

© Красногорская В.Н., Гусев А.Н., Сыромукова А.С., 2019

УДК 616.735–007.281:617.723–053.32

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.11–14

Факторы риска ретинопатии недоношенных на различных сроках гестации

В.Н. Красногорская, А.Н. Гусев, А.С. Сыромукова

Амурская государственная медицинская академия (675013, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Цель: определение частоты ретинопатии недоношенных (РН) у детей, потребовавших проведения реанимационных мероприятий сразу после рождения, а также оценка влияния некоторых факторов риска в условиях использования современных перинатальных технологий респираторной поддержки и дальнейшего выхаживания недоношенного ребенка в Амурской области. **Материал и методы.** Рассмотрены две сопоставимые группы детей с гестационным возрастом (ГВ) при рождении 34 недели и/или весом 2250 г и менее: 102 ребенка с РН (1-я группа) и 125 детей без РН (2-я группа).

Результаты. В зависимости от ГВ при рождении частота РН распределилась следующим образом: среди детей, родившихся до 28-й недели беременности – 77,4%, до 30-й недели — в 48,5%, до 32-й недели – в 31,2%. В зависимости от веса при рождении частота РН составила: до 1000 г – 55,8%, до 1250 г – 52,7%, до 1500 г – 40,3%, до 1750 г – 30,9%, до 2000 г – 24,1%. **Заключение.** Частота РН в Амурской области составляет 17,8% от общего количества детей, рожденных до 34 недель ГВ и массой тела при рождении менее 2000 г. Наиболее значимым интранатальным фактором риска РН можно считать тяжелую асфиксию в родах. Снижение первой оценки по шкале Апгар до 4 баллов и менее у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела не только повышает частоту развития тяжелых форм перинатального поражения центральной нервной системы, но и ассоциируется с РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, гестационный возраст, концентрация кислорода, искусственная вентиляция легких

В последние годы в нашей стране совершенствуются методы реанимации и интенсивной терапии новорожденных, родившихся на сроке беременности менее 34 недель. Это обусловлено не только необходимостью снизить перинатальную заболеваемость и смертность, но и предотвратить неблагоприятные отдаленные последствия для жизни и развития таких детей. К одним из наиболее неблагоприятных отдаленных последствий перинатальной патологии относится ретинопатия недоношенных (РН). Частота этого мультифакторального заболевания, по данным литературы, в России составляет 34,7% [4].

На частоту и тяжесть РН влияют резкие колебания уровня кислорода во вдыхаемой смеси и крови, способствующие как гипо-, так и гипероксии тканей. Также имеются данные о том, что решающую роль в развитии РН играет длительность кислородотерапии [4]. Переливание эритроцитарной массы также считается существенным фактором риска данной патологии [1, 3].

РН – тяжелое вазопролиферативное заболевание, в основе патогенеза которого лежит незрелость структуры сетчатки и незавершенность ее васкуляризации на момент преждевременных родов. В связи с этим к ведущим факторам риска РН относят малый гестационный возраст (ГВ) и низкую массу тела при рождении, хотя триггером этой ретинопатии считается мультифакторное воздействие на процесс развития ретинальной сосудистой системы [5]. Еще важными факторами риска РН считаются отклонения в состоянии беременной, заболевания матери, способствующие возникновению гипоксии плода и приводящие к преждевременным родам (хронические заболевания

женских половых органов, гестоз, кровотечения в родах, применение β -блокаторов, хронические инфекции), а также многоплодная беременность [11].

Процесс нормального развития сосудов сетчатки включает две фазы: васкулогенез и ангиогенез. Васкулогенез осуществляется с 16-й до примерно 22-й недели гестации и характеризуется формированием сосудов *de novo* из эндотелиальных клеток-предшественников в пределах центральной сетчатки [6]. В процессе васкулогенеза образуются четыре сосудистые аркады сетчатки. Ангиогенез же лежит в основе повышения сосудистой плотности и периферической васкуляризации поверхностных слоев сетчатки, а также формирования наружного сплетения и радиальных перипапиллярных капилляров. В процессе ангиогенеза происходит развитие кровеносных сосудов из уже существующих. Есть мнение, что васкулогенез – «кислороднезасимый» процесс, и тканевая гипоксия, стимулирующая выработку фактора роста эндотелия сосудов, не играет ключевой роли на данной стадии (в отличие от ангиогенеза), и формирование РН, таким образом, связывают именно с нарушением механизмов ангиогенеза. При этом процесс патологического развития сосудов сетчатки при ретинопатии условно принято делить на две фазы: фазу задержки роста сосудов сетчатки и фазу васкуляризации [10]. В современных условиях, когда большую роль в структуре заболеваемости играют тяжелые формы РН, развивающиеся у глубоко недоношенных детей, не имеющие четкой стадийности течения, такой подход находит очевидные ограничения [2]. Однако он необходим для описания представлений о механизмах развития «классической» РН и понимания основ экспериментального моделирования этого заболевания.

После рождения у недоношенного ребенка в условиях гипероксии снижается экспрессия ангиогенных

Гусев Александр Николаевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии и оториноларингологии Амурской ГМА; e-mail: gusev_sashak@mail.ru

факторов, приводящая к развитию первой фазы РН – замедлению или прекращению роста ретинальных сосудов. В дальнейшем повышение метаболических потребностей развивающейся сетчатки и нарастающая относительная гипоксия, в свою очередь, стимулируют выработку ангиогенных факторов. Наступает следующая – вазопротрофирующая фаза, результатом которой часто является неконтролируемая неоваскуляризация. Новые сосуды вследствие несовершенства их закладки и развития не способны обеспечивать сетчатку необходимым количеством кислорода и питательных веществ и часто становятся причиной трансудативных выпотов и геморрагий, приводя к дегенеративным изменениям фоторецепторов и ганглиозных клеток сетчатки. Далее может происходить спонтанный регресс – запустевание новообразованных сосудов, что способствует благоприятному исходу активной фазы заболевания. В случае прогрессирования РН наблюдается прорастание сосудов в стекловидное тело (интравитреальная неоваскуляризация), что при отсутствии адекватного и своевременного лечения либо при агрессивном течении РН, становится причиной отслойки сетчатки и необратимого нарушения зрительных функций, вплоть до слепоты [9, 13].

Согласно современным представлениям ключевую роль в развитии РН играет дисбаланс регулирующих ангиогенез факторов, возникающий вследствие того, что васкуляризация сетчатки при преждевременном рождении ребенка происходит во внеутробных «экстремальных» условиях. Наиболее хорошо изучена роль фактора роста эндотелия сосудов и инсулиноподобного фактора роста-1 в развитии патологической вазопротрофии при РН [7]. Также активно изучается участие индуцированного гипоксией фактора-1, эритропоэтина, фактора пигментного эпителия, оксида азота, аденозина, апелина, β -адренергических рецепторов и других биологически активных молекул в этиопатогенезе этого заболевания [8, 12].

Цель исследования: определение частоты РН у детей, потребовавших проведения реанимационных мероприятий сразу после рождения, а также оценка влияния некоторых факторов риска в условиях использования современных перинатальных технологий респираторной поддержки и дальнейшего выхаживания недоношенного ребенка в Амурской области.

Материал и методы

В 2014–2016 гг. на базе неонатологического отделения Амурского областного перинатального центра и отделения патологии новорожденных Амурской областной детской клинической больницы было обследовано 576 детей, отнесенных неонатологами к группе высокого риска РН: гестационный возраст (ГВ) при рождении менее 34 недель и/или вес 2250 г и менее. Дети родились на сроке беременности от 25 до 34 недель (средний ГВ – 31,5 недели), с массой тела от 525 до 2472 г (средняя масса – 1629,6 г). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й

минутах жизни составила в среднем 5,65 и 7,13 балла, соответственно.

Для уточнения влияния наиболее значимых факторов риска были рассмотрены две сопоставимые группы детей с ГВ до 32 недель:

1-я группа – 102 ребенка с РН (средний ГВ при рождении 28,3 недели, средний вес – 1061 г).

2-я группа – 125 детей без РН (средний ГВ при рождении 29,6 недели, средний вес – 1363 г).

Все дети с первых минут жизни нуждались в проведении первичных реанимационных мероприятий. После завершения первичной реанимации в родильном зале они переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, где проводилась стандартная интенсивная терапия, включавшая введение сурфактанта, инвазивную и/или неинвазивную искусственную вентиляцию легких, СРАР (continuous positive airways pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) и др. При этом расширялись показания к менее травматичной, неинвазивной вентиляции легких, кроме того, концентрация кислорода, используемого при респираторной терапии, не превышала в большинстве случаев 40–45 %, и в течение первой недели жизни (у большинства детей — в течение первых суток) его концентрацию снижали до 25–21 %.

Из отделения реанимации недоношенные дети переводились на 2-й этап выхаживания – в отделение патологии новорожденных (в возрасте 1–5-й недели жизни). Первый осмотр офтальмологом проводился в возрасте трех недель. Последующее офтальмологическое наблюдение осуществлялось в динамике (первый раз в 3–14 дней в зависимости от наличия и тяжести РН) до 37–57 недель постконцептуального возраста. Офтальмологическое обследование выполняли преимущественно на широкопольной ретинальной педиатрической камере (RetCam Suttle), а также делали биомикроскопию и прямую и обратную офтальмоскопию с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа.

Результаты исследования

РН, как сказано выше, была диагностирована у 102 детей, что составило 17,8 % от всех обследованных представителей группы риска. У детей с ГВ 32 недели и более и весом при рождении более 2000 г РН не регистрировалась. В зависимости от ГВ при рождении частота РН распределялась следующим образом: среди детей, родившихся до 28-й недели беременности – 77,4 %, до 30-й недели — в 48,5 %, до 32-й недели – в 31,2 %. В зависимости от веса при рождении частота РН составила: до 1000 г – 55,8 %, до 1250 г – 52,7 %, до 1500 г – 40,3 %, до 1750 г – 30,9 %, до 2000 г – 24,1 %.

У 60 детей (120 глаз) диагностирована 1-я стадия РН, у 15 детей (30 глаз) – 2-я стадия без «плюс-болезни», которые не требовали лазерокоагуляции и регрессировали спонтанно. У 11 детей (22 глаза) со 2-й стадией РН диагностирована «плюс-болезнь», которая

прогрессировала до пороговой стадии и потребовала лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки. В результате проведенного лечения во всех случаях произошел регресс РН.

У 20 детей (10%) на обоих глазах РН достигла 3-й стадии, у одного ребенка – 4-й стадии, и еще у одного ребенка на одном глазу – 4-й, а на втором – 5-й стадии. Задняя агрессивная форма заболевания диагностирована в 4 случаях. Всем детям с РН 3-й стадии и выше потребовалась лазерная коагуляция.

При сравнении двух групп детей со сроком гестации при рождении до 32 недель, развивших с РН и без нее, были получены следующие результаты. Все дети родились в среднетяжелой асфиксии, оценка по шкале Апгар достоверно не различалась и составила на 1-й минуте 4,5 и 5,0 балла, на 5-й минуте – 6,2 и 6,6 балла в 1-й и 2-й группах, соответственно. Детям 1-й группы искусственная вентиляция легких проводилась в 77,8%, тогда как детям без РН – только в 44,8% наблюдений. Средняя ее продолжительность составила 238,1 часа для детей с РН и 31,2 часа – для детей без РН. Средняя продолжительность СРАР в 1-й группе была 176 часов, во 2-й группе – 81,3 часа. Общая длительность респираторной поддержки составила в среднем в 1-й группе 1326,5 часа и во 2-й группе – 105,9 часа. Апноэ зарегистрировано у 76,9% детей 1-й и у 11,1% детей 2-й группы. Потребность в переливании эритроцитарной массы составила 71,1% среди детей с РН и 15,4% – среди детей 2-й группы. Дети, у которых развилась РН, находились в отделении реанимации и интенсивной терапии в среднем 38,6 суток, тогда как дети без РН были переведены на второй этап выхаживания в среднем на 15,7 суток жизни.

Обсуждения полученных данных

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что изменение подходов к респираторной терапии сопровождается снижением как общего количества случаев РН, так и частоты тяжелых случаев заболевания. Вместе с тем, частые переливания крови остаются факторами, неблагоприятно влияющими на частоту и течение ретинопатии.

Выводы

1. Частота РН в Амурской области составляет 17,8% от общего количества детей, рожденных до 34 недель ГВ и массой тела при рождении менее 2000 г.
2. Наиболее значимым интранатальным фактором риска ретинопатии у глубоко недоношенных детей можно считать тяжелую асфиксию в родах. Снижение первой оценки по шкале Апгар до 4 баллов и менее у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела не только повышает частоту развития тяжелых форм перинатального поражения центральной нервной системы, но и ассоциируется с РН.
3. Ограниченное применение инвазивной искусственной вентиляции легких, уровень концентрации

используемого дополнительного кислорода не выше 40–45%, понижение его до 25–21% в течение первой недели жизни способствует уменьшению частоты «плюс-болезни», а также снижению частоты (2014–2015 гг.), затем – отсутствию (2016 г.) задней агрессивной формы РН.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Асташева И.Б., Кан И.Г., Аксенова И.И. [и др.]. Роль гемотрансфузий в развитии и течении ретинопатии недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. 2010. № 3. С. 13–15.
Astasheva I.B., Kan I.G., Aksenova I.I. [et al.]. The role of blood transfusions in the development and course of retinopathy of prematurity // Russian Pediatric Ophthalmology. 2010. No. 3. P. 13–15.
2. Сайдашева Э.И., Фомина Н.В. Ретинопатия недоношенных у детей с ЭНМТ в Санкт-Петербурге // Ретинопатия недоношенных – 2011: мат. всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 2011. С. 12–14.
Saidasheva E.I., Fomina N.V. Retinopathy of prematurity in children with ENMT in St. Petersburg // Retinopathy of Prematurity 2011: materials all-Russian Scientific Conf. Moscow, 2011. P. 12–14.
3. Сидоренко Е.И., Асташева И.Б., Аксенова И.И. [и др.]. Анализ частоты ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах г. Москвы // Российская педиатрическая офтальмология. 2009. № 4. С. 8–11.
Sidorenko E.I., Astasheva I.B., Aksenova I.I. [et al.]. Analysis of the frequency of retinopathy of prematurity in perinatal centers of Moscow // Russian Pediatric Ophthalmology. 2009. No. 4. P. 8–11.
4. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза как фактор риска развития ретинопатии недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. 2007. № 4. С. 7–9.
Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V. Biochemical autoregulation of the eye vessels as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity // Russian Pediatric Ophthalmology. 2007. No. 4. P. 7–9.
5. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Рекомендации по организации раннего выявления и профилактического лечения активной ретинопатии недоношенных // Российский офтальмологический журнал. 2008. № 3. С. 43–47.
Katargina L.A., Kogoleva L.V. Recommendations for the organization of early detection and prophylactic treatment of active retinopathy of prematurity // Russian Ophthalmological Journal. 2008. No. 3. P. 43–47.
6. Федоров А.А. Пренатальное развитие сосудов сетчатой оболочки глаза человека // Вестник офтальмологии. 2003. № 4. С. 59–63.
Fedorov A.A. Prenatal development of the vessels of the reticular membrane of the human eye // Vestnik Oftalmologii. 2003. No. 4. P. 59–63.
7. Alon T, Hemo I, Itin A. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity // Nat. Med. 1995. Vol. 1. P. 1024–1028.
8. Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis / ed. S.C. Sorli // Oncogene. 2007. Vol. 26. P. 7692–7699.
9. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. The XX Francis I. Proctor Lecture // Am. J. Ophthalmol. 1966. Vol. 62, No. 3. P. 412–435.
10. Ashton N., Ward B., Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia // Br. J. Ophthalmol. 1954. Vol. 38. P. 397–432.

11. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestation age under 33 weeks / ed. A. Uchida // J. Ophthalmol. 2014. P. 187929.
12. Carlini R.G., Reyes A., Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis in vitro // Kidney Int. 1995. Vol. 47, No. 3. P. 740–745.
13. Chen J., Stahl A., Hellstorm A., Smith L.E. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment // Curr. Opin. Pediatr. 2011. Vol. 23, No. 2. P. 173–178.

Поступила в редакцию 10.01.2018.

RISK FACTORS FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY AT DIFFERENT STAGES OF GESTATION

V.N. Krasnogorskaya, A.N. Gusev, A.S. Syromukova
Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveschensk
675013 Russian Federation)

Objective: Study objective is to determine the prevalence of retinopathy of prematurity that required a neonatal resuscitation, and is to assess the impact of some risk factors with the use of modern perinatal technologies of breathing support and further developmental care in Amur Region.

Methods: We examined two matched infants groups with a gestational age at birth 34 weeks and/or body weight 2,250 gr or less:

102 infants with retinopathy of prematurity (1st group) and 125 infants without retinopathy of prematurity (2nd group).

Results: Depending on the gestational age the prevalence of retinopathy of prematurity distributed as follows: among infants born until the 28th week of pregnancy – 77.4%, until the 30th week – 48.5%, until 32nd week – 31.2%. Depending on body weight at birth the prevalence of retinopathy of prematurity was: less than 1,000 gr – 55.8%, less than 1,250 gr – 52.7%, less than 1,500 gr – 40.3%, less than 1,750 gr – 30.9%, less than 2,000 gr – 24.1%.

Conclusions: The prevalence of retinopathy of prematurity is 17.8% of the total number of infants born until the 34 weeks of gestational age and body weight at birth less than 2,000 gr in Amur Region. Birth asphyxia can be considered to be the most significant intranatal risk factor for retinopathy of prematurity. Reduction of the first rate according to Apgar scale up to 4 scores and less in infants with very low and extremely low body weight does not only increase the frequency of development of severe perinatal injury of the central nervous system but also is associated with retinopathy of prematurity.

Keywords: retinopathy of prematurity, gestational age, oxygen concentration, artificial lung ventilation

Pacific Medical Journal, 2019, No. 2, p. 11–14.

© Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Нерус И.А., Морозова О.В., 2019

УДК 617.736–085.216.84–071.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.14–18

Удовлетворенность лечением пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, получающих антиангиогенную терапию

Е.В. Бобыкин, С.А. Коротких, И.А. Нерус, О.В. Морозова

Уральский государственный медицинский университет (620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3)

Цель: клиническая апробация оригинального офтальмологического опросника для оценки удовлетворенности лечением (УЛ) пациентов, получающих антиангиогенную терапию по поводу неоваскулярных заболеваний макулы. **Материал и методы.** Исследуемая группа состояла из 38 человек (29 женщин, 9 мужчин) в возрасте от 51 до 93 лет с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, получавших антиангиогенную терапию (ранибизумаб, афлиберцепт). Пациенты были разделены на подгруппы с высоким (n=20) и низким (n=18) уровнями комплаенса. Проводилось однократное анкетирование с использованием опросника, включающего стандартный валидизированный опросник удовлетворенности лечением при заболеваниях макулы (MacTSQ) и составленные авторами вопросы, оценивающие аспекты антиангиогенной терапии. **Результаты.** Была установлена достоверная прямая связь между УЛ и высоким уровнем комплаенса, а также большая готовность пациентов с высоким уровнем приверженности лечению к возобновлению терапии и их меньшая зависимость от посторонней помощи. Среднее время анкетирования составило 7 мин. Несмотря на пожилой возраст пациенты не испытывали трудностей с пониманием вопросов и ответами на них. **Заключение.** Разработан способ определения уровня УЛ пациентов с патологией макулы, получающих антиангиогенную терапию, основанный на количественной оценке ответов на вопросы анкеты. Анализ результатов опроса может способствовать повышению эффективности терапии за счет индивидуализации схем применения препаратов.

Ключевые слова: интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, качество жизни, удовлетворенность лечением, анкетирование

Известно, что заболевания и повреждения макулы, ведущие к снижению ее функций, по своему влиянию на качество жизни (КЖ) сопоставимы с тяжелыми хроническими системными заболеваниями и состояниями, такими, например, как хроническая обструктивная болезнь легких, синдром приобретенного иммунодефицита и трансплантация костного мозга [11]. Это связано с тем, что зрительный анализатор – важнейший из органов чувств, обеспечивающих информацию

об окружающем мире, а макулярная область глазного яблока представляет собой наиболее сложно устроенный отдел рецепторной части органа зрения. Потеря зрения приводит к значительным отрицательным последствиям в отношении способности выполнять повседневные действия и создает зависимость пациента от окружающих.

Удовлетворенность пациента лечением (УЛ; англ.: treatment satisfaction) рассматривают как немаловажный аспект, связанный с КЖ [3]. УЛ определяют как соотношение ожиданий и результата фактически