологически расположенной плаценты (3,65);
- Переливание эритроцитарной массы (3,04).

2. Среднесочетающиеся с РН критерии (средневлияющие на развитие РН) ( $2 > F\text{-remove} < 3$ ):

- Интубация трахеи и начало ИВЛ в родовом зале (2,62);
- ВЖК III-IV (2,49);
- Введение сурфактанта в родовом зале и в первые 6 часов жизни (2,31);
- Оценка по шкале Апгар на 5 мин (2,27);
- Наличие перивентрикулярной лейкомаляции (2,03).

3. Реже встречающиеся с РН критерии (влияющие в меньшей мере ( $1 > F\text{-remove} < 2$ ):

- Порядковый номер родов (1,91);
- Уровень  $P_{CO_2} > 45$  мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 день жизни (1,9);
- Уровень  $P_{CO_2} > 45$  мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 день (1,9);
- Уровень глюкозы на 7 сутки жизни (1,81);
- Длительность безводного периода более 12 часов (1,71);
- Уровень  $P_{O_2} < 50$  мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (1,54);
- Наличие гестоза средней, тяжелой степени (1,43);
- Уровень  $pH > 7,45$  в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (1,14);
- Переливание свежезамороженной плазмы (1,14);
- Гестационный возраст при рождении (1,09);
- Уровень  $P_{O_2} > 80$  мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (1,084);
- Уровень  $pH < 7,3$  в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (1,083).

На основании полученных данных для скрининга детей в неонатальный период, угрожающих по развитию РН, следует ориентироваться на следующие данные (Таблица 38):

Таблица 38

**Скрининг – критерии прогнозирования РН к 14 дню жизни**

№	Группа	Признак
1	Аntenатальные	Наличие гестоза средней, тяжелой степени
2		Длительность безводного периода более 12 часов
3		Наличие отслойки нормальной, патологически расположенной плаценты
4		Порядковый номер родов
5	Физическое развитие	Масса тела при рождении
6		Гестационный возраст при рождении
7	Клинические	Интубация трахеи и начало ИВЛ в родовом зале
8		Оценка по шкале Апгар на 5 мин
9		Введение сурфактанта в родовом зале, первые часы жизни
10.	Лабораторные данные на 1-7 дни жизни	Гипоксемия, гипероксемия
11.		Гиперкапния
12.		Алкалоз
13.		Уровень глюкозы на 7 сутки жизни
14.	Лабораторные данные на 8-14 дни жизни	Гипероксемия
15.		Ацидоз
16.		Алкалоз
17.	Инструментальные	Наличие ВЖК III-IV
18.		Наличие ПВЛ
19.	Переливание компонентов крови	Эритроцитарная масса
20.		Свежезамороженная плазма

0.		
----	--	--

Таким образом, использование анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков при осмотре детей неонатологом, офтальмологом позволяют прогнозировать стадию ретинопатии у недоношенных детей в донозологический период развития патологии. Для упрощения математической обработки данных изобретена программа для ЭВМ, которая представлена в следующем разделе.

#### **4.3. Информационно-интеллектуальная поддержка прогнозирования риска развития ретинопатии недоношенных**

На основе полученных классифицирующих признаков разработана автоматизированная система поддержки прогнозирования ретинопатии недоношенных. Получено свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2008610460 «Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN». На рис. 34, 35, 36 представлены формы программы.

Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных "GimRN"

Файл Настройки Помощь

В начало Назад Вперед В конец

Сортировка По фамилии пациента По индивидуальному номеру

IDDs	ФИО пациента	Дата заполнения	Возраст матери	Гестоз тяжелый	Безводный период более 12 ч.	OtsIP	PoiNomBer	PoiNo
9627	Абдулаев	12.12.2005	30	1	1	2	6	
101	Анискина	02.02.2008	28	1	1	1	3	
11	Баранова Екатерина Александровн		34	1	1	2	7	
205	Батищева Лиза 2 сут нет мочевины		32	1	1	2	4	
512	Белосов Артем Алексеевич 3 сут		28	1	1	2	2	
20	Бережной Максим 2 сут		35	1	2	1	3	
103	Берсенева		20	1	2	1	2	
28	Бургантинова (Мамарина) Алина 2 с		19	1	2	1	2	
503	Бущев Денис Олегович 1 сут		31	1	2	1	3	
502	Быковская		24	1	1	1	3	
33	Вишняков		21	1	1	1	2	

Добавить Изменить Сохранить Отмена Удалить Прогноз Поиск

ФИО пациента: Абдулаев      Номер пациента: 9627      Дата заполнения: 12.12.2005

Параметры биохимии крови      Кислотно-основное состояние      Клинико-анамнестические признаки

Уровень белка 1-3 день жизни	62	Уровень билирубина 1-3 день жизни	70
Уровень белка 6-8 день жизни	62	Уровень билирубина 6-8 день жизни	29
Уровень глюкозы 1-3 день жизни	4,3	Уровень мочевины 1-3 день жизни	10,9
Уровень глюкозы 6-8 день жизни	4,21	Уровень мочевины 6-8 день жизни	3,08

Отмечается значение параметра, впервые зафиксированное в данный промежуток времени. Если значение параметра неизвестно - фиксируем НОЛЬ!

Дата Подсказка

Рис. 34. Фрагмент автоматизированной системы. Главная форма.

© 2007 Марчук Ю.В., Кожевников М.А., Власова Е.В. Визуализированная подсистема оценки развития РН

Зенков

Прогноз      Визуализация      Досье

Канонические функции

Координаты пациента

Root 1: 3,6655037403

Root 2: 0,5074198842

Расстояния от центриды до пациента

4,43903493881; Группа риска

5,098278999321; 1-2 степень РН

0,572286367411; 4-5 степень РН

Значение коэффициентов КФ

Key	R1	R2
37	18185539188	1173150686;
38	14537857422	1979406623;
39	13335093973	620928793;
40	7777557916	1888844637;
41	11206919353	508723836;
42	16928979158	210673255;

Координаты центриды

Key	R1	R2
1	361046214968	199708097
2	075870492729	16731894;
3	1351393462273	40256428;

Близость пациента к классу

28%      24%      47%

Группа риска, преретинопатия

1-2 степень РН

4-5 степени РН

Стандартизированные коэффициенты

1405,245727; Группа риска

1401,487182; 1-2 степень РН

1413,721679; 4-5 степень РН

Окно вычислений

1,66360652446747

2,58676362037659

0

3,61433327198029

-4,33075537905097

7,79073625802994

Рис. 35. Фрагмент автоматизированной системы. Графическая визуализация.

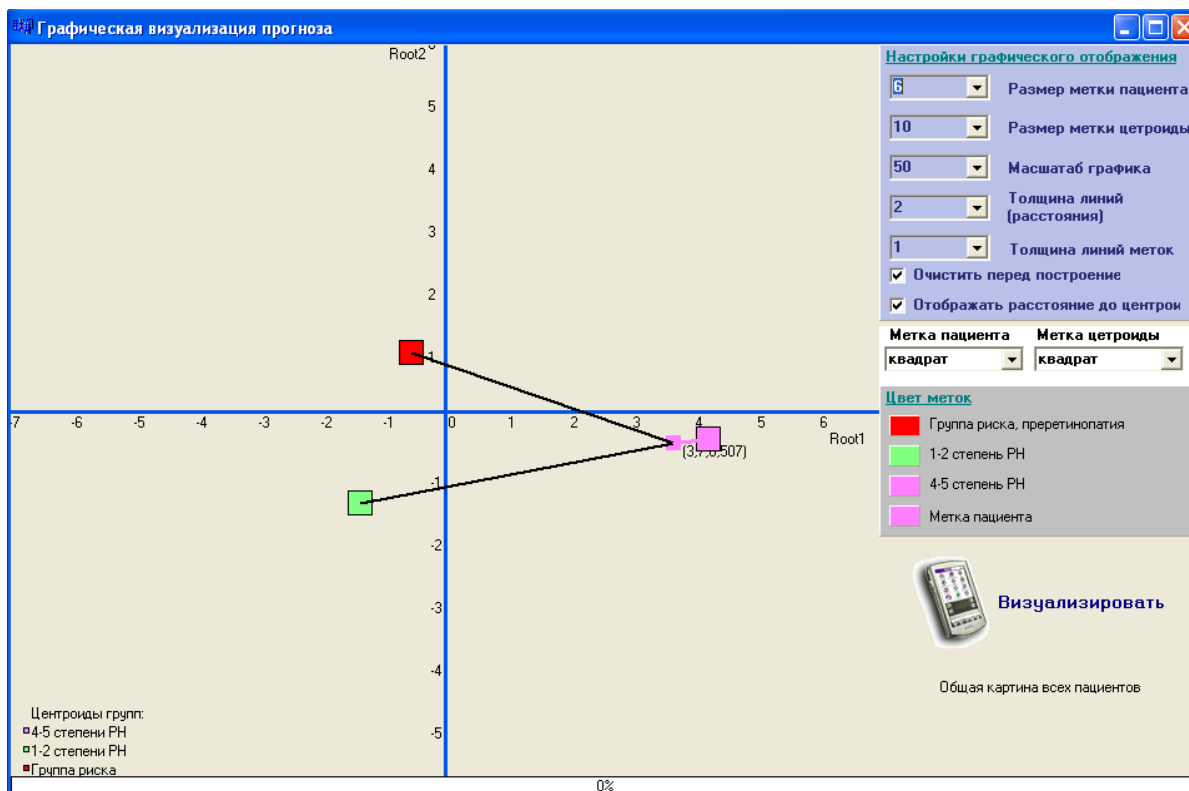


Рис. 36. Фрагмент автоматизированной системы. Графическая визуализация.

Возможна распечатка результатов прогноза и вложение в историю болезни, или же передача результатов родителям. При этом вся информация экспортируется в Word.

Подробное описание работы с программой для ЭВМ представлено в приложении.

Таким образом, с помощью инструментария поддержки прогнозирования (автоматизированная система) возможна оценка риска возникновения и стадии развития РН, выделение пациентов с возможным развитием инвалидизирующих стадий заболевания с возможностью изменения тактики диагностики и лечения. Для демонстрации использованного метода приводятся клинические примеры.

#### 4.4. Клинические примеры

##### Клинический пример 1.



Пациентка В., стадия РН V с обеих сторон.

Анализ заболевания проводился в возрасте шесть месяцев жизни, когда диагноз РН был подтвержден. В соответствии со стандартом раз в неделю проводились осмотры глазного дна офтальмологом. На пятой неделе жизни в перерасчете на 32 неделю гестации выявлена незрелость зрительного анализатора, на 37 неделе гестации – ретинальные геморрагии ОН, на 39 неделе гестации выявлена ретинопатия III стадии ОН, активный период, на 41 неделе гестации у пациентки В. выявлена ретинопатия недоношенных IV стадии ОН. Проведены лазеркоагуляция сетчатки и органосохраняющие операции.

Из анамнеза: пациентка В., поступила в РКЦН ОДКБ №1 Свердловской области на 19 час жизни из РАО МУ ГБ г. Новоуральска Свердловской области. Ребенок от первой беременности, возраст матери 27 лет. Беременность протекала на фоне гестоза средней степени тяжести. Роды оперативные, по показаниям со стороны плода, гестационный возраст 27-28 недель, масса тела при рождении 700 г, длина тела 32 см. Оценка по Апгар на первой минуте – 3 балла, проведена санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, начата ИВЛ, оценка по шкале Апгар на пятой мин на фоне ИВЛ 6 баллов, сурфактант не вводился. Учитывая тяжесть состояния, ребенок переведен в РКЦН ОДКБ №1.

К 14-ти дням жизни наблюдались следующее клиническое состояние ребенка, лабораторные показатели крови, данные инструментальных исследований. Ребенок получал респираторную поддержку в виде принудительной ИВЛ. При исследовании кислотно-основного состояния наблюдались колебания уровня парциального давления крови в течение двух дней в первую неделю жизни в виде гипоксемии, тогда как во вторую неделю жизни отмечалась гипероксемия. В течение трех дней в первую неделю жизни определено состояние ацидоза крови. Повышение уровня глюкозы, мочевины отмечено как на первый и седьмые сутки жизни. Двукратно проводилось

переливание отмытой эритроцитарной массы, однократно переливание свежзамороженной плазмы. Подтвержден диагноз неонатальный сепсис. Внутриутробное инфицирование исключено. По данным нейросонографии выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние III степени с обеих сторон, наличие перивентрикулярной лейкомаляции. Питание искусственное.

Вышеперечисленные данные представлены в табл. 39. Каждому параметру присваивался диагностический бал для вычисления риска развития РН.

**Анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные  
признаки у пациентки В.**

№ п/п	Признак	Диагностический балл
1.	Возраст матери на момент рождения ребенка	27
2.	Гестоз средней степени, эклампсия	2
3.	Безводный период более 12 часов	1
4.	Отслойка нормальной, патологически расположенной плаценты	1
5.	Порядковый номер беременности	1
6.	Порядковый номер родов	1
7.	Роды естественные	1
8.	Масса при рождении	700
9.	Гестационный возраст при рождении	27
10.	Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни	3
11.	Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни	2
12.	Интубация трахеи и начало ИВЛ в родовом зале	6
13.	Введение сурфактанта в родзале и в первые часы жизни	1
14.	Наличие ИВЛ	2
15.	Внутрижелудочковое кровоизлияние I-II степени	1
16.	Внутрижелудочковое кровоизлияние III-IV степени	2
17.	Перивентрикулярный лейкомаляционный процесс	2
18.	Питание	2
19.	Сепсис	2
20.	Наличие внутриутробного инфицирования	1
21.	Переливание эритроцитарной массы	2
22.	Переливание СЗП	2
23.	Уровень белка на 1 сутки жизни (г/л)	32
24.	Уровень белка на 7 сутки жизни (г/л)	53
25.	Уровень глюкозы на 1 сутки жизни (ммоль/л)	6,2
26.	Уровень глюкозы на 7 сутки жизни (ммоль/л)	7,3
27.	Уровень билирубина на 1 сутки жизни (ммоль/л)	48
28.	Уровень билирубина на 7 сутки жизни (ммоль/л)	222
29.	Уровень мочевины на 1 сутки жизни (ммоль/л)	8,1
30.	Уровень мочевины на 7 сутки жизни (ммоль/л)	7,74
31.	Уровень $PO_2 < 50$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (количество суток)	2
32.	Уровень $PO_2 > 80$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (количество суток)	0
33.	Уровень $PO_2 < 50$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (количество суток)	1
34.	Уровень $PO_2 > 80$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (количество суток)	3
35.	Уровень $Pco_2 < 35$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (количество суток)	3
36.	Уровень $Pco_2 > 45$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (количество суток)	2

37.	Уровень $P_{CO_2} < 35$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (количество суток)	0
38.	Уровень $P_{CO_2} > 45$ мм рт.ст. в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (количество суток)	1
39.	Уровень $pH < 7,3$ в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (количество суток)	3
40.	Уровень $pH > 7,45$ в капиллярной крови на 1-7 сутки жизни (количество суток)	0
41.	Уровень $pH < 7,3$ в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (количество суток)	2
42.	Уровень $pH > 7,45$ в капиллярной крови на 8-14 сутки жизни (количество суток)	1

Данные таблицы 39 были внесены в формулу (1) и были вычислены КЛДФ. После этого вычислены расстояния до каждого из трех центроидов класса в пространстве КЛДФ по формулам (2, 3, 4).

В результате получены следующие данные.

$$\text{Root1} = 3,4705;$$

$$\text{Root2} = -0,499;$$

$$L_1 = 5,403;$$

$$L_2 = 3,579;$$

$$L_3 = 1,312.$$

По наименьшему расстоянию ( $L_3 = 1,312$ ) пациентку можно отнести к группе ретинопатии недоношенных IV-V стадии.

Итак, к 14-му дню жизни ребенка возможно было прогнозирование развития ретинопатии недоношенных IV-V стадии.

### **Клинический пример 2.**

Пациент К., диагноз стадия РН II с обеих сторон.

Анализ проводился в четыре месяца жизни. В соответствии со стандартом раз в неделю проводились осмотры глазного дна офтальмологом. На 4 неделе жизни в перерасчете на 33 неделю гестации при осмотре глазного дна ребенок отнесен к группе риска по развитию РН, на 35 неделе гестации – группа риска, на 39 неделе гестации – ребенок отнесен к ретинопатии II стадии с обеих сторон, на 42 неделе гестации – РН II стадии с обеих сторон, регресс.

Из анамнеза: пациент К., поступил в РКЦН ОДКБ №1 Свердловской области на 21 час жизни из роддома МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга. Ребенок от первой беременности, возраст матери 17 лет, во время беременности обнаружена инфильтративная опухоль левой лобной доли дислокационная гидроцефалия правого желудочка. Беременность протекала на фоне ветряной оспы в раннем сроке, кандидозного кольпита. Роды оперативные по показаниям со стороны матери. Гестационный возраст 30 недель, масса тела при рождении 1400 гр., длина тела 41 см. Оценка по Апгар на первой минуте – 2 балла, проведена санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, начата ИВЛ, оценка по Апгар на 5 минуте жизни 4 балла. В родовом зале эндотрахеально введен курсурф. Учитывая тяжесть состояния, ребенок переведен в РКЦН ОДКБ №1.

К 14-ти дням жизни при анализе клинического состояния ребенка, лабораторных показателей крови, данных инструментальных исследований получены следующие данные. Принудительная ИВЛ проводилась в течение 1 суток, вспомогательная ИВЛ – 4 суток. Переливание препаратов крови не проводилось. По данным нейросонографии выявлена перивентрикулярная ишемия, угроза формирования перивентрикулярной лейкомаляции. Сепсис не подтвержден, выявлено внутриутробное инфицирование неуточненной этиологии. Тип питания искусственный. Уровень белка в 1 сутки жизни – 37 г/л, на 7 сутки жизни – 36 г/л; уровень билирубина на 1 сутки жизни 81,5 ммоль/л, на 7 сутки жизни 185 ммоль/л; уровень глюкозы в 1 сутки жизни – 2,57 ммоль/л, на 7 сутки жизни – 3,48 ммоль/л; уровень мочевины в 1 сутки жизни – 10,47 ммоль/л, на 7 сутки жизни – 3,34 ммоль/л. Снижение уровня парциального давления кислорода в капиллярной крови менее 50 мм. рт. ст. до 7 суток жизни наблюдалось в течение 4 суток, тогда как повышение уровня более 80 мм. рт. ст. не отмечалось; снижение уровня парциального давления кислорода в капиллярной крови менее 50 мм. рт. ст. с 8 по 14 сутки жизни наблюдалось в течение 3 суток, повышение уровня более 80 мм. рт. ст. не

отмечалось; уровень парциального давления углекислого газа в капиллярной крови менее 35 мм. рт. ст. до 7 суток жизни наблюдалось в течение 3 суток, повышение уровня более 45 мм. рт. ст. - 1 сутки, уровень парциального давления углекислого газа в капиллярной крови менее 35 мм. рт. ст. с 8 по 14 сутки жизни – не наблюдалось, повышение уровня более 45 мм. рт. ст. - 1 сутки; уровень рН в капиллярной крови менее 7,3 в период с 1-7 суток жизни наблюдалось в течение 4 суток, повышение уровня рН более 7,45 не отмечалось, уровень рН менее 7,3 с 8 по 14 сутки жизни – 2 суток, повышение уровня более 7,45 – не наблюдалось.

Значения непрерывных признаков и баллы признаков, оцененных по шкале балльной оценки таблицы 25, были внесены в формулу (1) и вычислены КЛДФ. После этого определены расстояния до каждого из трех центроидов класса в пространстве КЛДФ по формулам (2, 3, 4).

В результате вычислений получены следующие данные.

$$\text{Root1} = 0,079;$$

$$\text{Root2} = -1,253;$$

$$L_1 = 2,696;$$

$$L_2 = 0,337;$$

$$L_3 = 3,546.$$

Пациент К. отнесён в группу ретинопатии I-II степени, так как расстояние  $L_2=0,337$  – наименьшее.

На момент исследования определен прогноз: предполагается развитие ретинопатии недоношенных I-II степени.

### **Клинический пример 3.**

Пациентка Г., группа риска по развитию РН.

Анализ проводился в 3,5 месяца жизни ребенка. В соответствии со стандартом раз в неделю проводились осмотры глазного дна офтальмологом. На 4 неделе жизни в перерасчете на 32 неделю гестации при осмотре глазного

дна ребенок отнесен к группе риска по развитию РН, в последующие осмотры диагноз сохранялся, на 37 неделе гестации – ребенок также отнесен к группе риска РН.

Пациентка Г., поступила в РКЦН ОДКБ №1 Свердловской области на 10 час жизни из родильного отделения Артемовского ЦРБ Свердловской области. Ребенок от монохориальной биамниотической двойни, второй плод. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности (первая беременность – медаборт, без особенностей), возраст матери 26 лет, соматический статус не отягощен. Беременность протекала на фоне гестоза легкой степени тяжести, угрозы преждевременных родов. От стационарного лечения в сроке 18-19 недель мать отказалась, роды оперативные в связи с частичной отслойкой нормально расположенной плаценты. Гестационный возраст 30 недель, масса тела при рождении 1400 г, длина тела 42 см. Оценка по Апгар на первой минуте – 1 балл, проведена санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, начата ИВЛ. Оценка по шкале Апгар на 5 мин жизни 5 баллов. В родовом зале эндотрахеально введен сурфактант. Учитывая тяжесть состояния, ребенок переведен в РКЦН ОДКБ №1.

К 14-ти дням жизни выявлены следующие данные анамнеза, клинического состояния ребенка, лабораторных показателей крови, данных инструментальных исследований. Принудительная ИВЛ проводилась в течение 11 суток, вспомогательная ИВЛ – 2 суток. Переливание препаратов крови не проводилось. По данным нейросонографии выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние III степени с обеих сторон, угроза формирования перивентрикулярной лейкомаляции. Сепсис, внутриутробное инфицирование отсутствовали. Тип питания смешанный. Уровень белка в 1 сутки жизни – 35 г/л, на 7 сутки жизни – 34 г/л; уровень билирубина на 1 сутки жизни 55 ммоль/л, на 7 сутки жизни 150 ммоль/л; уровень глюкозы в 1-3 сутки жизни – 7,18 ммоль/л, на 7 сутки жизни – 5,6 ммоль/л; уровень мочевины в 1 сутки жизни – 2,84 ммоль/л, на 7 сутки жизни – 4,37 ммоль/л.

Снижение уровня парциального давления кислорода в капиллярной крови менее 50 мм. рт. ст. до 7 суток жизни наблюдалось в течение 6 суток, тогда как повышение уровня более 80 мм. рт. ст. не отмечалось; снижение уровня парциального давления кислорода в капиллярной крови менее 50 мм. рт. ст. с 8 по 14 сутки жизни наблюдалось в течение 6 суток, повышение уровня более 80 мм. рт. ст. не отмечалось; уровень парциального давления углекислого газа в капиллярной крови менее 35 мм. рт. ст. до 7 суток жизни наблюдалось в течение 2 суток, повышение уровня более 45 мм. рт. ст. - 5 суток, уровень парциального давления углекислого газа в капиллярной крови менее 35 мм. рт. ст. с 8 по 14 сутки жизни – 5 суток, повышение уровня более 45 мм. рт. ст. - 4 суток; уровень рН в капиллярной крови менее 7,3 в период с 1-7 суток жизни наблюдалось в течение 5 суток, повышение уровня более 7,45 не отмечалось, уровень рН менее 7,3 с 8 по 14 сутки жизни – 2 суток, повышение уровня более 7,45 - 4 суток.

Значения непрерывных признаков и баллы признаков, оцененных по шкале балльной оценки таблицы 25, были внесены в формулу (1) и вычисляются КЛДФ. После этого вычислены расстояния до каждого из трех центроидов класса в пространстве КЛДФ по формулам (2, 3, 4).

В результате получены следующие данные.

$$\text{Root1} = -2,921;$$

$$\text{Root2} = 0,424;$$

$$L_1 = 1,146;$$

$$L_2 = 3,600;$$

$$L_3 = 5,947.$$

По наименьшему расстоянию до центроида первой группы -  $L_1=1,146$  (группа риска без РН), пациентка отнесена в соответствующую группу.

К 14-ти дням жизни развитие РН не предполагается.



Применение предлагаемой модели позволяет прогнозировать риск развития и стадию ретинопатии у недоношенных детей к концу неонатального периода, когда клинических проявлений заболевания ещё не наблюдается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных детей – заболевание, изучение которого проводится во всем мире специалистами неонатологического и офтальмологического профиля, с целью снижения частоты поражения органа зрения и возможностью прогнозировать, предупредить инвалидизирующие стадии болезни. В большинстве исследований используется однофакторный анализ с выделением конкретной причины развития повреждения сетчатки, однако, до сих пор в патогенезе заболевания не выявлены определенные пусковые моменты. На данном этапе медицинской помощи основной возможностью снижения заболевания является активный скрининг офтальмологами всех пациентов, угрожаемых по развитию РН. Соблюдение преемственности, междисциплинарного подхода, совместной деятельности неонатологов и офтальмологов обусловили создание научно обоснованной организационной модели, с разработкой определенных алгоритмов. За счет данного подхода к лечению пациентов и создания в 2001 г. Центра ретинопатии недоношенных произошло значительное снижение инвалидности по органу зрения в Свердловской области, с 34,8% в 2003 г. до 4,7% в 2009 г., в результате своевременно проведенного оперативного лечения в виде лазеркоагуляции сетчатки (см. рис. 37).

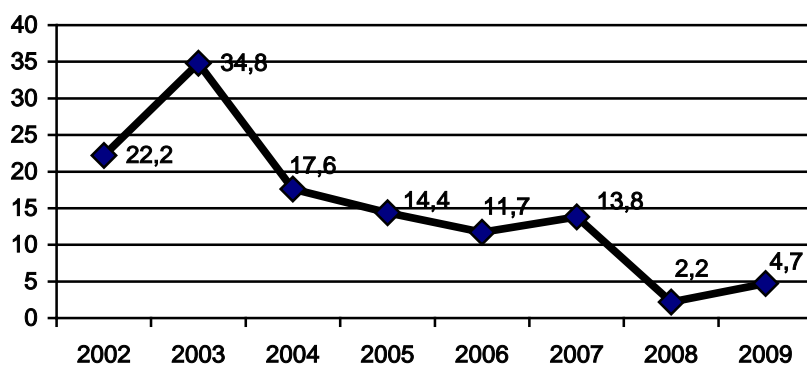


Рис. 37. Динамика инвалидности детей с РН, %.

При анализе частоты РН с 2005 по 2009 гг. выявлено, что в среднем около 30% всех недоношенных с массой тела при рождении менее 2000 г страдают данным заболеванием. При этом, уровень заболеваемости из впервые обратившихся детей, включенных в диспансерную группу по РН в 2009 г. (всего 235 детей), составил: 1, 2 стадий – 82,6%, 3 стадии – 16,2%, 4-5 стадий – 1,3%. Стоит отметить, что число детей, страдающих РН 1,2 стадий, остается на прежнем уровне, без тенденции к уменьшению, составляя в среднем примерно 80% (2007 г. – 76,3%, 2008 г. – 84,8%). Частота РН 3 стадии выявляется до 15% (2007 г. – 13,4%, 2008 г. – 13,4%), в том числе задней агрессивной формы, при лазеркоагуляции которой не всегда удается достичь желаемого успеха за счет неэффективности оперативного лечения, развивается слепота. Состояние неврологического, соматического статусов недоношенного ребенка, незрелость дыхательной системы, склонность к апноэ, также препятствуют своевременной лазеркоагуляции. Полученные данные доказывают необходимость дальнейшего изучения РН с определением критериев риска возникновения, оценки тяжести и прогноза.

При анализе базы данных Центра ретинопатии недоношенных при Областном детском офтальмологическом центре выявлено, что частота возникновения РН в Свердловской области достигает 25% у детей с массой при рождении от 1500 г до 2000 г, у 50 % детей с массой от 1000 г до 1499 г, менее 999 г – у 75%. Частота ретинопатии инвалидизирующих стадий колеблется от 5% до 15% в зависимости от массы тела. Обращает на себя внимание высокий процент возникновения заболевания у детей с массой от 1500 до 2000 г, особенно при сравнении со статистическими данными других стран. Наиболее подвержены развитию заболевания дети с гестационным возрастом от 26-ти до 29-ти недель - 70%. Затем частота возникновения РН постепенно снижается, при сроке гестации 30-31 неделя она достигает 40%, при 32-х и более недель – 20%.

Начиная с момента образования Центра ретинопатии недоношенных в Свердловской области, проводится научно-исследовательская работа по изучению факторов риска развития РН. Как следует из анализа мировой литературы, посвященной данной проблеме, многочисленные исследования направлены на выделение определенного критерия, влияющего на развитие заболевания. Отечественные авторы пытаются оценить комплексное влияние различных факторов на возникновение патологии сетчатки недоношенного ребенка. Однако, несмотря на большое число полученных данных, до сих пор отсутствуют оптимальные способы выделения детей групп риска по РН в донозологический период заболевания.

На основании вышеизложенного, нами была поставлена цель выявить клинические особенности состояния здоровья недоношенных детей, угрожаемых по возникновению ретинопатии, и разработать способы прогноза развития данного заболевания в неонатальный период на основе анамнестических, инструментальных и лабораторных данных.

В исследование были включены 98 недоношенных новорожденных с массой тела от 600 до 2000 г и сроком гестации от 25-ти до 34-х недель, поступивших из роддомов и перинатальных центров Свердловской области в тяжелом, угрожающем жизни состоянии, за счет дыхательной недостаточности, поражения ЦНС на 1-2-е сутки жизни в реанимационно-консультативный центр новорожденных Областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбурга (ОДКБ №1) с 2005 по 2007 гг. Для анализа использовались выписки из реанимационных отделений роддомов Свердловской области, стационарные карты отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделений патологии новорожденных ОДКБ №1, а также амбулаторные карты Областного центра ретинопатии недоношенных. Все дети находились на диспансерном учете от 1,5 мес до 12 мес жизни в Областном центре ретинопатии недоношенных при ГУЗ ДКБВЛ НПЦ «Бонум». В рамках диссертационного исследования 38-ми детям

проводились диспансерные осмотры педиатра, невролога, ортопеда в 3, 6 и 12 мес. жизни в период с 2005 г. по 2008 г. Пациенты были разделены на 2 группы по наличию и отсутствию РН в последующем: основную и контрольную - 61 (62%) и 37 (38%) ребенок, соответственно, основная группа делилась на 2 подгруппы, IA – РН 1, 2 стадий и IB – РН 3, 4, 5 стадий, 35 (36%) и 26 (26%).

У всех пациентов проводился анализ перинатального и позднего неонатального периодов, с выделением определенных критериев, по которым устанавливалась связь для возможного влияния на развитие и (или) сочетания с РН.

В результате проведенного исследования при анализе соматического, акушерского анамнеза матерей в группе детей с различными стадиями РН по сравнению с контрольной, чаще встречаются инфекции мочеполовой системы, а также эндокринная патология. Возраст матери на момент рождения недоношенного ребенка (более 26-ти лет) достоверно чаще встречается в основной группе ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что дети в группе с тяжелыми стадиями заболевания родились от четвертой и более беременности при сравнении с детьми без развития заболевания, причем у каждой третьей женщины настоящая беременность была шестой и более по счету ( $p < 0,05$ ).

Сопоставление массы тела ребенка и срока гестации показало, что при массе рождения ребенка менее 1000 г частота развития РН выше в 2,3 раза; частота развития различных стадий РН при сроке гестации при рождении менее 30-ти недель достигает 85%, остальные 15% случаев приходятся на детей со сроком гестации при рождении более 30 недель ( $p < 0,05$ ).

Дети, развившие РН, чаще имели низкую оценку по шкале Апгар на пятой минуте жизни, находились в состоянии тяжелой асфиксии более длительно, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Зависимости частоты заболеваемости РН от начала ИВЛ, введения кардиостимулирующих медикаментов, сурфактанта нами не выявлено.

При сравнительном анализе длительности и вида ИВЛ достоверных различий не установлено, но определены достоверные различия в возникновении повторных апноэ при сравнении детей основной и контрольной групп и детей с тяжелыми стадиями РН и контрольной ( $p < 0,05$ ). Определены достоверные различия при расчете частоты встречаемости бронхолегочной дисплазии при сравнении группы с РН 3,4,5 стадий в сопоставлении с контрольной ( $p < 0,05$ ). Таким образом, незрелость легочной системы, склонность к нарушению функции дыхания предрасполагает к дополнительной даче кислорода, в том числе и в токсической дозе, при которой происходит повышенное выделение фактора эндотелиального роста сосудов, влияющего на патологический ангиогенез сетчатки.

В работе проводилась клиническая оценка состояния систем органов: дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, гепатобилиарной, мочевыделительной.

При анализе функционирования дыхательной системы детей выявлено, что при поступлении в стационар, на 1-й, 2-й дни наблюдения как в основной, так и в контрольной группах отмечалась одинаковая частота критического состояния дыхательной системы. К 7-м, 14-м суткам нарушение функционирования дыхательной системы тяжелой степени было выявлено в большем проценте случаев в основной группе, особенно в группе с РН 3,4,5 стадий ( $p < 0,05$ ). При оценке состояния дыхательной системы в течение первого месяца жизни в основной группе по сравнению с контрольной в два раза чаще отмечалось количество детей, нуждающихся во вспомогательных режимах ИВЛ. При определении интегральных показателей субкомпенсации и компенсации выявлена большая частота состояния нормального функционирования дыхательной системы в контрольной группе при сравнении с основной.

При анализе кислотно-основного состояния крови при капиллярном взятии в основной группе от 1-х до 7-х суток жизни почти в два раза чаще

отмечалось гипероксемия с частотой от 1-х до 4-х суток в первую неделю жизни. При анализе уровня парциального кислорода с 8-х по 14-е сутки жизни выявлена большая частота гипероксемии среди новорожденных, развивших в последующем РН, особенно в группе детей с тяжелыми стадиями заболевания ( $p < 0,05$ ). При анализе парциального уровня  $CO_2$  в капиллярной крови выявлена тенденция к гиперкапнии в основной группе детей -  $>45$  мм рт.ст. 4 и более дня на 8-14-е сутки жизни, что в два раза чаще, чем в контрольной. Уровень рН крови в основной группе детей во вторую неделю жизни соответствовал состоянию ацидоза, в два раза чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Как известно, колебания кислотно-основного состояния крови отрицательно отражаются на тонусе сосудов, вызывают вазоконстрикцию, повреждение незрелых ретинальных сосудов и нарушение нормального процесса васкуляризации сетчатки.

При поступлении в реанимационное отделение в основной группе на первые сутки жизни достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечалось более тяжелое состояние функционирования нервной системы, с клиникой отека головного мозга, судорогами, ВЖК III – IV степени, нарушением сознания до комы 2, 3 степеней. При оценке в последующие периоды, на 7-е сутки жизни, наблюдалась положительная динамика в обеих группах, практически все дети сравниваемых групп находились в состоянии субкомпенсации в равном соотношении. На 14-е, 30-е сутки жизни, в основной группе детей состояние нервной системы оценивалось как компенсированное. В контрольной же группе большинство младенцев находились в состоянии субкомпенсации. Возможно, именно такая клиническая оценка церебральной функции новорожденных с тяжелыми стадиями РН обуславливает попытки более раннего снятия с вспомогательных режимов ИВЛ, проведения дополнительной кислородотерапии в инкубатор, что, в свою очередь, приводит к возникновению повторных апноэ, дестабилизации кислотно-основного состояния крови, возникновению гипероксемии.

При анализе функционирования желудочно-кишечного тракта в динамике, на 7-е сутки жизни, у детей основной группы, по сравнению с контрольной, сохранялись явления декомпенсации данной системы органов почти в два раза чаще ( $p < 0,05$ ). На 14-е, 30-е сутки жизни выявлены достоверные различия при сравнении состояния деятельности пищеварительного тракта детей основной и контрольной групп ( $p < 0,05$ ) в виде субкомпенсации данной системы органов, сохранялось снижение перистальтики кишечника, неусвояемость энтерального питания с необходимостью зондирования остаточного содержимого желудка. Наличие длительной дисфункции пищеварительного тракта в основной группе отражает степень нарушения вегетативной нервной системы, тяжесть восстановления перистальтики кишечника после перенесенной внутриутробной хронической и острой гипоксии. Обращает на себя внимание и зависимость вида вскармливания в исследуемых группах. В основной группе выявлено преимущественно искусственное вскармливание, тогда как в контрольной — естественное ( $p < 0,05$ ), возможно, отсутствие естественных факторов защиты в искусственных смесях влияет на иммунную резистентность.

При анализе состояния мочевыделительной системы в сравниваемых группах определено, что в основной группе детей при поступлении в реанимационное отделение с большей частотой регистрировалась олигоурия ( $p < 0,05$ ).

При оценке гепатобилиарной системы отмечалась большая частота субкомпенсации в контрольной группе при поступлении в реанимационное отделение на 7-е, 14-е, 30-е сутки жизни, чем в основной группе, без достоверных различий. Возможно, данная тенденция объясняется тем, что в последней группе находятся недоношенные дети с большим сроком гестации при рождении, более интенсивным распадом эритроцитов и образованием непрямого билирубина.



В целом, при сравнении функционирования всех систем в неонатальный период следует отметить, что в контрольной группе отмечалась более быстрая положительная динамика восстановления функций органов и систем, особенно дыхательной, нервной, пищеварительной. По частоте поражения на I-м месте находится пищеварительная система, на II-м месте - респираторная и на III-м месте - ЦНС.

Нами проведено динамическое наблюдение 38-ми детей основной и контрольной групп в течение 1-го года жизни (23 ребенка – основная группа, 15 детей – контрольная). При изучении здоровья недоношенных детей выявлена тенденция к компенсации как неврологического, так и соматического статусов, с достоверной разницей по большинству клинических синдромов. К 12-ти мес. жизни данные обследования в 26% случаев в контрольной группе позволили оценить состояние детей как удовлетворительное, на момент осмотра отсутствовали жалобы и отклонения в развитии, тогда как в основной группе такие дети отсутствовали.

На рис. 38, 39 представлены синдромы поражения ЦНС на 1-м году жизни детей исследуемых групп.

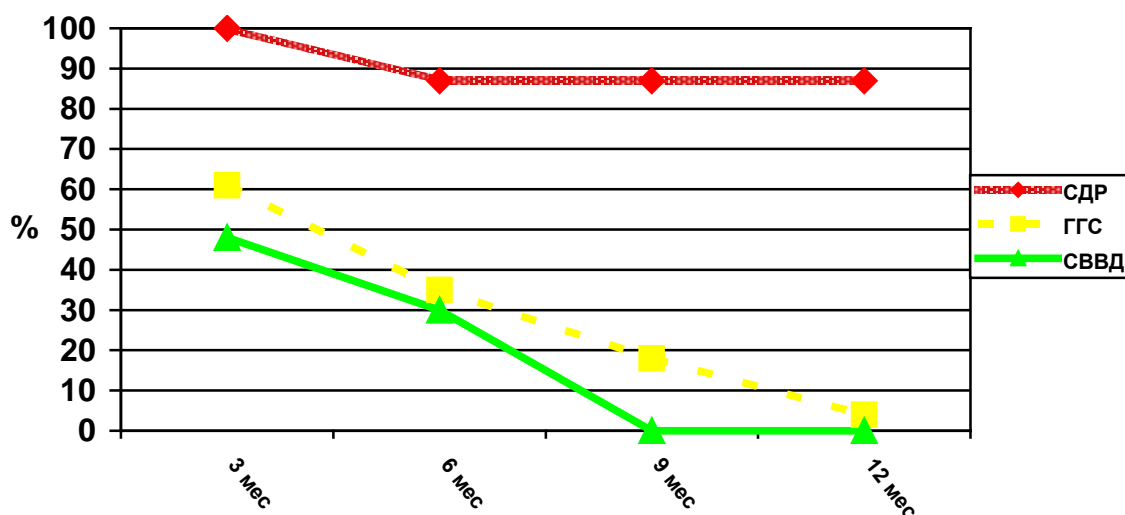


Рис. 38. Динамика клинических синдромов поражения ЦНС недоношенных детей первого года жизни основной группы.

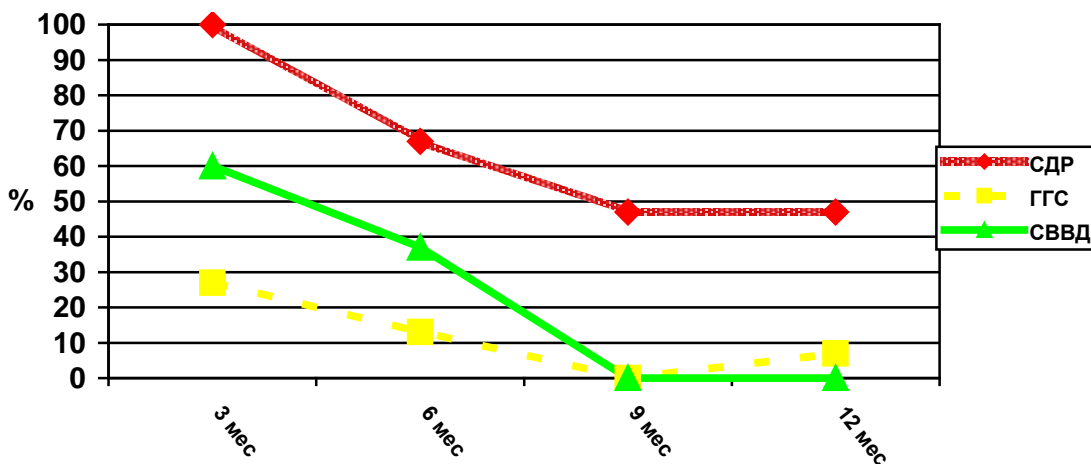


Рис. 39. Динамика клинических синдромов поражения ЦНС недоношенных детей первого года жизни контрольной группы.

Как следует из рис. 38, 39, преобладающим синдромом в проявлении повреждения ЦНС в 100% в 3 мес. являлся синдром двигательных нарушений, как в основной, так и в контрольной группах, преимущественно в виде синдрома пирамидной недостаточности. В динамике в группе риска отмечалось более быстрое восстановление по данному синдрому, в группе с различными стадиями РН двигательные расстройства, преимущественно по пирамидному типу, более стойкие, сохраняются до 90% ( $p < 0,05$ ). Следующим по частоте синдромом являлся гипертензионно-гидроцефальный синдром. Отмечено, что в основной группе данный синдром отмечался чаще, особенно на первом полугодии жизни. Если в 3 мес. его частота составила 47%, то к 12-ти мес. жизни его сохранение отмечается в единичных случаях, по данным нашего исследования выявлено снижение в 9 раз. Синдром вегето-висцеральных дисфункций встречался в одинаковом проценте случаев в обеих группах, с тенденцией к нивелированию к 6-ти мес.

На рис. 40, 41 отражена динамика поражения висцеральных органов недоношенных детей исследуемых групп.

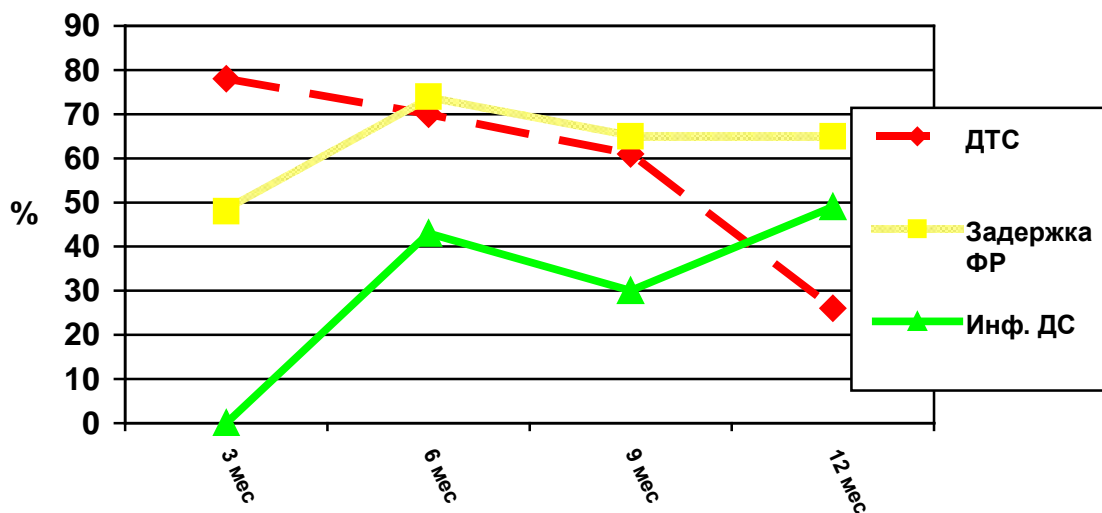


Рис. 40. Динамика клинических синдромов соматического состояния недоношенных детей в течение первого года жизни основной группы.

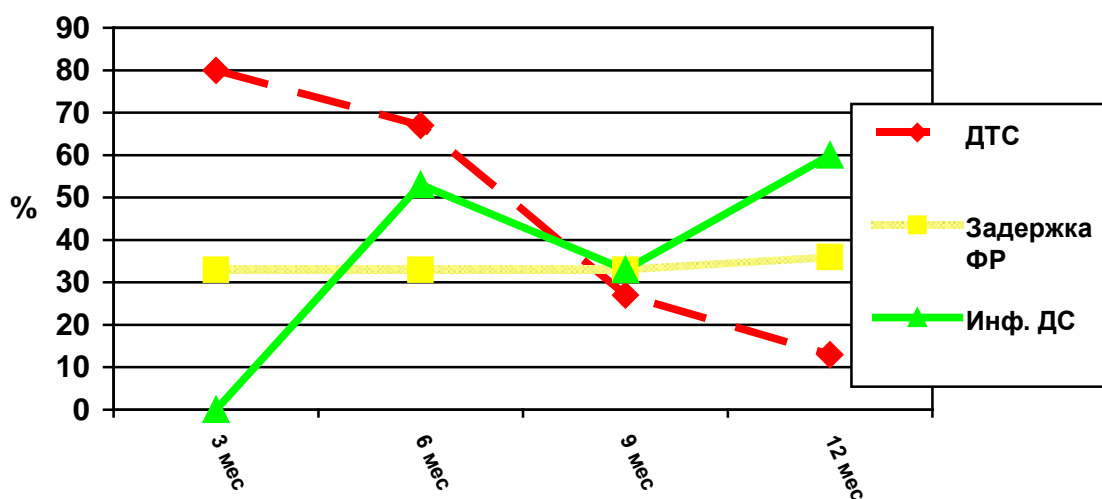


Рис. 41. Динамика клинических синдромов соматического состояния недоношенных детей в течение первого года жизни контрольной группы.

В первом полугодии жизни ведущими заболеваниями являлся энтероколит, вызванный УПФ, анемия, при которых проводилась соответствующая терапия, с купированием основных симптомов к 6-ти мес. жизни. В группе детей с РН различных стадий сохранялись в большем проценте случаев задержка физического развития, до 70%, дисплазия тазобедренных суставов, до 30%, в течение всего 1-го года жизни ( $p < 0,05$ ). Задержка физического развития к 12-ти мес. жизни сохраняется у 60% детей основной группы, что в

2 раза больше, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ). Также задержка психомоторного развития с учетом срока гестации преобладала в группе детей с тяжелыми стадиями РН, к 12-ти мес. до 70%, тогда как в группе риска число таких детей не превышало 50%. Высокая частота и сочетанность клинических синдромов у недоношенных детей на первом году жизни требуют коррекции, с соблюдением обязательного наблюдения различными специалистами для достижения максимальной реабилитации к 12-ти мес. жизни.

Для обобщения и систематизации полученных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков у обследованных недоношенных детей без развития и с различными стадиями ретинопатии нами применялся дискриминантный анализ. Полученные при однофакторном изучении признаки, количество которых составило 102, были обработаны в пакете прикладных статистических программ Statistica 6.1 (блок дискриминантного анализа).

В результате исследования выделены 42 признака перинатального и позднего неонатального периода:

- анамнестические (анте- и интрантальные): возраст матери на момент рождения ребенка, наличие гестоза средней и тяжелой степени, длительный безводный период, наличие отслойки плаценты, порядковый номер беременности и родов, тип родов, масса тела при рождении, срок гестации при рождении;
- клинические: оценка по шкале Апгар на 1-й, 5-й мин жизни, начало ИВЛ в родовом зале, введение сурфактанта эндотрахеально в родовом зале, проведение ИВЛ;
- инструментальные: ВЖК, ПВЛ;
- прочие: тип питания, наличие сепсиса, внутриутробного инфицирования, переливания СЗП и отмытой эритроцитарной массы;

- лабораторные: уровень белка, глюкозы, билирубина, мочевины на 1-е и 7-е сутки жизни, колебания уровня парциального уровня кислорода, углекислого газа, рН в кислотно-основном состоянии крови.

На основе полученных признаков построены канонические линейные дискриминантные функции (КЛДФ) прогнозирования стадии ретинопатии у недоношенных детей к 14-м суткам жизни, разработана формула, которая с высокой степенью чувствительности (98%) позволяет определить возможную стадию возникновения РН, создана программа для ЭВМ. Получены 2 свидетельства об официальной регистрации программы № 2008610460 «Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN», № 2009615071 «Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN 2».

Для упрощения прогнозирования РН тяжелых стадий и при отсутствии возможности использовать компьютерный инструментарий, из представленных выше признаков были выделены критерии, обладающие большей частотой сочетаемости с РН. Количество данных скрининг-критерий составило 20: антенатальные, физическое развитие, клинические, лабораторные данные на 1-7-е, 8-14-е сутки жизни, инструментальные, а также переливание компонентов крови. Использование данных признаков позволяет выделить недоношенных детей, угрожаемых по развитию тяжелых стадий РН.

Используя результаты исследования, нами построена схема выявления детей с вероятностью развития тяжелых стадий РН к 14-ти суткам жизни (рис. 42).



Рис. 42. Схема выявления детей группы риска по развитию ретинопатии тяжелых стадий среди недоношенных к 14-ти суткам жизни

В отличие от ранее проведенных работ, посвященных проблеме РН, нам удалось доказать тяжесть состояния здоровья недоношенных детей, выраженность поражения пищеварительной, нервной, дыхательной систем, что приводит к развитию не только патологии сетчатки, но и бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелых степеней с возникновением сочетанной заболеваемости преждевременно родившегося ребенка. Дана комплексная характеристика особенностей адаптации недоношенных детей в неонатальном периоде, родившихся в критическом состоянии с последующим анализом заболеваемости на первом году жизни. Выделены определенные признаки, предрасполагающие к развитию РН и

позволяющие с высокой степенью достоверности прогнозировать заболевание различных стадий к 14-ти суткам жизни, в том числе тяжелых, приводящих к инвалидности.

## ВЫВОДЫ

1. Частота ретинопатии недоношенных в Свердловской области (2005-2008 гг.) достигает 25% у детей с массой при рождении от 1500 г до 2000 г, сроком гестации от 32-х до 34-х недель; 50 % у детей с массой от 1000 г до 1499 г, сроком гестации от 30-ти до 31-й нед.; 75% – при массе тела менее 999 г, сроке гестации от 26-ти до 29-ти недель. Чем меньше масса тела и срок гестации при рождении недоношенного ребенка, чем выше риск возникновения ретинопатии.

2. К факторам риска, способствующим развитию ретинопатии недоношенных, относятся следующие: возраст матери на момент рождения ребенка старше 26-ти лет; порядковый номер беременности, превышающий 4; наличие преэклампсии, эклампсии; длительность безводного периода более 12 ч; наличие отслойки нормально расположенной плаценты. Длительная асфиксия при рождении с оценкой по шкале Апгар в 1-3 балла на 5-ой мин. и последующая интубация в родовом зале, введение сурфактанта предрасполагают к отягощенному течению неонатального периода и поражению органа зрения.

3. В неонатальном периоде у недоношенных детей, развивших ретинопатию, по данным интегральной оценки функционального состояния органов и систем, отмечается сочетанное поражение нервной, дыхательной и пищеварительной систем. Наличие церебральной комы 2, 3 степеней с отеком головного мозга, внутрижелудочковыми кровоизлияниями III-IV степени; перивентрикулярной лейкомаляцией; переливания компонентов крови; повторных апное; бронхолегочной дисплазии; пареза кишечника 2-3 степени определяют тяжесть состояния детей и способствуют формированию тяжелых стадий РН.

4. В течение первого года жизни у недоношенных детей, страдающих ретинопатией, ведущим клиническим симптомокомплексом является поражение ЦНС с преобладанием синдрома двигательных расстройств,



гипертензионно-гидроцефального, вегето-висцерального синдромов с постепенным восстановлением нарушенных функций к 12 мес. жизни. Ведущими отклонениями в соматическом статусе в этот период являются перенесенные инфекционные энтероколиты, вызванные условно-патогенной флорой, анемия смешанного генеза, дисплазия тазобедренных суставов, задержка физического развития, частые заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

5. При использовании в неонатальном периоде для скрининг-прогнозирования 20-ти признаков анте-, интра- и неонатального периодов возможно выделение детей группы риска, угрожаемых по развитию только тяжелых стадий РН (III, IV, V стадий) со специфичностью не менее 90% и чувствительностью не менее 80%.

6. Построенное на основе 42-х критериев решающее правило и программа для ЭВМ со специфичностью не менее 95% и чувствительностью не менее 95% позволяют прогнозировать ретинопатию недоношенных и дифференцировать стадии заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления детей, угрожаемых по развитию ретинопатии недоношенных на донозологическом этапе, следует оценивать соматический, акушерско-гинекологический анамнез матери: возраст на момент рождения ребенка старше 26-ти лет, порядковый номер беременности (более 4—х), наличие преэклампсии и эклампсии, длительный безводный период более 12 ч, отслойка нормально расположенной плаценты – все эти факторы увеличивают риск возникновения РН и дают основание относить ребенка к группе риска по развитию заболевания.

2. Дети с массой тела при рождении менее 2000 г, со сроком гестации менее 34 нед., подлежат комплексной оценке здоровья на основе алгоритма выявления детей группы риска по развитию ретинопатии тяжелых стадий среди недоношенных к 14-ти суткам жизни.

3. Применение в практической деятельности неонатологом и офтальмологом способа прогнозирования риска и стадии развития ретинопатии недоношенных по 42-м критериям на основе автоматизированной системы ЭВМ позволяет с высокой степенью чувствительности не менее 95% и специфичности не менее 95% верифицировать заболевание и прогнозировать его исход.

4. Высокая частота и сочетанность заболеваний недоношенных детей на первом году жизни требуют динамического наблюдения их педиатром, неврологом, офтальмологом. Для достижения максимального реабилитационного эффекта в первые 12 мес. жизни необходимо соблюдение междисциплинарного подхода с привлечением психолога, педагога, социального работника.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аветисов С.Э., Сдобникова С.В., Иванов А.А. и др. Влияние различных режимов оксигенации на пролиферативную активность сосудов сетчатки у новорожденных: Материалы научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы». - М., 2006. - С. 101-102.
2. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С. Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500 г. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - №3. - С. 20-28.
3. Аронскинд Е. В. Комплексная система оценки здоровья и прогнозирования исходов у недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности Автореф. дис. ... д. м. н. / Аронскинд Елена Витальевна. - Екатеринбург, 2007. - 49 с.
4. Аронскинд Е. В. Оптимизация клиничко-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности новорожденных детей. Автореф. дис. ... к. м. н. / Аронскинд Елена Витальевна. - Екатеринбург, 2000. - 25 с.
5. Аронскинд Е. В., Ковтун О. П. Факторы риска прогрессирования ретинопатии недоношенных детей: Материалы региональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». - Екатеринбург, 2004. - С. 56–62.
6. Аронскинд Е. В., Ковтун О. П. Факторы риска развития перивентрикулярной лейкомаляции недоношенных детей: Сб. материалов IV Рос. конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2005. - С. 87.
7. Аронскинд Е. В., Ковтун О. П. Взаимосвязь тяжелого постгипоксического поражения головного мозга и желудочно-кишечного тракта у глубоконедоношенных детей // Вопросы современной педиатрии: сб. материалов X конгресса педиатров России. - 2006. - Т. 5, № 1. - С. 30.

8. Аронскинд Е. В., Ковтун О. П. Проспективное изучение факторов риска развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных детей // Интенсивная терапия – Неонатология. - Екатеринбург, 2006. - № 2. - С. 80–82.
9. Аронскинд Е. В., Ковтун О. П. Некоторые аспекты вскармливания и физического развития недоношенных детей на первом году жизни // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т. 5, № 5. - С. 94–96.
10. Аронскинд Е. В., Ковтун О. П., Сагутдинова Э. Ш. Неврологическая заболеваемость детей раннего возраста, перенесших критические состояния периода новорожденности: Материалы Приволжской окружной научно-практической конференции.- Пермь, 2003. - С. 48–50.
11. Аронскинд Е. В., Кузнецов Н. Н., Ковтун О. П. Структурные аспекты полиорганной недостаточности // Интенсивная терапия в неонатологии. - 2003. - № 2. - С. 2–3.
12. Асташева И.Б., Аксенова И.И, Ежова Н.Ю. Диагностика, особенности клиники и оптимальные методы лечения «молниеносной» ретинопатии недоношенных: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии «Современные проблемы детской офтальмологии». - С.-П.: Пиастр, 2005. - С. 156-158.
13. Асташева И.Б., Аксенова И.И. Особенности развития органа зрения и течения ретинопатии недоношенных у глубоконедоношенных детей (родившихся до 28 недель гестации) // Российская педиатрическая офтальмология. - 2006. - №1. - С.36-40.
14. Бадалян Л.О., Чехонин В.П., Бембеева Р.Ц. Специфические белки нервной ткани в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при коматозных состояниях у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 1997. - Т. 97, №1. - С. 41-46.
15. Байбарина Е.Н., Зубков В.В., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной

недостаточностью и инфекцией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - №5. - С. 14-19.

16. Бахмутова Л.А., Каширская Н.В., Штепо М.В., Лапеко С.В. Многофакторный анализ влияния перинатальных факторов риска на рождение недоношенных детей: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Нерешенные проблемы перинатальной патологии». - Нижневартовск, 2005.- С. 8-9.

17. Блохина С.И., Степанова Е.А., Пермякова Н.В. Организация офтальмологической помощи недоношенным детям в Свердловской области: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Нерешенные проблемы перинатальной патологии». - Нижневартовск, 2005. - С. 99-100.

18. Булатов В.П., Вафин Л.Х. Состояние здоровья глубоконедоношенных детей до годовалого возраста // Казанский медицинский журнал. - 2003. - Том 84, №1. - С. 58-59.

19. Володин Н.Н., Аветисов С.Э., Сдобникова С.В., Дягтерев Д.Н., Кафарская К.О., Безенина Е.В. Гипергликемия и артериальная гипертензия у недоношенных детей как фактор риска развития пролиферативных стадий ретинопатии: Материалы научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы».- М., 2006. – С. 107-108.

20. Володин Н.Н., Дягтерев Д.Н., Байбарина Е.Н., Аветисов С.Э., Сидоренко Е.И., Сдобникова С.В., Асташева И.Б., Кафарская К.О. Принципы профилактики, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных детей // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003.– Т.2, №4. – С. 43-48.

21. Глубоконедоношенный ребенок: пособие для субординаторов, интернов и молодых врачей-акушеров и педиатров / Под ред. проф. П.С. Гуревича, д.м.н. Г.М. Дементьевой. – Курск: Изд. «Курская правда», 1987. – 78 с.

22. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В., Басаргина М.А., Баканов М.И. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // Пульмонология. - 2009. - № 4. - С. 80-84.
23. Дашичев В.В., Андреев А.А., Олендарь Н.В. Особенности развития пищеварительной системы и усвоения липидов у недоношенных детей // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Том 5, №5. - С. 51-56.
24. Дементьева Г.М., Коголева Л.В., Фролова М.И. Недоношенность: факторы риска ретинопатии недоношенных: Материалы симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных».- М., 2000. – С.19-24.
25. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия. - 2004. - №3. - С. 60-66.
26. Диспансерное наблюдение за недоношенными детьми первых двух лет жизни на педиатрическом участке: Методические рекомендации для врачей / Аронскинд Е. В., Ковтун О. П. - Екатеринбург, 2006. – 34 с.
27. Ежова Н.Ю. Факторы риска и прогнозирование ретинопатии недоношенных // Российский медицинский журнал. - 2000. - №5. - С. 30-33.
28. Здоровье недоношенных детей раннего возраста: Монография для специалистов / Ковтун О. П., Аронскинд Е. В., Тузанкина И. А. – Екатеринбург: УГМА, 2008. - 176 с.
29. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Актуальные проблемы ретинопатии недоношенных на современном этапе: Материалы научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы».- М., 2006.– С. 113-117.
30. Катаргина Л.А. Гуморальный иммунный ответ на S-антиген сетчатки недоношенных и его роль в развитии и течении ретинопатии недоношенных // Вестник офтальмологии. - 2003.- №1. – С. 20-22.
31. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Задачи и проблемы организации раннего выявления и лечения ретинопатии недоношенных: Материалы региональной

конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». - Екатеринбург, 2004.- С. 10-15.

32. Катаргина Л.А., Скрипец П.П. Ретинопатия недоношенных у детей с массой тела при рождении менее 1000 г: Материалы симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных».- М., 2000.- С. 39-41.

33. Кафарская К.О. Неонатальные аспекты факторов риска и прогнозирование ретинопатии у глубоконедоношенных детей: Диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Кафарская Кира Олеговна; [Место защиты: ФГУ "Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии"].- М., 2005.- 126 с.

34. Коголева Л.В., Кривошеев А.А., Орловская Л.С., Шуватова Е.Л. Состояние зрительных функций у детей с ретинопатией недоношенных: материалы симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». – М., 2000.- С.101-104.

35. Коголева Л.В., Кривошеев А.А., Шуватова Е.Л. Состояние зрительного анализатора у детей с рубцовыми стадиями ретинопатии недоношенных: Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии». - М., 1997. – С. 97-99.

36. Коротких С.А., Степанова Е.А., Визнер Е.Н. Анализ клинических проявлений глаукомы у детей с ретинопатией недоношенных: Материалы региональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». - Екатеринбург, 2004.- С.62-65.

37. Кузьменко Н.Г., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Некоторые механизмы формирования эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - №2. - С. 18-24.

38. Кулакова М.В. Лазеркоагуляция сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных с различными вариантами течения: Диссертация ... кандидата

медицинских наук: 14.00.08 / Кулакова Марина Владимировна. – Екатеринбург, 2007. – 135 с.

39. Лозовская Л.С., Парамей О.В., Охотникова И.М., Сидоренко Е.И. Этиологическая связь ретинопатии недоношенных с врожденной смешанной вирусной инфекцией: материалы симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных».- М., 2000. - С. 27-31.

40. Михельсон В.А., Алмазова И.Г., Неудахин Е.В. Коматозные состояния у детей. – Л.: Медицина, 1988. – С. 56-83.

41. Мосин И. М., Мошетова Л. К., Славинская Н. В., Васильева О. Ю., Летнева И. А., Шулешко О. В. Офтальмологическая симптоматика у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Вестник офтальмологии. - 2005. - №2. - С. 13-19.

42. Николаева Г.В. Профилактика ретинопатии у недоношенных детей: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.08 / Николаева Галина Викторовна; [Место защиты: ГОУДПО "Российская медицинская академия последиplomного образования"].- М., 2008.- 121 с.

43. Парамей О.В., Сидоренко Е.И., Горбунов А.В., Одошашвили Е.Д. Комбинированное поражение структур глаза и головного мозга у детей при ретинопатии недоношенных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -1999. - №6. - С. 17-19.

44. Парамей О.В. Заболевания глаз у детей с патологией перинатального периода: Автореф. дисс.докт.мед.наук. - М., 1999. - 47с.

45. Патент – RU 2 358 656 C1 МПК А61В 10/00 (2006.01). Способ диагностики ретинопатии недоношенных IV-V стадий/ Е.В. Аронскинд, В.Н. Шершнев; Уральская государственная медицинская академия. - N2007148117/14; Заяв. 26.12.2007; Оpubл. 20.06.2009, Бюл. N 17.

46. Патент – RU 230 39 42 C1 МПК А61В 3/12 (2006.01). Способ прогнозирования течения ранних стадий ретинопатии недоношенных/ А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова, М.С. Терещенкова; Федеральное



государственное учреждение Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - N2006102602/14; Заяв. 31.01.2006; Оpubл. 08.10.2007.

47. Перинатальная неврология / Под ред. Барашнева Ю.И. - М.: Триада-Х, 2001. - 640 с.

48. Петрова Н.А., Добродеева И.В., Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Апноэ и периодическое дыхание у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией // Педиатрия. - 2009. - Т.87, №1. - С. 13-18.

49. Приказ Минздравсоцразвития России №576 от 20 октября 2008 г. О Координационном совете Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по повышению эффективности акушерско-гинекологической помощи и медицинской помощи детям до года жизни [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения и социального развития РФ. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/731> (дата обращения 10.03.2009).

50. Принципы ранней диагностики, профилактики и лечения ретинопатии у недоношенных детей: Методические рекомендации / Под. ред. чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. Володина Н.Н. - 2006. - М.: МЗ РФ.- 18 с.

51. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Психомоторное развитие глубоконедоношенных детей с тяжелой ретинопатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - №5. - С. 10-13.

52. Сайдашева Э.И. Ретинопатия недоношенных: итоги пятилетнего опыта работы в условиях городского неонатального центра // Российская педиатрическая офтальмология. - 2009. - №4. – С. 4-7.

53. Сайдашева Э.И. Факторы риска, прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика ретинопатии недоношенных: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Сайдашева Эльмира Ирековна. – Уфа, 1998. - 183 с.

54. Сайдашева Э.И., Азнабаев М.Т., Ахмадеева Э.Н. Ретинопатия недоношенных детей. - Уфа, 2000. - 180 с.
55. Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В. Избранные лекции по неонатальной офтальмологии. - СПб.: Нестор-История, 2006.- С. 127-187.
56. Семенов И.В. Вопросы этиопатогенеза детского церебрального паралича: [Электронный ресурс] // Реферативный обзор состояния проблемы (по литературным источникам до 1999 г.). – 2000. - 557 с. Систем. требования WORD. URL: <http://www.medliter.ru/?page=get&id=013934> (дата обращения 09.04.2009).
57. Сидоренко Е.И., Аксенова И.И., Гераськина В.П., Асташева И.Б. Факторы риска и прогнозирование ретинопатии недоношенных // Российский медицинский журнал. - 2000.- №5.– С.30-33.
58. Сидоренко Е.И., Асташева И.Б., Аксенова И.И. и др. Анализ частоты ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах Москвы // Российская педиатрическая офтальмология. - 2009. - №4. – С. 8-11.
59. Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Аксенова И.И., Гераськина В.П., Асташева И.Б. Особенности органа зрения недоношенного ребенка // Вестник офтальмологии. - 1999.- №4.- С. 11-14.
60. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Непомнящих В.А., Семенова Е.А., Марквальд И.А. Взаимосвязь перивентрикулярной лейкомаляции и ретинопатии у недоношенных детей // Российская педиатрическая офтальмология. - 2009. - №3. - С. 24-26.
61. Сидоренко Е.И., Парамей О.В. Состояние органа зрения у 3-х летних детей с отягощенным перинатальным анамнезом // Российский медицинский журнал. - 2001. - №3. - С. 27-30.
62. Степанова Е.А. Место социально-психологического сопровождения в алгоритме лечения детей с ретинопатией недоношенных: Материалы научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы».- М., 2006. - С. 145-146.

63. Степанова Е.А., Коротких С.А. Система организации офтальмологической помощи недоношенным детям в Свердловской области: Материалы региональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». - Екатеринбург, 2004.- С. 51-55.
64. Тезисы выступления министра Т.А. Голиковой "О выполнении в 2007-2009 годах мероприятий плана реализации Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, направленных на улучшение состояния здоровья женщин, детей и подростков" [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения и социального развития РФ. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/52> (дата обращения 10.03.2009).
65. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Володин П.Л., Терещенкова М.С. Роль мониторинга ретинопатии недоношенных в Центральном регионе России // Российская педиатрическая офтальмология. - 2008. - №3. - С. 4-7.
66. Фомина Н.В., Софронова Л.Н., Зятина В.В. О роли гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных: Материалы научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы».- М., 2006. – С. 151-152.
67. Фомичев М.В. Респираторная поддержка в неонатологии: Учеб. пособие. – Екатеринбург: Уральское издательство, 2002. – 134 с.
68. Фролова М.И., Хватова А.В., Дементьева Г.М. и др. Организация специализированной офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в условиях отделения для выхаживания недоношенных детей: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии «Современные проблемы детской офтальмологии».- СПб.: Пиастр, 2005.- С. 185-186.

69. Хватова А.В. Основные причины слепоты и слабовидения у детей и пути их профилактики: Материалы научно-практической конференции «Профилактика слепоты и слабовидения». – М., 1996. – С. 3-12.
70. Яцык Г.В. Нервно-психическое развитие глубококонедоношенных детей // Детский доктор. - 2001. - №3.
71. Akkoyn I., Oto S., Yilmaz G., Gurakan B., Tarcan A., Anuk D., Akgun S., Akova Y.A. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity // J AAPOS.– 2006. – Vol. 10, N5. – P. 449-453.
72. Allegaert K., De Koen K., Devlieger H. on behalf of the EpiBel Study. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBal study // British Journal of Ophthalmology. - 2004. - № 88. - P. 239-242.
73. Alon T., Hemo I., Itin A. et al. Vascular endothelial growth factor as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity // Nature Medicine. – 1995. - № 1. - P. 1024-1028.
74. American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity // Pediatrics. - 2001. - Vol.108. - P. 809-811.
75. Ann Hellström et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening // Pediatrics. - 2009. – Vol. 123(4). - P. 638 - 645.
76. Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. // Semin Perinatol. – 2008 - N32(1) – P. 51–58.
77. Anderson R.E., Kretzer F.L., Rapp L.M. Free radicals and ocular disease // Adv. Exp. Med. Biol. – 1994. – Vol. 366. – P. 73-86.
78. Ashton N. Pathogenesis of retrolental fibroplasias // Brit. J. Ophthalmol. — 1954. — Vol. 38. – P. 385-396.
79. Ashton N. Oxygen and retinal blood vessels // Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom. – 1980. - Vol. 100. - P. 359-362.

80. Askie L., Henderson-Smart D.J., Irwig L. et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants // *New England Journal of Medicine*. - 2003. - Vol. 349. - P. 959-967.
81. Avery M.E., Oppenheimer E.H. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease // *Journal of Pediatrics*. – 1960. - Vol. 57. – P. 553-559.
82. Axel-Siegel R., Snir M., Ma`ayan A. et al. Retinopathy of prematurity and surfactant treatment // *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 1996. - Vol. 33. - P. 171-174.
83. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely // *J Dev Behav Pediatr*. – 2005. - N26(6). – P. 427–440.
84. Bossi E., Koerner F. Retinopathy of prematurity // *Intensive Care Med*. — 1995. — Vol. 21, N.3. — P. 241-246.
85. Brooks S.E., Marcus D.M., Gillis D., Pirie E., Johnson M.H., Bhatia J. The Effect of Blood Transfusion Protocol on Retinopathy of Prematurity: a prospective, randomized study // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104, N. 3. – P. 514-518.
86. Brown A.M., Biglan A.W., Stretavsky M. Retinopathy of prematurity: the relation ahip with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. — 1990. — Vol. 26, N 6. — P. 271-275.
87. Chow L.C., Wright K.W., Sola A. and the CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? // *Pediatrics*. – 2003. - Vol. 111. - P. 339-345.
88. Ciechan J. Progress in Retinopathy of prematurity // *Kugler Publications*. - 1997. – P. 97.
89. Clark C., Gibbs J.A.H., Maniello R. at al. Blood transfusions: a possible risk factor in retrolental fibroplasia // *Acta Paediatrica Scandinavica*. – 1981. - Vol. 70. - P. 535-539.

90. Committee on Classification of Retinopathy of prematurity: an international classification of retinopathy of prematurity // Arch. Ophthalmol. - 1984. — Vol. 102.- P. 1130-1134.
91. Committee for the classification of retinopathy of prematurity: an international classification of retinopathy of prematurity // Arch. Ophthalmol. — 1987. – Vol. 105, № 7. – P. 906-912.
92. Conrath J.G., Hadjadj E.J., Forzano O. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2004. – Vol. 41. – P. 31 –34.
93. Cunningham S., Fleck B.W., Elton R.A. et al. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity // Lancet. – 1995. - Vol. 346. - P. 1464-1465.
94. Cuculich P.S., DeLozier K.A., Mellen B.G. et al. Postnatal dexamethasone treatment and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight neonates // Biology of the Neonate. – 2001. - Vol. 79. – P. 9-14.
95. Dani C., Reali M.F., Bertini G., Martelli E., Pezzati M., Rubaltelli F.F. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity // Early Hum Dev. – 2001. – Vol. 62. – P. 57 –63.
96. Fielder A. The development of retinal vessels and the pathogenesis of ROP // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. — 2000. — N6. — P. 114-116.
97. Fielder A.R. Retinopathy of prematurity // Clinical Risk. – 1997. - Vol. 3. - P. 47-51.
98. Fielder A.R., Reynolds J.D. Retinopathy of prematurity: clinical aspects // Seminars in neonatology. – 2001. - Vol. 6. - P. 461-475.
99. Fielder A.R., Shaw D.E., Robonson J., Ng Y.K. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study // Eye. – 1992. - Vol. 6. - P. 233-242.
100. Flynn J.T. Retinopathy of prematurity // Pediatrics Clinics of North America. - 1987. - Vol. 34. - P. 1487-1516.

101. Flynn J.T., Bancalari E., Bawol R. et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring // *Ophthalmology*. - 1987. – Vol. 94. - P. 630-638.
102. Flynn J.T., Bancalari E., Bawol R. Retinopathy of prematurity: a randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring // *Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 94. – P. 630 –638.
103. Flynn J.T., Bancalari E., Snyder E.S. et al. A cohort study of transcutaneous oxygen monitoring and the incidence and severity of retinopathy of prematurity // *New England Journal of Medicine*. -1992. - Vol. 326. - P. 1050-1054.
104. Gallo J.E. Jacobson L., Broberger U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity // *Acta. Paediatr.* — 1993. – Vol. 82, № 10. – P. 829-834.
105. Gatton D. Gold J., Axer-Siegel R. Evaluation of bilirubin as possible protective factor in the prevention of retinopathy of prematurity // *Br. J. Ophthalmol.* — 1991. – Vol. 75. – P. 532-534.
106. Gaynon M.W., Stevenson D.K., Sunshine P., Fleischer B.E., Landers M.B. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity // *J Perinatol.* – 1997. – Vol. 176. – P. 434 –438.
107. Gellen B., McIntosh N., McColm J.R. et al. Is the partial pressure of carbon dioxide in the blood related to the development of retinopathy of prematurity? *British Journal of Ophthalmology*. - 2001. – Vol. 85. - P. 1044-1045.
108. Gibson D.L., Sheps S.B., Schechter M.T., Wiggins S., McCormick A.Q. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? // *Pediatrics*. - 1989. - Vol. 83. - P. 486-492.
109. Gibson D.L., Sheps S.B., Uh S.H., Schechter M.T., McCormick A.Q. Retinopathy of prematurity – induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic // *Pediatrics*. - 1990. – Vol. 86. – P. 405-412.
110. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with

low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs // *Pediatrics*. - 2005. – Vol. 115(5). - P. 518-525.

111. Gilbert C., Rahi J., Eckstein M., O`Sullivan J., Foster A. Retinopathy of prematurity in middle income countries // *Lancet*. - 1997. – Vol. 350. – P. 12-14.

112. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth // *Lancet*. – 2008. – N371 - P. 75–84.

113. Haider M.Z., Devarajan L.V., Al-Essa M. Missense mutations in Norrie disease gene are not associated with advanced stages of retinopathy of prematurity // *Biol.Neonate*. – 2000.-Vol. 77. - P. 88-91.

114. Haider M.Z., Devarajan L.V., Al-Essa M., Kumar H. A C597-A polymorphism in the Norrie disease gene is associated with advanced retinopathy of prematurity // *Journal of Biomedical Science*. - 2002. – Vol. 9. – P. 365-370.

115. Haines L., Filder A.R., Pollock J.I., Scrivener R., Wilkinson Pollock J.I. Retinopathy of Prematurity in the UK, I: the organization of services for screening and treatment // *Eye*. — 2002. – Vol. 16. - P. 33-38.

116. Higgins R.D., Mendelsohn A.L., DeFeo M.J., Ucsel R., Hendricks-Munoz K.D. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol*. – 1998. – Vol. 116, N5 – P.601-605.

117. Hegyi T., Goldie E., Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant // *J. Perinatol*. — 1994. – Vol. 14, N4. – P. 296-300.

118. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – N 98. – P. 5804 – 5808.

119. Higgins R.D., Mendelsohn A.L., DeFeo M.J. et al. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity // *Archives of Ophtalmology*. - 1998. – Vol. 116. – P.236-237.

120. High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity study. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and



oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study / M.L.McGregor, D.L.Bremer, C.Cole, R.E.McClead, D.L.Phelps, R.R.Fellows, N.Oden; HOPE-ROP Multicenter Group // *Pediatrics*. - 2002. - Vol.110, N3. - P.540-544.

121. Hikino S., Ihara K., Yamamoto J. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-1 and GH // *Pediatr Res*. - 2001. - Vol. 50. - P. 732 - 736.

122. Hintz SR, O'Shea M. Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants // *Semin Perinatol*. - 2008. - N32(1) - P.11-19.

123. Holmstrom G., Broberger U., Thomassen P. Neonatal risk factors for ROP - a population-based study // *Arch. Ophthalmol. Scand*. - 1998. - N76. - P. 204-207.

124. Hughes S., Gardiner T., Baxter L., Chan- Ling T. Changes in pericytes and smooth muscle cells in the kitten model of retinopathy of prematurity: implications for plus disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. - 2007. - Vol.48, N3. - P. 1368-1379.

125. Hussain N., Clive J., Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997 // *Pediatrics*. - 1999. - Vol. 104. - P. 1-8.

126. Karna P., Muttineni J., Angell L., Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study // *BMC Pediatr*. - 2005. - Vol. 28, N5. - P. 18.

127. Kennedy J., Todd D.A., Watts J., John E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks gestation: 3 years pre- and postsurfactant // *Journal of Pediatrics Ophthalmology and Strabismus*. - 1997. - Vol. 34. - P. 289 - 292.

128. Kim T., Sohn J., Pi S., Yoon Y. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity // *Pediatric and perinatal Epidemiology*. - 2004. - N18. - P. 130-134.

129. Kinsey V.E., Arnold H.J., Kalina R.E. et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the co-operative study // *Pediatrics*. - 1977. - Vol. 60. - P. 655 - 668.

130. Kinsey V.E., Twomey J.T., Hamphill F.M. Retrolental fibroplasias and the use of oxygen // Archives of Ophthalmology. – 1956. - Vol. 56. – P.481 - 529.
131. Kretzer F.L., Hittner H.M. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development // Archives of Disease in Childhood. - 1988. – Vol. 63. – P. 1151 – 1167.
132. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study // BMJ. – 2006. - N332. – P. 937–939.
133. Lanman J.T., Guy L.P., Danus I. Retrolental fibroplasias and oxygen therapy // Journal of the American Medical Association. 1954. – Vol. 55. - P. 223-226.
134. Lashkari K., Hirose T., Yazdany J. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity // Am. J. Pathol. - 2000. - N156. – P. 1337-1344.
135. Leske D.A., Wu J., Fautsch M.P., Karger R.A., Berdahl J.P., Lanier W.L., Holmes J.M. The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP // Mol Vis. – 2004. – Vol.21, N10. – P. 43-50.
136. Lloyd J., Askie L., Smith J., Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – N2. – CD003482.
137. Lucey J.L., Dagman B. A re-examination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia // Pediatrics. - 1984. – Vol. 73. – P. 82-96.
138. McColm J.R., Fleck B.W. Retinopathy of prematurity: causation // Seminars in Neonatology. - 1984. – Vol. 6. – P. 453 – 460.
139. McColm J.R., Geisen P., Hartnett M.E. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP // Mol Vis. – 2004. – Vol.21, №10. – P. 512 - 520.

140. McDonald A.D. Cerebral palsy in children of very low birth weight // Archives of Disease in Childhood. - 1963. – Vol. 38. – P. 579 – 588.
141. Marlow N. Clinical care and the prevention of retinopathy of prematurity // Clinical Risk. – 1997. - Vol. 3. – P. 37-41.
142. Nex E., Cristensen N.S., Olesen S. Volume of blood removed for analytical purposes during hospitalization of low birth weight infants // Clinical chemistry. - 1981. – Vol. 27. – P. 759 – 761.
143. Ng Y.K., Fielder A.R., Shaw D.E., Levene M.I. Epidemiology of retinopathy of prematurity // Lancet. - 1988. – Vol. 2. – P. 1235 – 1238.
144. Norman J.E., Morris C., Chalmers J. The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980–2004) on rates of preterm birth and its Neonatal Consequences: Perinatal Database Study // PLoS Med. – 2009. - N6(9). - e1000153.
145. North P.E., Anthony D.C., Young T.L., Waner M.H., Brown H., Brodsky M. C. Retinal neovascular markers in retinopathy of prematurity: etiological implications // Br J Ophthalmol. – 2003. - N87(3) – P. 275–278.
146. Onofrey C.B., Feuer W.J., Flynn J.T. The outcome of retinopathy of prematurity: screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive program // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108, N1. – P. 27-34.
147. Ostlund E., Bang P., Hagenas L., Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation // Hum Reprod. – 1997. – Vol. 12. – P. 840 –844.
148. Palmer E.A., Flynn J.T., Hardy R.J. The Cryotherapy of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity // Ophthalmology. – 1991. - Vol. 98. – P. 1628-1640.
149. Pahi J.S., Cable N. on behalf of the British Childhood Visual Impairment Study Group. Severe visual impairment and blindness in children in the UK // Lancet. - 2003. – Vol. 362. – P. 1359 – 1365.
150. Patz A. Easton A. Pathogenesis of retinopathy of prematurity // Arch. Ophthalmol. — 1957. — Vol. 57. —P. 724-729.

151. Patz A. Oxygen studies in retrolental fibroplasia IV. Clinical and experimental observations // *American Journal of Ophthalmology*. - 1954. - Vol. 38. - P. 291 – 308.
152. Pädiatrie / Hrsg.: Christian P. Speer; Manfred Gahr. – Berlin, Heidelberg; New York: Springer, 2001. - S. 177-199.
153. Penn I.S., Henry M.M., Wall P.T., Tolman B.L. The range of PaO<sub>2</sub> variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1995. – Vol. 36, N10. - P. 2063-2070.
154. Pennefather P.M., Tin W., Clarke M.P. et al. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment // *British Journal of Ophthalmology*. - 1996. – Vol. 80. – P. 420 – 424.
155. Pierce E.A., Foley E.D., Smith L. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol.114. – P. 1219 –1228.
156. Pierce E.A., Foley E.D., Smith L.E. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity // *Eye*. - 1988. – P. 522 – 527.
157. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity / D.B.Schaffer, E.A.Palmer, D.F.Plotsky; et al, on behalf of The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol.100. – P.230 –237.
158. Prost M.E., Reibaldi Ed. A., Di Pietro M., Scuderi A., Malerba E. Problems of the pathogenesis of retinopathy of prematurity *Progress in Retinopathy of Prematurity* // Kugler Publications.- 1997. – P. 65-69.
159. Provis J.M. Development of the primate retinal vasculature. *Progress in Retinal and Eye// Research*, 2001, - Vol. 20. – P. 799-821.
160. Reese A.B., King M.J., Owens W.C. A classification of retrolental fibroplasias // *Am. J. Ophthalmol.* — 1953. – Vol. 36. – P. 1333-1335.

161. Reisner S.H., Amir I., Shohat M. et al. Retinopathy of prematurity: incidence and treatment // *Archives of Disease in Childhood*. - 1985. – Vol. 60. – P. 698 – 701.
162. Repka M.X., Hardy R.J., Phelps D.L., Summers C.G. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* — 1993. – Vol. 111. – N5. – P. 618-620.
163. Reynolds J.D., Dobson V., Quinn G.E., Fielder A.R. et al. on behalf of the CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Groups. Evidence-based screening for retinopathy of prematurity: natural history data from CRYO-ROP and LIGHT-ROP Studies // *Archives of Ophthalmology*. – 2002. - Vol. 120. – P. 1470 – 1476.
164. Reynolds J.D., Hardy R.J., Kennedy K.A. et al for the Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity // *New England Journal of Medicine*. - 1988. – Vol. 338. – P. 1572 – 1576.
165. Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The Report of a joint working party. *Early Human Development*, 1996. – Vol. 46. – P. 239 – 258.
166. Saunders R.A., Donahue M.L., Christmann L.M., Pakalnis A.V., Tung B., Hardy R.J., Phelps D.L. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group // *Arch. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 115, N5. – P.604-608.
167. Seiberth V., Linderkamp O., Knorz M.C., Liesenhoff H. A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity // *Am. J. Ophthalmol.* — 1994. – Vol. 118, N 4. – P. 492-495.
168. Shastry B.S., Pendergast S.D., Hartzler M.K. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity // *Arch.Ophthalmol.*- 1997.- P. 651-655.

169. Shohat M., Reiner S.H., Krikler R. et al. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors // *Pediatrics*. – 1983. - Vol. 72. –P. 159 – 163.
170. Smith L.E. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant // *Biol. Neonat.* – 2005. – N88. - P. 237-244.
171. Smith L.E.H. Pathogenesis of retinopathy of prematurity // *Acta Paediatrica Supplement*. - 2002. – Vol. 437. – P. 26 – 28.
172. Termote J., Schalif-Delfos N.E., Donders A.R.T. et al. The incidence of visually impaired children with retinopathy of prematurity and their concomitant disabilities // *Journal of the American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. - 2003. – Vol. 7. – P. 131 – 136.
173. Termote J., Schalif-Delfos N.E., Wittelbost D. et al. Surfactant replacement therapy: a new risk factor for developing retinopathy of prematurity // *European Journal of Pediatrics*, 1994. – Vol. 153. – P. 113 – 116.
174. Terry T. L. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens // *American Journal of Ophthalmology*. - 1942. – Vol. 25. - P. 203-204.
175. Tin W., Milligan D.W.A., Pennefather P. et al. Pulse oxymetry, severe retinopathy of prematurity, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation // *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. - 2001. – Vol. 84. – P. 107 – 110.
176. Tin W., Wariyar U. Giving small babies oxygen: 50 years of uncertainty // *Seminars in Neonatology*. - 2002. – Vol. 7. – P. 361 – 367.
177. Tracy SK, Tracy MB, Dean J, Laws P, Sullivan E. Spontaneous preterm birth of liveborn infants in women at low risk in Australia over 10 years: a population-based study // *BJOG*. – 2007. - N114. – P. 731–735.
178. Vitamin E and Retinopathy of Prematurity: report of a study from the institute of Medicine, Division of Health Sciences Policy // *National Academy Press, Washigton, DC, June*. — 1986.

179. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994 // *Pediatrics*. – 2000. - N105(6). – P. 1216–1226.
180. Wheatley C.M., Dickinson J.L., Mackey D.A., Craig J.E., Sale M.M. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding // *Archives of Disease in Childhood*. - 2002. - Vol. 86. – P. 696 – 700.
181. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2005. - N90(2). – P. 134–140.
182. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth // *N Engl J Med*. – 2000. - N343(6). – P. 378–84.
183. York J.R., Landers S., Kirby R.S. et al. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants // *Journal of Perinatology*. - 2004. – Vol. 24. – P. 82 – 87.

Приложение 1

**Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области  
детская клиническая больница восстановительного лечения**

**Научно-практический центр «Бонум»**

**Система поддержки прогнозирования степени риска  
развития ретинопатии недоношенных «GimRN»**

(свидетельство о государственной регистрации программы для  
ЭВМ № 2008610460 от 24.01.2008)

Руководство пользователя версия 2.0

Екатеринбург 2008



**НАИМЕНОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО ПРОДУКТА: Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN».**

**АННОТАЦИЯ:** «GimRN» предназначена для поддержки деятельности врача-неонатолога при проведении обследования недоношенных детей с массой тела при рождении менее 2 000 г, сроком гестации при рождении менее 32 недель. Данная программа позволяет хранить данные о пациенте, отслеживать динамику и прогнозировать развитие ретинопатии недоношенных на основании клинических, лабораторных и инструментальных признаков в неонатальный период. В программе предусмотрена функция прогнозирования при отсутствии части данных о пациенте. Система направлена на оценку риска возникновения ретинопатии и тактики лечения тяжелых форм ретинопатии недоношенных.

ТИП ЭВМ: IBM PC, процессор Intel Pentium III и выше;  
ЯЗЫК ПРОГРАММИРОВАНИЯ: C++;  
ТИП ОПЕРАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ Microsoft семейство Windows;  
ОБЪЁМ ПРОИЗВЕДЕНИЯ: 2 Mb (два мегабайта), 42 страниц кода;  
ДАТА ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ЗАВЕРШЕНИЯ ПРОИЗВЕДЕНИЯ: 08.09.2007;  
ДАТА И МЕСТО ПЕРВОГО ВЫПУСКА В СВЕТ ПРОИЗВЕДЕНИЯ: 19.10.2007,  
ГУЗ ДБВЛ НПРЦ «Бонум»;

**АВТОРЫ и краткое описание авторского вклада:**

**Марчук Юрий Владимирович**

**краткое описание авторского вклада в данное произведение:**  
разработка структуры программного комплекса, написание листинга исходного кода.

**Власова Екатерина Валерьевна**

**краткое описание авторского вклада в данное произведение:**  
постановка задачи, разработка технического задания.

**Кожевников Михаил Алексеевич**

**краткое описание авторского вклада в данное произведение:**  
формализация задачи, разработка структуры данных, отладка и тестирование.

**Блохина Светлана Ивановна**

**краткое описание авторского вклада в данное произведение:**  
постановка задачи, разработка структуры связей подсистем.

**Ковтун Ольга Петровна**

**краткое описание авторского вклада в данное произведение:**  
постановка задачи, разработка технического задания и структуры данных.

**Степанова Елена Анатольевна**

**краткое описание авторского вклада в данное произведение:**  
постановка задачи, разработка технического задания.

Принципы работы данной информационной системы, идентичны принципам работы в Microsoft Windows, что позволяет даже малоопытному пользователю работать с данным приложением.

**Минимальные системные требования:**

- процессор с тактовой частотой 233МГц и выше
- оперативная память не менее 64 Мб.
- свободное место на жестком диске не менее 30 Мб.
- операционная система Microsoft Windows

95/98/Me/NT/2000/XP/2003

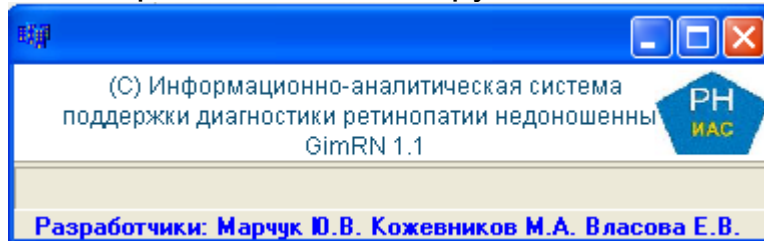
- разрешение экрана 1024x768 пикселей

## Установка программы.

Программа устанавливается копированием дистрибутива (исполняемый файл и БД) программы на диск C:/GimRN/. Дополнительно следует установить утилиту BDE Engine для загрузки библиотек.

## Запуск программы.

Программа запускается через ярлык на рабочем столе. На экране монитора при этом отображается окно загрузки.



### Время загрузки.

0,5-1 секунды в зависимости от производительности процессора.

## Главная форма системы.

После загрузки системы на экране отобразится окно со списком всех пациентов (верхняя часть формы), Функциональной панелью (средняя часть формы) и вкладки данных о пациенте (нижняя часть формы).

Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных "GimRN"

Файл Настройки Помощь

В начало Назад Вперед В конец

Сортировка  По фамилии пациента  По индивидуальному номеру

IDDs	ФИО пациента	Дата заполнения	Возраст матери	Гестоз тяжелый	Безводный период более 12 ч.	OtsPI	PoiNomVer	PoiNo
9627	Абдулаев	12.12.2005	30	1	1	2	6	
101	Анискина	02.02.2008	28	1	1	1	3	
11	Баранова Екатерина Александровн		34	1	1	2	7	
205	Батищева Лиза 2 сут нет мочевины		32	1	1	2	4	
512	Белюсов Артем Алексеевич 3 сут		28	1	1	2	2	
20	Березной Максим 2 сут		35	1	2	1	3	
103	Беренева		20	1	2	1	2	
28	Бургантинова (Мамарина) Алина 2 с		19	1	2	1	2	
503	Бушнев Денис Олегович 1 сут		31	1	2	1	3	
502	Быковская		24	1	1	1	3	
33	Вишняков		21	1	1	1	2	

Добавить Изменить Сохранить Отмена Удалить Прогноз Поиск

ФИО пациента: Абдулаев Номер пациента: 9627 Дата заполнения: 12.12.2005

Параметры биохимии крови Кислотно-основное состояние Клинико-анамнестические признаки

Уровень белка 1-3 день жизни	62	Уровень билирубина 1-3 день жизни	70
Уровень белка 6-8 день жизни	62	Уровень билирубина 6-8 день жизни	29
Уровень глюкозы 1-3 день жизни	4,3	Уровень мочевины 1-3 день жизни	10,9
Уровень глюкозы 6-8 день жизни	4,21	Уровень мочевины 6-8 день жизни	3,08

Отмечается значение параметра, впервые зафиксированное в данный промежуток времени. Если значение параметра неизвестно - фиксируем НОЛЬ!

Дата Подсказка

Найти нужного пациента можно при помощи системы поиска при



нажатии на кнопку поиск.

При этом отображается окно ввода ФИО.

Найти

Что:

Только слово целиком  С учетом регистра

Направление:  Вверх  Вниз

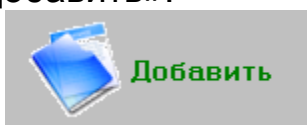
Найти далее Отмена

Поиск выполняется при нажатии на кнопку «Найти далее». Поиск осуществляется вверх или вниз по записям в зависимости от того какая опция выбрана.

Имеется возможность фильтрации по ФИО или по индивидуальному номеру.

Сортировка  По фамилии пациента  По индивидуальному номеру

Для добавления данных о новом пациенте следует нажать кнопку «Добавить».



ФИО пациента, индивидуальный номер и дата заполнения вводятся на форме представленной ниже.

ФИО пациента	Номер пациента	Дата заполнения
Абдулаев	9627	10.05.2008

**При этом при добавлении новых пациентов следует вводить уникальный номер пациента больший 400. Значения номеров 0-399 заняты для служебного пользования.**

## Подсистема фиксации состояния пациента.

Для ввода данных о состоянии пациента следует использовать вкладки расположенные в нижней части главной формы.

Окна редактирования значений параметров состояния пациента представлено ниже.

Параметры и признаки сгруппированы и перемещение по группам осуществляется по вкладкам. Поля следует заполнять по 3 вкладкам: параметры биохимии крови, кислотно-основное состояние и клинико-anamнестические признаки.

### Вкладка параметры биохимии крови.

Отмечаются значения параметра, впервые зафиксированное в заданный промежуток времени. Если значение параметра не известно – вводим НОЛЬ.

Параметры биохимии крови	Кислотно-основное состояние	Клинико-anamнестические признаки	
Уровень белка 1-3 день жизни	<input type="text" value="62"/>	Уровень билирубина 1-3 день жизни	<input type="text" value="70"/>
Уровень белка 6-8 день жизни	<input type="text" value="62"/>	Уровень билирубина 6-8 день жизни	<input type="text" value="29"/>
Уровень глюкозы 1-3 день жизни	<input type="text" value="4,3"/>	Уровень мочевины 1-3 день жизни	<input type="text" value="10,9"/>
Уровень глюкозы 6-8 день жизни	<input type="text" value="4,21"/>	Уровень мочевины 6-8 день жизни	<input type="text" value="3,08"/>
<p><b>Отмечается значение параметра, впервые зафиксированное в данный промежуток времени. Если значение параметра неизвестно - фиксируем НОЛЬ!</b></p>			
Дата	Подсказка		

### Вкладка кислотно-основное состояние.

Параметры биохимии крови	Кислотно-основное состояние	Клинико-anamнестические признаки
<p><b>0-7 сутки жизни</b></p> <p>Уровень pO2&lt;50 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pO2&gt;80 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pCO2&lt;35 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pCO2&gt;45 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pH&lt;7,3 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pH&gt;7,45 <input type="text" value="0"/></p>		<p><b>7-12 сутки жизни</b></p> <p>Уровень pO2&lt;50 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pO2&gt;80 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pCO2&lt;35 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pCO2&gt;45 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pH&lt;7,3 <input type="text" value="0"/></p> <p>Уровень pH&gt;7,45 <input type="text" value="0"/></p>
<p><b>Отмечается количество суток, в которые наблюдались данные параметры</b></p>		
<p><input type="checkbox"/> Отключить блок признаков КОС при прогнозировании</p>		
Дата	Подсказка	

Отмечаются количество суток, в которые наблюдались данные параметры.

При отсутствии большинства данных из этой группы признаков – весь блок отключается и не используется при прогнозировании (следует поставить галочку).

### Вкладка клинико-анамнестические признаки.

Параметры биохимии крови		Кислотно-основное состояние		Клинико-анамнестические признаки	
Возраст матери	<input type="text" value="30"/>	Гест. возраст	<input type="text" value="28"/>	ВУИ	<input type="text" value="да"/>
Гестоз тяжелый	<input type="text" value="нет"/>	Вес при рождении	<input type="text" value="972"/>	Сепсис	<input type="text" value="нет"/>
Пор. номер беременности	<input type="text" value="6"/>	Апгар на 1 мин.	<input type="text" value="4"/>	ВЖК 1-2 степень	<input type="text" value="нет"/>
Пор. номер родов	<input type="text" value="2"/>	Апгар на 5 мин.	<input type="text" value="5"/>	ВЖК 3-4 степень	<input type="text" value="да"/>
Безводный период более 12 ч.	<input type="text" value="нет"/>	Инфузия трахен и ИВЛ в родзале	<input type="text" value="да"/>	ПВЛ	<input type="text" value="нет"/>
Отслойка плаценты	<input type="text" value="да"/>	Сурфактант в родзале	<input type="text" value="нет"/>	СЗП	<input type="text" value="нет"/>
Роды естественные	<input type="text" value="нет"/>	наличие ИВЛ	<input type="text" value="да"/>	Переливание эритроцитарной массы	<input type="text" value="да"/>
Питание	<input type="text" value="естественное"/>				

Дата  Подсказка

Данные заполняются по выпадающим спискам (если имеется) либо прямым вводом данных.

Для сохранения записи нажать на кнопку «Сохранить». Для отмены ввода – «Отмена».

## Подсистема заболевания.

## прогнозирования

Для перехода к прогнозу заболевания на основе введенных параметров состояния пациента следует нажать кнопку



на главной форме.

При этом на экране отобразится окно прогноза (вкладка Пользовательская версия). Для обновления данных по прогнозу следует нажать кнопку «прогноз».



При этом максимальный столбик указывает на наиболее вероятный прогноз заболевания.

Под диаграммой расположены данные о расстояниях от объекта до наиболее типичных представителей каждой из рассматриваемой групп (чем значение меньше, тем ближе исследуемый объект относится к группе).

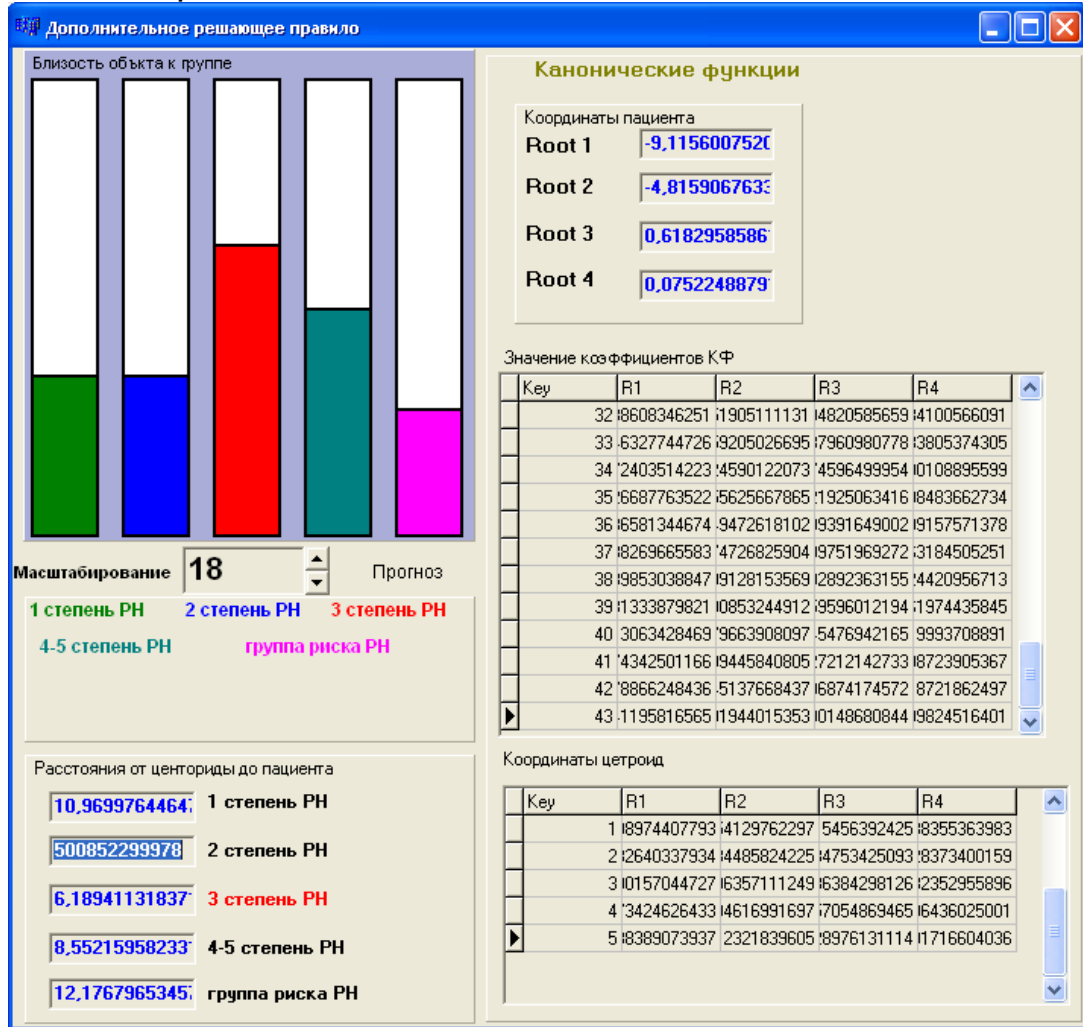
Вкладка **Доп. характеристики** предназначена для анализа данных по прогнозу (координаты объекта, расстояния до групп исследования, коэффициенты канонических функций и др.).

Для более подробного прогноза заболевания и при наличии полных данных об объекте следует воспользоваться

соответствующими кнопками доп. прогноза.



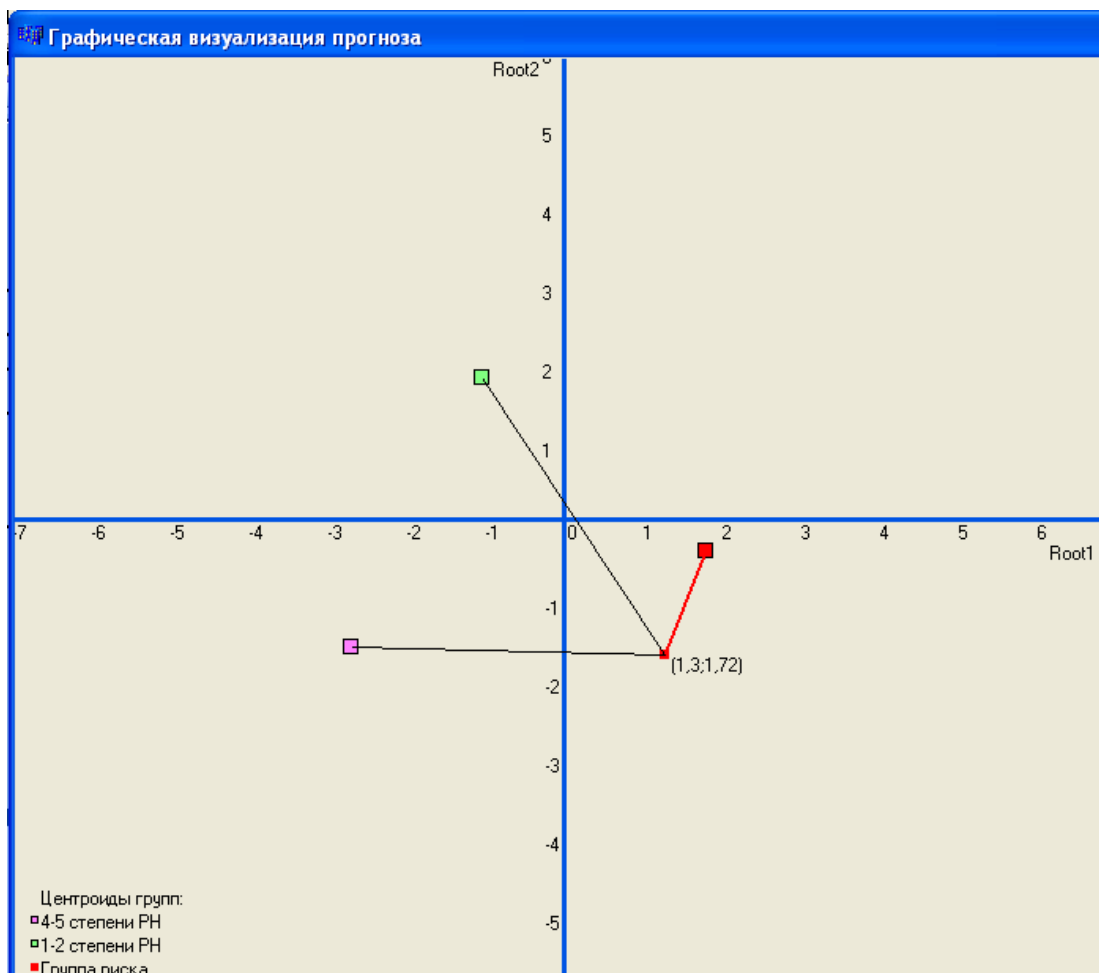
Окно дополнительного прогноза аналогично окну основного прогноза и представлено ниже.



Возможна распечатка результатов прогноза и вложение в историю болезни, или же передача результатов родителям, для этого следует нажать кнопку «Результаты». При этом вся информация экспортируется в Word. При близких ответах используем функцию масштабирования и перемещаем ползунок вверх или вниз для получения наглядного отличия между группами.

Для графической визуализации ответов нажимаем на кнопку «Визуализация». При этом отображается следующее окно.





Справа находится панель настройки отображения

Настройки графического отображения

Размер метки пациента: 8

Размер метки центроиды: 5

Масштаб графика: 50

Толщина линий (расстояния): 1

Толщина линий меток: 1

Очистить перед построением

Отображать расстояние до центроида

Метка пациента: квадрат

Метка центроиды: квадрат

Цвет меток:

- Группа риска, преретинопатия
- 1-2 степень РН
- 4-5 степень РН
- Метка пациента

Закрытие программы осуществляется нажатием на управляющую кнопку X в крайнем правом верхнем углу.

По все интересующим вопросам обращаться к разработчикам по электронной почте: [yura-mak@yandex.ru](mailto:yura-mak@yandex.ru) Марчук Юрий Владимирович, [ekavlasova@mail.ru](mailto:ekavlasova@mail.ru) Власова Екатерина Валерьевна.