

*На правах рукописи*

**ВЛАСОВА  
Екатерина Валерьевна**

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

14.01.08 – педиатрия

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Ковтун Ольга Петровна**

**Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

**Захарова Светлана Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор

**Сабитов Алебай Усманович**

**Ведущая организация**

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «28» июня 2010 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «26» мая 2010 г.

Ученый секретарь совета  
по защите докторских и  
кандидатских диссертаций  
доктор медицинских наук, профессор



**Гришина И.Ф.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

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 глубоко недоношенных детей.

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №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 России с 2012 г. на новые правила регистрации детей, родившихся в сроки беременности от 22 недель и массой тела от 500 г, а также планируются мероприятия по внедрению современных технологий выхаживания, реабилитации недоношенных и маловесных детей (Голикова Т.А., 2010).

Одним из заболеваний, характерным только для недоношенных детей и возникающим вследствие особенностей течения перинатального периода, является ретинопатия недоношенных (РН) – вазопролиферативная витреоретинальная патология глаз, приводящая к слепоте, слабовидению, а также миопии различной степени, страбизму, дегенеративным изменениям сетчатки, вторичной глаукоме, отсроченной отслойке сетчатки (Gilbert С., 2005).

По данным отечественных авторов, частота ретинопатии недоношенных новорожденных колеблется от 14,9 до 33,9% в группе риска – детей со сроком гестации менее 34 нед. и массой тела при рождении менее 2000 г. Неблагоприятные исходы в виде тяжелой, необратимой РН составляют 6,3-8,3% (Сайдашева Э.И., Сидоренко Е.И., 2009).

Эти отклонения здоровья часто сопровождаются сопутствующей патологией

нервной, бронхо-легочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, основу которых составляет морфо-функциональная незрелость (Гуревич П.С., Дементьева Г.М., 1987; Булатов В.П., Вафин Л.Х. 2003). Исследованиями предыдущих лет доказана высокая частота сочетаемости РН с бронхо-легочной дисплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, перивентрикулярной лейкомаляцией (Brown A.M., 1990; Парамей О.П., 1999; Сидоренко Е.И., 2009). Становится очевидным, что для врачей различных специальностей особую значимость приобретают вопросы прогнозирования заболевания и повышение качества жизни недоношенных детей.

Несмотря на организацию офтальмологами скрининга младенцев, относящихся к группе риска по ретинопатии, совершенствование методов диагностики и лечения, частота неблагоприятных исходов заболевания сохраняется на достаточно высоком уровне (Катаргина Л.А., 2004; Сайдашева Э.И., Сидоренко Е.И., 2009). Поэтому требуется углубленный анализ отягощающих факторов перинатального периода, влияющих на развитие РН, и сопутствующей патологии.

Таким образом, проведение комплексного обследования недоношенных детей в неонатальном периоде с уточнением факторов риска развития заболевания позволит своевременно выделить клинические, лабораторные, инструментальные критерии, определяющие формирование и исход РН.

### **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 доназологический 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 и приложения. Библиография включает 70 отечественных и 113 зарубежных источников литературы.

### **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 нед., 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 и 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 окружность головы и груди. 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.

При анализе материала 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 ( $M \pm m$ ):

1. Группа I (основная) – дети с ретинопатией недоношенных:

– 61 ребенок, средняя масса тела при рождении -  $1212 \pm 38,92$  г; средний срок гестации -  $28,33 \pm 1,96$  недель.

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

1.1. Группа IA - с ретинопатией недоношенных I, II стадий - 35 детей, средняя масса тела -  $1268 \pm 52,91$  г; средний срок гестации -  $28,4 \pm 1,99$  недель;

1.2. Группа IV - с ретинопатией недоношенных III, IV, V стадий – 26 детей, средняя масса тела -  $1144 \pm 55,7$  г, средний срок гестации -  $28,18 \pm 1,97$  недель.

2. Группа II (контрольная) – группа недоношенных без ретинопатии - 37 детей – средняя масса тела -  $1593 \pm 44,88$  г; средний срок гестации -  $30,11 \pm 1,76$  недель.

Для множественных сравнений при проверке t - критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони получено достаточное количество степеней свободы, что доказывает возможность анализа основной и контрольной групп, а также выделенных подгрупп.

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 больных проводилась при поступлении в реанимационно-консультативное отделение новорожденных на 1-2-е, а также на 7-е, 14-е, 30-е сутки жизни, включая данные 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 нервной, сердечно-сосудистой, респираторной, пищеварительной, гепатобилиарной и мочевыделительной систем организма.

Регистрация результатов офтальмологического обследования производилась с учетом рекомендаций Международного комитета по РН и 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 фоторегистрацией 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 и 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».

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 и соответствующее обследование.

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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Частота ретинопатии недоношенных в 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 (рис. 1, 2).

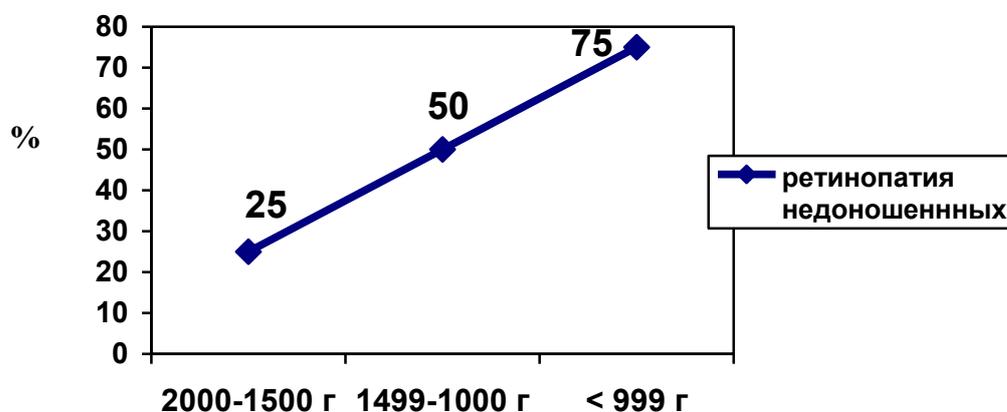


Рис. 1. Частота возникновения РН в зависимости от массы тела при рождении

Как следует из рис. 1, частота возникновения РН достигает 25% у детей с массой при рождении от 1500 г до 2000 г, 50% у детей с массой от 1000 г до 1499 г, 75% - при массе менее 999 г. Частота ретинопатии инвалидизирующих стадий (III, IV, V) колеблется от 5% до 15% в зависимости от массы тела.

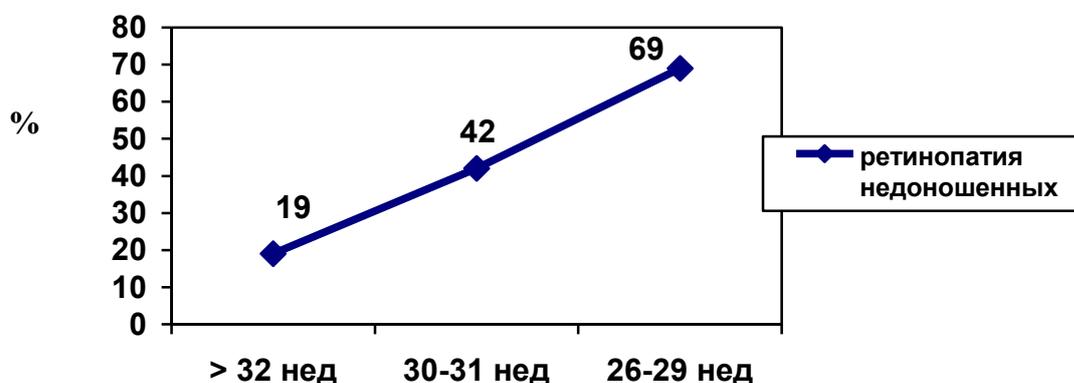


Рис. 2. Частота возникновения РН в зависимости от срока гестации при рождении

По данным рис. 2, при анализе срока гестации наиболее подвержены развитию заболевания дети с гестационным возрастом при рождении от 26-ти до 29-ти недель - 69%. Затем частота возникновения РН постепенно снижается, при сроке гестации 30-31 неделя она достигает 42%, при 32-х и более недель – 19%.

При анализе массы тела и срока гестации при рождении в выборках пациентов определилось значительное различие по степени выраженности признака (частота РН) при вычислении критерия Крускалла-Уолиса 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.

### **Состояние здоровья и особенности течения гестационного периода матерей недоношенных детей с ретинопатией**

Нами проанализировано состояние здоровья 98-ми матерей, течение их беременности и родов, в результате чего выявлено, что эндокринная патология (заболевания щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет) в основной группе при сравнении с контрольной регистрировалась в два раза чаще, 20% и 9% соответственно. Наличие инфицирования мочевыводящих путей, половой системы, в период беременности (кольпиты различной этиологии; хронический пиелонефрит) подтверждено в 56% случаев в основной, в 43% в контрольной группах. При сравнении женщин основной и контрольной групп достоверных отличий по частоте заболеваний нервной системы, зрительного аппарата, органов кровообращения, дыхания, пищеварения, крови, кроветворных органов не получено, что доказывает влияние общего состояния организма матери на преждевременное родоразрешение.

Возраст матери более 26-ти лет на момент рождения недоношенного ребенка достоверно чаще встречается в основной группе ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что дети с тяжелыми стадиями заболевания родились от 4-ой и более беременности, у каждой третьей женщины настоящая беременность была шестой и более по счету по сравнению с детьми без развития заболевания, ( $p < 0,05$ ). Хроническая фетоплацентарная недостаточность выявлена с одинаковой частотой в обеих

группах. Достоверных различий по частоте выявления угрозы прерывания беременности, преэклампсии, эклампсии в сравниваемых группах 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.

При оценке массы тела недоношенных детей сравниваемых групп получено следующее распределение (табл. 1).

Таблица 1

**Частота и стадия ретинопатии недоношенных  
в зависимости от массы тела при рождении**

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

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

Как следует из табл. 1, при сопоставлении основной и контрольной групп выявлена общая закономерность, что чем меньше масса тела при рождении недоношенного ребенка, тем более высока вероятность развития РН. В группе с различными стадиями РН по сравнению с контрольной по массе тела при рождении менее 1000 г с большей массой частота развития заболевания значительно возрастает - в 2,03 раза. В результате сравнения числа детей в основной и контрольной группе при массе при рождении от 600 г до 1000 г вероятность развития РН возрастает в 11 раз, а при массе тела от 1500 г до 2000 г уменьшается в 4,4 раза ( $p < 0,001$ ). Показана четкая линейная зависимость развития данной патологии от массы тела при рождении (положительное значение критерия Пирсона,  $r = +0,49$ ), достоверной связи между стадией РН и массой тела при рождении не получено.

В табл.2 представлено распределение пациентов в зависимости от срока гестации при рождении.

**Частота и стадия ретинопатии недоношенных  
в зависимости от срока гестации при рождении**

Масса тела при рождении	IA (n = 35) Группа детей с РН I, II стадий	IB (n = 26) Группа детей с РН III, IV, V стадий	Итого: I (n = 61) Основная группа детей	II (n = 37) Контрольная группа детей
≤30 недель	29(81,5%)*	23 (91%)*	52 (85%)**	19 (51%)
>30 недель	6 (18,5%)*	3 (9%)*	9 (15%)**	18 (49%)

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

При разделении детей на группы по сроку гестации при рождении (табл. 2) 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, что малые сроки гестации при рождении увеличивают вероятность развития заболевания в 5 раз, что подтверждает положительное значение критерия Пирсона ( $r = +0,4$ ).

На следующем этапе исследования проводился анализ возможных факторов, влияющих на возникновение ретинопатии у недоношенных детей.

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 ( $p < 0,05$ ).

При анализе длительности и вида ИВЛ достоверных различий в группах сравнения не установлено, однако определены достоверные различия по частоте повторных апноэ при сравнении детей основной и контрольной групп, детей с тяжелыми стадиями РН и контрольной ( $p < 0,05$ ).

Зависимости частоты заболеваемости РН от начала ИВЛ, введения кардиостимулирующих медикаментов, сурфактанта нами не выявлено. Определены достоверные различия при расчете частоты встречаемости бронхолегочной дисплазии при сопоставлении группы с РН III, IV, V стадий с контрольной ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, незрелость легочной системы, склонность к нарушению функции дыхания предрасполагают к дополнительной подаче кислорода, в том

числе, возможно, и в токсической дозе, при которой происходит повышенное выделение фактора эндотелиального роста сосудов, влияющего на патологический ангиогенез сетчатки (Askie L., 2003; Фомина Н.В., 2006; Петрова Н.А., 2009).

В работе проводилась клиническая оценка функционального состояния дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, гепатобилиарной, мочевыделительной систем недоношенных детей на основе шкалы «Нейросоматовегетативный портрет» (Аронскинд Е. В., Кузнецов Н. Н., 2000), наиболее значимые системы представлены на рис. 3, 4.

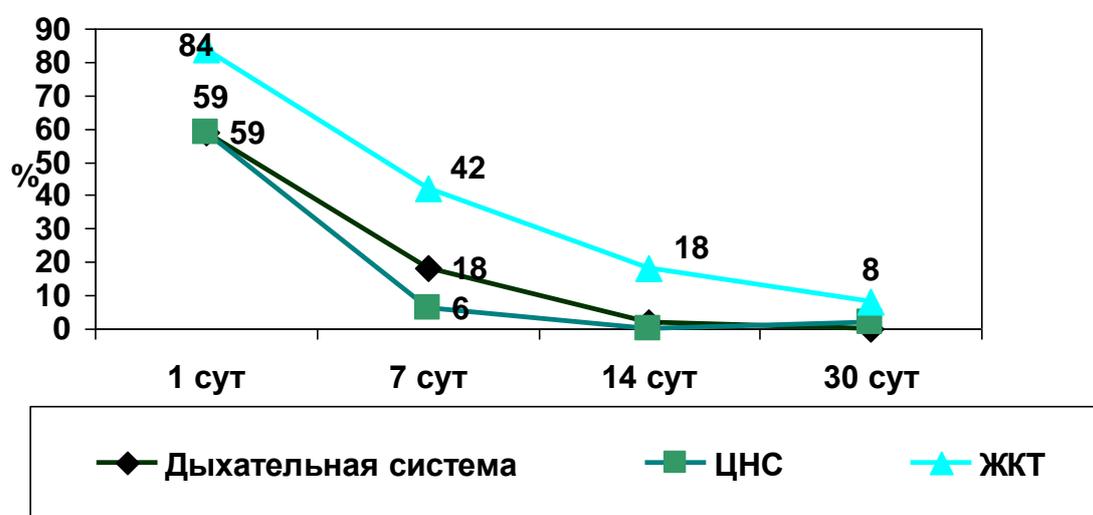


Рис. 3. Группа основная (I): динамика интегральных показателей декомпенсации

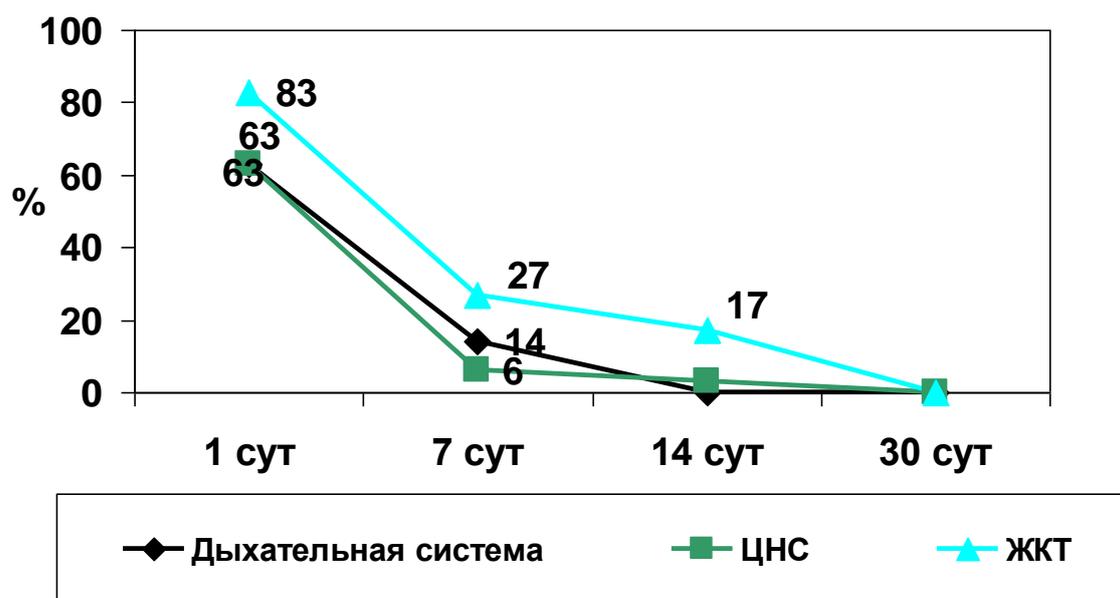


Рис. 4. Группа контрольная (II): динамика интегральных показателей декомпенсации

Как следует из графиков на рис. 3, 4, на момент поступления, на 1-2-е сутки жизни детей по частоте поражения на I-м месте находится пищеварительная система (до 80%), на II-м месте – респираторная и нервная (60%).

В результате анализа установлено, что при поступлении в стационар на 1-2-ой дни наблюдения, как в основной, так и в контрольной группах отмечается одинаковая частота критического состояния дыхательной системы (84% и 83% соответственно). К 7-м, 14-м суткам нарушение функционирования дыхательной системы тяжелой степени выявлено в большем проценте случаев в основной группе, особенно в группе с РН III, IV, V 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 отмечается количество детей, нуждающихся во вспомогательных режимах ИВЛ.

При анализе кислотно-основного состояния крови в основной группе от 1-х до 7-х суток жизни почти в два раза чаще отмечается гипероксемия с частотой от 1-х до 4-х суток в первую неделю жизни (43% и 26% соответственно). В дальнейшем, 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 (36% и 5% соответственно,  $p < 0,05$ ).

При анализе парциального уровня  $\text{CO}_2$  в капиллярной крови наблюдается гиперкапния в основной группе детей ( $>45$  мм рт.ст.) 4 и более дня на 8-14-е сутки жизни, 34%, что в два раза чаще, чем в контрольной. Уровень рН крови в основной группе детей во вторую неделю жизни соответствует состоянию ацидоза в два раза чаще, чем в контрольной группе (22%,  $p < 0,05$ ). Как известно, колебания кислотно-основного состояния крови отрицательно отражаются на тонусе сосудов, вызывают вазоконстрикцию, повреждение незрелых ретинальных сосудов и нарушение нормального процесса васкуляризации сетчатки (Hellstrom A., 2001; McColm J.R., 2004).

При поступлении в реанимационное отделение на 1-2-е сутки жизни в основной группе достоверно чаще отмечается более тяжелое состояние нервной

системы, с клиникой отека головного мозга, нарушением сознания до комы 2, 3 степеней, ВЖК III – IV степени, судорогами (13%,  $p < 0,05$ ), см. рис.5.

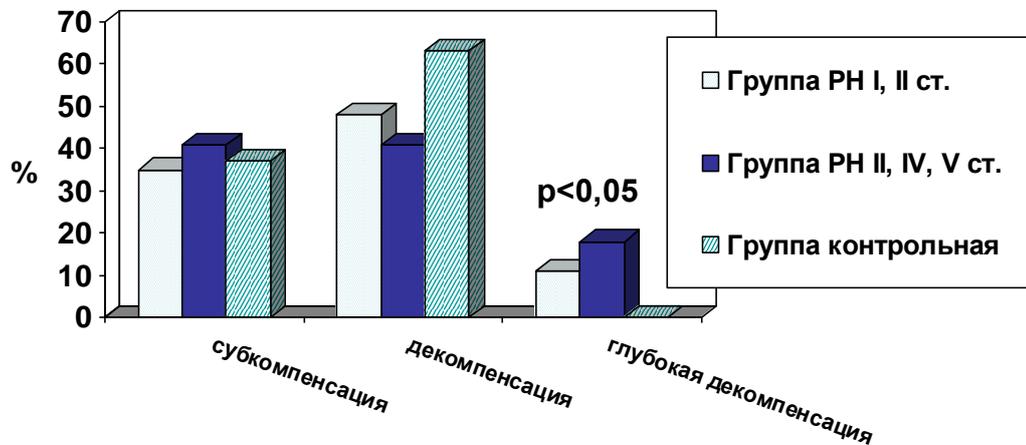


Рис. 5. Характеристика состояния нервной системы детей при госпитализации в 1-2-е сутки жизни

При оценке в последующие периоды, на 7-е сутки жизни, наблюдается положительная динамика: практически все дети сравниваемых групп находятся 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.

При анализе состояния желудочно-кишечного тракта в динамике, на 7-е сутки жизни, у детей основной группы, по сравнению с контрольной, сохранялись явления декомпенсации в 1,7 раза чаще (42% и 27% соответственно,  $p < 0,05$ ). На 14-е, 30-е сутки жизни выявлены достоверные различия при сравнении состояния деятельности пищеварительного тракта детей основной и контрольной групп в виде субкомпенсации данной системы органов, сохраняется снижение перистальтики кишечника, неусвояемость энтерального питания с необходимостью зондирования остаточного содержимого желудка ( $p < 0,05$ ). 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 и 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 регистрируется олигоурия ( $p < 0,05$ ).

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.

Под динамическим наблюдением находились 38 детей основной и контрольной групп в течение 1-го года жизни (23 ребенка – основная группа, 15 детей – контрольная), частота синдромов перинатального поражения ЦНС представлена на рис. 6, 7.

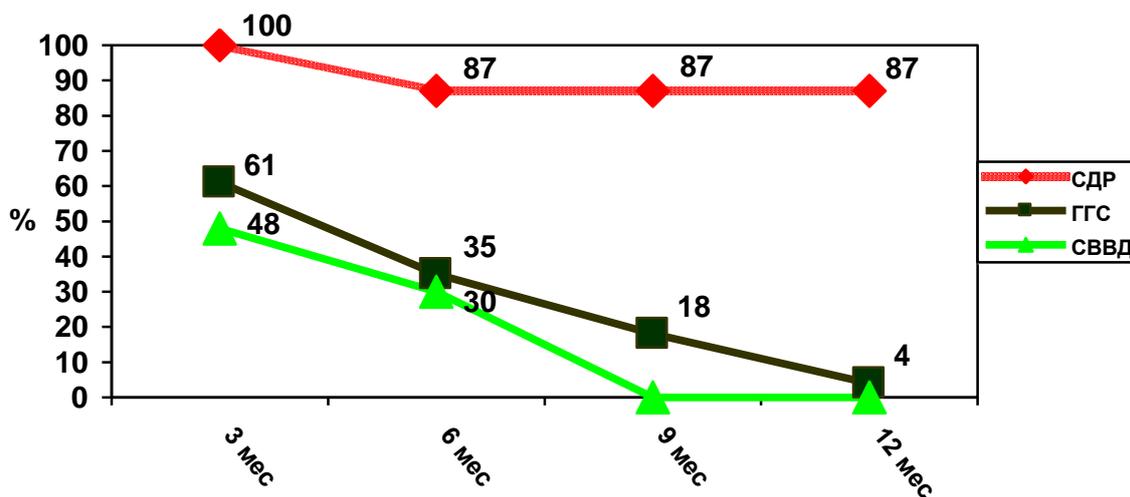


Рис. 6. Динамика клинических синдромов поражения ЦНС недоношенных детей первого года жизни основной группы

Как следует из графиков, преобладающим синдромом в проявлении повреждения ЦНС являлся синдром двигательных нарушений, как в основной, так и в контрольной группах, преимущественно в виде синдрома пирамидной

недостаточности. В динамике в контрольной группе отмечалось более быстрое восстановление нарушенных функций, в группе с различными стадиями РН двигательные расстройства оказались более стойкими, сохранялись у 90% детей к 12 мес. жизни ( $p < 0,05$ ).

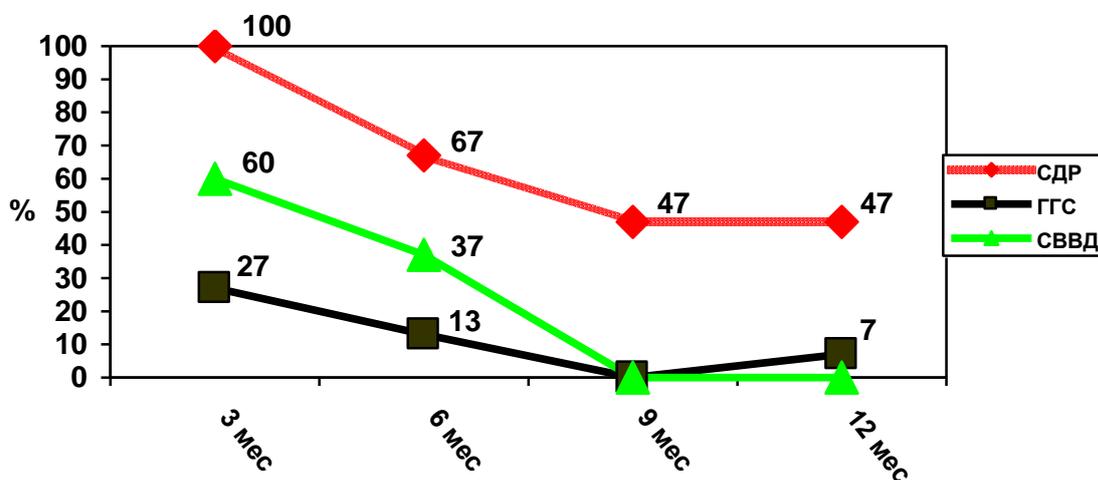


Рис. 7. Динамика клинических синдромов поражения ЦНС недоношенных детей первого года жизни контрольной группы

Следующим по частоте являлся гипертензионно-гидроцефальный синдром. Если в 3 мес. его частота составила 61% в основной группе, то к 9-ти мес. жизни отмечено его снижение в 3,4 раз. Синдром вегето-висцеральных дисфункций встречался в одинаковом проценте случаев в обеих группах, с тенденцией к нивелированию к 6-ти мес. 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%.

При анализе соматического статуса выявлены следующие данные. В первом полугодии жизни дети чаще всего переносили инфекционный энтероколит, вызванный УПФ, анемию смешанного генеза. В группе детей с РН различных стадий в течение всего 1-го года жизни регистрировалась задержка физического развития до 70%, дисплазия тазобедренных суставов – до 30%, ( $p < 0,05$ ). У 26% детей контрольной группы к 12-ти мес. жизни отсутствовали жалобы и отклонения здоровья, тогда как в основной группе такие дети отсутствовали.

Для обобщения и систематизации полученных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков у обследованных

недоношенных детей без РН и с различными стадиями заболевания нами применялся дискриминантный анализ, с включением 98 признаков. В результате исследования выделены 42 наиболее информативных признака:

- анамнестические (анте- и интранатальные): возраст матери на момент рождения ребенка, наличие преэклампсии и эклампсии, длительность безводного периода  $> 12$  ч, наличие отслойки нормально расположенной 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: наличие ВЖК, ПВЛ;
- прочие: тип питания, развитие 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 прогнозирования стадии ретинопатии у недоношенных детей к завершению неонатального периода, разработана формула, которая с высокой степенью чувствительности (более 95%) позволяет определить возможную стадию возникновения РН.

Для прогнозирования РН тяжелых стадий к 14-ти суткам жизни и при отсутствии возможности использования компьютерного инструментария, из представленных выше признаков были выделены 20, обладающих большей частотой сочетаемости с РН: антенатальные, клинические, лабораторные данные на 1-7-е, 8-14-е сутки жизни, инструментальные, а также переливание компонентов крови.

Используя результаты исследования, нами построена схема выявления детей с вероятностью развития тяжелых стадий РН к 14-ти суткам жизни (рис. 8).



Рис. 8. Схема выявления детей группы риска по развитию ретинопатии тяжелых стадий среди недоношенных к 14-ти суткам жизни

Таким образом, использование комплексного подхода при оценке состояния недоношенного ребенка, с учетом особенностей течения неонатального периода, включая анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные данные, способствует ранней диагностике РН к завершению неонатального периода, позволяет прогнозировать стадию и исход заболевания.

## 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 апноэ; 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 схемы 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.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Социальные аспекты реабилитации детей с тяжелыми нарушениями зрения / Е.А. Степанова, С.И. Блохина, А.В. Старшинова, Е.Л. Ерина, М.В. Кулакова, М.В. Миронова, М.А. Карякин, О.В. Попова // Журнал «Неврологический вестник им. проф. В.М. Бехтерева». – Казань: «Медицина», 2007. – том XXXIX, № 4 - С. 30-34.

2. Прогнозирование исходов заболеваний ретинопатии у недоношенных детей методом дискриминации и интерпретации межгрупповых различий / Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников //Тезисы докладов второй международной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании». - Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ - УПИ, 2007. – С. 228 – 229.

3. Увидеть мир по-своему: учебно-методич. пособие /Блохина С.И., Старшинова А.В., Степанова Е.А., Ерина Е.Л., Кулакова М.В., Миронова М.В., Карякин М.А., Кирпа О.В., Редина Е.А., Сулова Н.С. // . - Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2007. - 144 с.

4. Применение многомерного анализа и разработка информационно-интеллектуальной системы к диагностике ретинопатии / Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников, С.Л.Гольдштейн //Проблемы математического моделирования и информационно-аналитической поддержки принятия решений: Сб. материалов Международной научной конференции Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании.– Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2008.- Вып.4. - С. 162-168.

5. Клинико-лабораторные критерии оценки тяжести и прогнозирования ретинопатии недоношенных детей на основе методов многомерного анализа данных / С.И. Блохина, О.П. Ковтун, М.А.Кожевников, Ю.В. Марчук // Журнал «Вестник уральской медицинской академической науки», - Екатеринбург, 2008.- №2.- С.56-61.

6. Разработка системы поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GIMRN»/ Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников// Системная интеграция в здравоохранении: электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2008. – №1 (1). - Систем. требования Adobe Acrobat Reader. URL: [http://sys-int.ru/files/2008.1/10/marchyuk\\_1\\_1\\_2008.pdf](http://sys-int.ru/files/2008.1/10/marchyuk_1_1_2008.pdf) (дата обращения 28.04.2010).

7. Проблемы организации медико-социальной помощи недоношенным детям и их семьям / С.И. Блохина, Е.Л. Ерина, А.В. Старшинова // Системная интеграция в

здравоохранении: электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2008. – №1 (1). - Систем. требования Adobe Acrobat Reader. URL: [http://sys-int.ru/files/2008.1/6/vlasova\\_1\\_1\\_2008.pdf](http://sys-int.ru/files/2008.1/6/vlasova_1_1_2008.pdf) (дата обращения 28.04.2010).

8. Алгоритм прогнозирования ретинопатии недоношенных на основе дискриминантного и кластерного анализов / Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников // Тезисы докладов третьей международной конференции «Информационно – математические технологии в экономике, технике и образовании». - Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ - УПИ, 2008. – С. 228 – 229.

9. Complex approach to the retinopathy of prematurity stage prediction / О. Ковтун, С.Блохина // Сборник тезисов 4-го Европейского конгресса педиатров, 2009. – С.694.

10. Математическая модель прогноза риска развития ретинопатии недоношенных / Ю.В. Марчук // Системная интеграция в здравоохранении: электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2010. – №1 (7). - Систем. требования Adobe Acrobat Reader. URL: [http://sys-int.ru/files/2010.1/76/sys\\_int\\_62\\_1\\_7\\_2010.pdf](http://sys-int.ru/files/2010.1/76/sys_int_62_1_7_2010.pdf) (дата обращения 05.05.2010).

11. Раннее вмешательство: методики оценки развития ребенка и работа с семьей: учебно-методическое пособие / под общей редакцией А.В. Старшиновой.- Екатеринбург, НПЦ «Бонум», 2010 . – С.8-22.

### АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN» / Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников, О.П.Ковтун, С.И.Блохина, Е.А.Степанова; Государственное учреждение здравоохранения детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум». - Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2008610460 от 24.01.2008.

2. Система поддержки прогнозирования степени риска развития ретинопатии недоношенных «GimRN 2» / Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников, О.П.Ковтун, С.И.Блохина; Государственное учреждение здравоохранения детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум». - Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2009615071 от 16.09.2009.

3. Способ прогнозирования степени риска развития ретинопатии у недоношенных детей / Ю. В. Марчук, М.А.Кожевников С.И.Блохина, О.П.Ковтун. - №2008112453; Заяв. 31.03.2008; Опубл. 10.10.2009, Бюл. №28.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхо-легочная дисплазия  
 ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние  
 ВУИ – внутриутробная инфекция  
 ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

КОС – кислотно-основное состояние  
 ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция  
 РН – ретинопатия недоношенных  
 СВВД – синдром вегето-висцеральных дисфункций  
 СДР – синдром двигательных расстройств  
 СЗП – свежезамороженная плазма  
 ЦНС – центральная нервная система  
 УПФ – условно-патогенная флора

ВЛАСОВА  
Екатерина Валерьевна

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

14.01.08 – педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 11.05.2010 г.