

На правах рукописи

ФАЙЗУЛЛИНА АЛИЯ САЛАВАТОВНА

**РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ДИАГНОСТИКА
И ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Диссертационная работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»

Научный руководитель:

член-корреспондент АН РБ,
доктор медицинских наук, профессор

Бикбов Мухаррам Мухтарамович

Официальные оппоненты:

Коголева Людмила Викторовна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

Шеремет Наталия Леонидовна – доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ведущий научный сотрудник отдела клинических исследований в офтальмологии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «12» февраля 2018 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

Ретинопатия недоношенных (РН) является тяжелым вазопролиферативным витреоретинальным заболеванием глаз недоношенных детей, последствия которого в ряде случаев приводят к серьезным нарушениям зрения или к его полной потере с инвалидизацией ребенка с детства [Сидоренко Е.И., 2012; Нероев В.В., 2014; Сайдашева Э.И., 2014; Катаргина Л.А., 2015; Gilbert С., 2010; Moshfeghi D.M., 2009; Kandasamy Y., 2016].

По данным разных авторов, частота встречаемости РН в группе риска составляет от 6,3 до 47,4% [Кулакова М.В., 2007; Катаргина Л.А., 2009; Сайдашева Э.И. и др., 2012], а развитие тяжелых исходов происходит в 11,0-22,7% случаев [Давлетшина А.Г., 2010; Коголева Л.В., 2014]. В Республике Башкортостан (РБ), по данным статистики, частота преждевременных родов с 2012 по 2015 годы существенно не изменилась, составляя в среднем 6,2%. В то же время, отмечается рост числа выживших глубоконедоношенных, соматически отягощенных младенцев с гестационным возрастом менее 28 недель и экстремально низкой массой тела (менее 1000 граммов) на момент рождения, у которых развиваются тяжёлые, прогрессирующие формы РН, трудно поддающиеся лечению (5,6% и 5,8%, соответственно). В связи с этим, изучение факторов риска и прогрессирования РН остается весьма актуальным, особенно применительно к региональным условиям выхаживания и особенностям контингента недоношенных младенцев в Республике Башкортостан.

Известно, что такие неонатальные факторы риска, как малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, сопутствующая соматическая патология, а также интенсивность и длительность оксигенотерапии во время выхаживания новорожденного, в первую очередь способствуют нарушению нормального васкулогенеза у недоношенных младенцев и развитию у них РН [Николаева Г.В., 2010; Giapros V., 2011; Weintraub Z., 2011].

Кроме того, в риске развития РН важное значение имеет дисбаланс в различных звеньях системы оксидантов и антиоксидантов, т.е. наличие

окислительного стресса у недоношенных младенцев [Амханицкая Л.И., 2016; Осипова Н.А., 2016; Lee J.W. et al., 2011; Giusti B., 2012]. Так, при РН установлено повышение уровней тканеспецифических антител класса IgG и IgM к S-антигену сетчатки в сыворотке крови [Катаргина Л.А., 2003], развитие дисбаланса в системе показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной активности [Скрипец П.П., 2003], снижение содержания супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [Garg U. et al., 2012]. В антиоксидантной защите организма участвует также пероксидазная система, в частности, фермент пероксидаза, поступающий во внеклеточное пространство при фагоцитозе и повреждении клеток [Терехина Н.А., 1990]. Одним из параметров, позволяющих оценить состояние пероксидазной системы, является определение в крови значений внеклеточной пероксидазной активности (ВПА). Данных об участии ВПА крови в развитии РН в доступной научной литературе нами не обнаружено.

Изучение динамики калибра сосудов сетчатки и толщины макулы в активной фазе РН позиционируется в последние годы в качестве информативных показателей активности процесса в сетчатке [Трифаненкова И.Г., 2008; Терещенко А.В., 2014; Исаев С.В., 2017; Kwon J. et al, 2012]. В то же время недостаточное внимание уделяется толщине сетчатки в парамакулярной зоне, что предполагает проведение исследования в этой области.

На современном этапе основным методом лечения прогрессирующей РН является проведение в пороговой стадии заболевания лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) с захватом не менее 70% её аваскулярной зоны [Коголева Л.В., 2010; Катаргина Л.А., 2011; Фомина Н.В., 2013; Асташева И.Б., 2014; Терещенко А.В., 2014; Kieselbach G., 2006; Liu L., 2009]. Однако обширная, сливная ЛКС приводит к нежелательным функциональным результатам в рубцовой фазе заболевания вследствие формирования функционально неактивных зон на её периферии, и способствует развитию аномалий рефракции [Мамакаева И.Р., 2011; Белова М.В., 2016; Коголева Л.В., 2016;

Quinn G., 2011]. В связи с этим разработка более щадящих способов ЛКС при РН остается актуальной.

Вышеизложенные обстоятельства определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы: оптимизация диагностики и лазерного лечения ретинопатии недоношенных в Республике Башкортостан.

Задачи исследования

1. Провести проспективный анализ распространённости, заболеваемости ретинопатии недоношенных в Республике Башкортостан, оценить частоту её различных клинических форм и стадий, результатов лазерного лечения по обращаемости в детское консультативно-поликлиническое отделение ГБУ «Уф НИИ глазных болезней АН РБ» за 2012-2015 годы и создать автоматизированную систему регистрации пациентов с данным заболеванием.
2. Выделить наиболее значимые факторы риска развития ретинопатии недоношенных применительно к условиям выхаживания в Республике Башкортостан.
3. Определить прогностическое значение одного из маркёров антиоксидантной защиты организма - внеклеточной пероксидазной активности сыворотки крови в развитии и комплексной системе диагностики ретинопатии недоношенных.
4. Изучить показатели толщины парамакулярной зоны сетчатки и калибра перипапиллярных сосудов при различных стадиях и формах ретинопатии недоношенных, оценить значение этих показателей в диагностике и прогнозировании течения заболевания.
5. Разработать оптимизированный способ проведения лазерной коагуляции сетчатки у детей с активной классической ретинопатией недоношенных и оценить его клиничко-функциональные результаты в ранние послеоперационные и отдалённые сроки наблюдения.

Научная новизна

На большом клиническом материале изучена динамика показателей заболеваемости и распространённости РН в РБ за период наблюдения с 2012 по 2015 годы и получены данные о частоте развития различных клинических форм, стадий и сопутствующей соматической патологии, результатах лазерного лечения детей с данной патологией.

Выявлены наиболее значимые факторы риска развития ретинопатии недоношенных на основании изучения сопутствующей соматической патологии ребенка в перинатальном периоде. Разработана и внедрена компьютерная программа для оптимизации статистических данных клинических обследований и результатов лечения детей с РН (Свид. РФ о гос. рег. программы для ЭВМ №2016615860 от 01.06.2016 г.).

Впервые с прогностической целью предложено исследовать внеклеточную пероксидазную активность сыворотки крови на 3-4 неделе жизни недоношенного новорожденного (Патент РФ №2618395 от 03.05.2017 г.). Доказано, что у 80% детей с прогрессирующей пороговой стадией РН обнаруживаются пониженные значения ВПА сыворотки крови (менее 1887,1 у.е.) и патология органов дыхания (респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, асфиксия), что является информативным диагностическим критерием.

Установлено, что динамическое исследование толщины парамакулярной зоны сетчатки и калибра перипапиллярных сосудов с 3-4-х недель жизни новорожденного является дополнительным объективным методом ранней диагностики и выявления прогрессирования заболевания, а также позволяет дифференцировать классическую форму от задней агрессивной РН (ЗАРН).

Разработан оптимизированный способ лазерной коагуляции сетчатки у детей с активной классической РН, основанный на нанесении коагулятов излучением длины волны 577 нм на аваскулярную сетчатку в зоне локализации патологической пролиферации при пороговой стадии и дополнительной коагуляции васкуляризированной части - при постпороговой (Патент РФ на

изобретение № 2552301 от 29.04.2015 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Использование полученных сведений о распространённости, заболеваемости, частоте и факторах риска развития РН в РБ позволит сформировать группу риска новорожденных нуждающихся в скрининге и мониторинге, для оказания при необходимости своевременной специализированной помощи.

Внедренная в клиническую практику «Автоматизированная система учета пациентов с ретинопатией недоношенных» улучшает качество сбора и обработки первичной учетной документации детей с РН.

Определение пониженных показателей ВПА сыворотки крови у 3-4 недельных новорожденных из группы риска позволяет прогнозировать развитие РН, а выявление патологии органов дыхания (респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, асфиксия) является основным фактором прогрессирования заболевания до III пороговой стадии, требующей проведения коррекции тактики ведения пациентов с данной патологией.

Увеличение показателей калибра *a.temporalis* и *v.temporalis*, по сравнению с *a.nasalis* и *v.nasalis*, с одновременным увеличением калибра одноименных артерий и вен в верхне-височной, верхне-носовой и нижне-носовой ветвях сетчатки является объективным подтверждением диагноза классической формы ретинопатии недоношенных. Для задней агрессивной формы РН наиболее характерно увеличение калибра *v.temporalis* сравнительно с *v.nasalis*, а также толщины сетчатки в парамакулярной зоне.

Разработанный нами оптимизированный способ ЛКС с учётом распространённости и локализации экстраретинальной пролиферации является эффективным и позволяет получить в рубцовой фазе РН лучшие результаты рефракции.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертации явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного

открытого сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Изучены показатели распространённости и заболеваемости РН в РБ за период наблюдения с 2012 по 2015 годы. Установлена частота различных клинических форм, стадий и результатов лазерного лечения РН.
2. Выявленные факторы риска развития и прогрессирования РН могут быть использованы для определения группы риска недоношенных младенцев, нуждающихся в скрининге, мониторинге и коррекции тактики лечения. Разработанная и внедренная в медицинские учреждения РБ «Автоматизированная система учета пациентов с ретинопатией недоношенных» позволяет проводить анализ данных клинических обследований и результатов лечения младенцев с этой патологией для последующего осуществления мониторинга.
3. Определение пониженного показателя антиоксидантной защиты - ВПА сыворотки крови на 3-4 неделе жизни недоношенного новорожденного является прогностическим критерием развития РН, при этом выявление патологии органов дыхания повышает риск развития её пороговой стадии.
4. Исследование толщины парамакулярной зоны сетчатки и калибра перипапиллярных сосудов с 3-4-х недель жизни недоношенного новорожденного является дополнительным объективным методом ранней диагностики и выявления прогрессирования РН, а также позволяет дифференцировать классическую форму заболевания от задней агрессивной.
5. Разработанный нами оптимизированный подход к проведению ЛКС у детей с активной классической РН с учётом распространённости и локализации экстраретинальной пролиферации позволяет получить эффективные результаты лечения в 85,7% случаев, а в отдаленном периоде позволяет снизить частоту аномалий рефракций. На основе проведенных исследований нами разработан алгоритм обследования и лечения младенцев с РН.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных объективных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических и инструментальных исследований.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2013); юбилейной научно-практической конференции с международным участием «50 лет на страже зрения детей» (Москва, 2013); IX Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии - 2014» (Москва, 2014); научно-практических конференциях по офтальмологии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2014, 2015, 2016, 2017); 3-м Всемирном конгрессе по детской офтальмологии и страбизму (Барселона, 2015); научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы» (Уфа, 2017), XIV Юбилейной Всероссийской научной конференции с международным участием «Федоровские чтения – 2017» (Москва, 2017). Диссертация апробирована на заседании Ученого совета ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ» (протокол №4 от 29.09.2016 года).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора заключается в обследовании детей из группы риска и в диагностике РН, разработке алгоритма исследований, реализации основных его этапов, систематизации, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в клиническую практику детских офтальмологов ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ», ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, клинического

родильного дома № 4 г. Уфы. Основные положения и выводы диссертационной работы включены в программу обучения на курсах повышения квалификации для офтальмологов на базе научно-образовательного отдела ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 21 печатная работа, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Издано пособие для врачей «Диагностика и лечение детей с ретинопатией недоношенных». Получены 2 патента РФ на изобретения, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 25 таблиц и 25 рисунков. Список литературы включает 167 источников (72 отечественных и 95 иностранных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клинические исследования проведены на базе детского консультативно-поликлинического отделения и детского микрохирургического отделения ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ». Иммунологический этап работы выполнен в клинко-диагностической лаборатории Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова.

Анализ распространённости и заболеваемости РН в РБ проведен по данным обращаемости в Уф НИИ ГБ за 2012-2015 годы. Для изучения частоты различных клинических форм и стадий РН было обследовано 3596 недоношенных младенцев, гестационный возраст которых составил 24-37 недель (в среднем $29,8 \pm 2,3$), масса тела при рождении 480-2500 граммов (в среднем $1405,3 \pm 395,9$). 95 недоношенных младенцев без клинических признаков РН

составили контрольную группу. Срок наблюдения детей исследуемых групп составил в среднем $12,0 \pm 0,5$ месяцев. Частоту сопутствующей соматической патологии у недоношенных детей и их матерей изучали на основе подробного сбора анамнеза и медицинской документации. Офтальмоскопическое обследование включало: осмотр глазного дна методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии (Heine, Германия) с использованием линз различной диоптрийности (+14, +20, +28 дптр) и ретинальной педиатрической камеры «Retcam 3» (Clarity Medical Systems, США) в условиях мидриаза.

Исследование парамакулярной зоны сетчатки проводилось у 82 недоношенных младенцев (162 глаза) путем ручного режима измерения его толщины на расстоянии 1500-1800 мкм от границы фовеолы с темпоральной стороны с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме Macula Multi Cross (RetinaScan – 3000 фирмы NIDEK).

Измерение калибра сосудов сетчатки осуществляли с фотоснимков глазного дна, полученных с помощью «Retcam 3». Обработку данных снимков проводили с помощью компьютерной программы «Диагностическое программное обеспечение патологии глазного дна», разработанной сотрудниками Уф НИИ ГБ (свид. РФ о гос. рег. программы для ЭВМ №2012612047 от 2012 г.). При этом калибр сосудов сетчатки перипапиллярных ветвей носовых и височных аркад измеряли в 3 мм от диска зрительного нерва (ДЗН). Расчет производили по формуле: $R = ДЗН \cdot X$, где R – калибр исследуемого сосуда, ДЗН – размер диска зрительного нерва в мкм, X – пропорциональная величина, определяющая исследуемый критерий в условных единицах.

Исследование ВПА сыворотки крови проведено методом спектрофотометрии (Л.Ф. Азнабаева, 2002) у 93 недоношенных младенцев в возрасте 3-4 недель жизни.

Лазеркоагуляцию сетчатки проводили 75 младенцам (143 глаз) с пороговыми и постпороговыми стадиями активной классической РН в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 37-42 недели. Критериями включения пациентов в группы для проведения ЛКС служили стадия III с

распространением экстраретинальной пролиферации на 5 последовательных прилегающих по окружности часовых меридианов во II и III зоне глазного дна и постпороговая (IVa) - с локальной отслойкой сетчатки на периферии с протяженностью 2-3 часовых меридиана в месте гребня экстраретинальной пролиферации. У младенцев 1 группы (28 младенцев, 56 глаз - с пороговой и 7 (14 глаз) - с постпороговой стадиями) для проведения ЛКС по разработанному нами способу, использовали фотокоагулятор MC-500 («NIDEK») с излучением лазера 577 нм, щелевую лампу и роговичную контактную трёхзеркальную линзу с пятном контакта 13 мм (Ocular instruments). Предложенный способ основан на проведении ЛКС аваскулярной сетчатки матричными паттернами длиной волны излучения 577 нм в зоне локализации патологической пролиферации при пороговой стадии, а при постпороговой стадии – с дополнительным коагулированием васкуляризированной ее части, отступая 1-1,5 диаметра ДЗН от места отслоения сетчатки (Патент РФ №2552301 от 29.04.2015 г.). Пациентам 2 группы (36 младенцев, 66 глаз – с пороговой и 4 (7 глаз) – с постпороговой стадиями) проводилась лазеркоагуляция сетчатки не менее 70% аваскулярной зоны с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа и асферической линзы 28 диоптрий лазером Supra (фирмы Quantel Medical), длина лазерного излучения которого составляла 810 нм.

Отдаленные результаты ЛКС в рубцовой фазе РН изучены у 75 детей (143 глаза) в возрасте 12 и 24 месяцев. Исследование включало офтальмоскопию глазного дна и кераторефрактометрию (Auto Ref/Keratometer HRK 7000A, «Huvitz»).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ распространённости, заболеваемости и частоты различных клинических форм, стадий ретинопатии недоношенных, факторов риска развития и причин, оказавших влияние на результаты лазерного лечения

Средний показатель распространённости РН в РБ по данным обращаемости за 2012-2015 годы составил 217,7 на 10 000 новорожденных, заболеваемости – 51,2. При этом отмечена тенденция ежегодного роста данных

показателей: распространенность РН возросла с 195,3 до 246,5, а заболеваемость - с 48,1 до 52,3 на 10 000 новорожденных.

При первичном осмотре 3596 недоношенных младенцев признаки активной фазы РН были выявлены у 1218 младенцев (2429 глаз), что составило 33,8% от общего числа обследованных детей из группы риска. При этом ПКВ в исследуемой группе детей имел большой разброс значений (от 33 до 47 недель). Классическая форма РН установлена в 97,1% (у 1183 из 1218) случаев, задняя агрессивная – в 2,9% (у 35 из 1218). Большинство детей (83,9%) с классической РН (972 младенца, 1978 глаз) имели I (55,2%), II (28,7%) стадии заболевания. Клинические признаки РН III стадии были обнаружены у 13,6% младенцев (166 детей, 322 глаза). Четвертая стадия (IV) РН при первичном обращении была диагностирована в 1,4% случаев (у 30 младенцев, на 34 глазах), пятая (V) - в 1,1% (у 15 детей, на 25 глазах). Прогрессирование классической РН установлено в 15,8% (у 184 из 1168 младенцев) случаев.

Анализ факторов риска развития РН, показал, что у 17,9% детей наблюдалась бронхолегочная дисплазия, которая во всех случаях сопровождалась развитием РН ($p < 0,05$). Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы наблюдалось у половины обследуемых детей (52,4%), а перивентрикулярная лейкомаляция, являющаяся её осложнением, только у детей с РН (10,5%, $p < 0,05$). Риск развития РН был выше также у детей, имеющих заболевания органов брюшной полости (19,4%, $p < 0,05$).

Анализ эффективности ЛКС у детей с РН при первичном обращении в Уф НИИ ГБ, показал, что на 27 глазах (у 19 младенцев из 65) в 17,2% случаев лечение оказалось неэффективным. Установлено, что дети данной группы имели экстремально низкую массу тела при рождении (38,1%, $p < 0,05$), гестационный возраст - 24-28 недель (40,0%, $p < 0,05$), сопутствующую соматическую патологию (внутрижелудочковые кровоизлияния головного мозга в 26,3%, $p < 0,05$).

Разработка программы для ЭВМ «Автоматизированная система учета пациентов с ретинопатией недоношенных»

Разработанная нами программа для ЭВМ «Автоматизированная система учета пациентов с ретинопатией недоношенных» предназначена для сбора первичной информации о пациентах и ведения медицинской документации в динамике заболевания (Свид. РФ о гос. рег. программы для ЭВМ №2016615860 от 01.06.2016 г.). Она состоит из 4 частей, в которых можно отразить общие сведения. Часть «Пациенты» отражает общие сведения о ребенке, диагнозе, осложнениях, сопутствующих заболеваниях органа зрения и лечении. Часть «Справочники» позволяет редактировать имеющиеся записи и добавлять новые. Часть «Статистика по первичному осмотру» предназначена для автоматического подсчета числа пациентов (глаз) по установленному диагнозу при первичном обращении и количества проведенных ЛКС в зависимости от заданных параметров гестационного и постконцептуального возраста, массы тела при рождении и других критериев. В части «Статистика по регрессу» проводится автоматический подсчет количества пациентов (глаз) с регрессом РН также в зависимости от заданных параметров. Таким образом, разработанная программа для ЭВМ позволяет проводить анализ данных клинических обследований и результатов лечения детей с этой патологией.

Исследование внеклеточной пероксидазной активности сыворотки крови при ретинопатии недоношенных

Изучение одного из маркёров антиоксидантной защиты организма – ВПА сыворотки крови недоношенных новорожденных на 3-4 неделе жизни выявило большой разброс значений (от 223 до 2796 у.е.). У младенцев основной группы, у которых в дальнейшем отмечали развитие РН, значения ВПА составляли от 223 до 2593 у.е. ($1364,43 \pm 76,97$ у.е.). У детей контрольной группы (без РН) значения ВПА сыворотки крови составили 1466 - 2796 у.е. ($2108,76 \pm 73,89$ у.е.) (рис. 1).

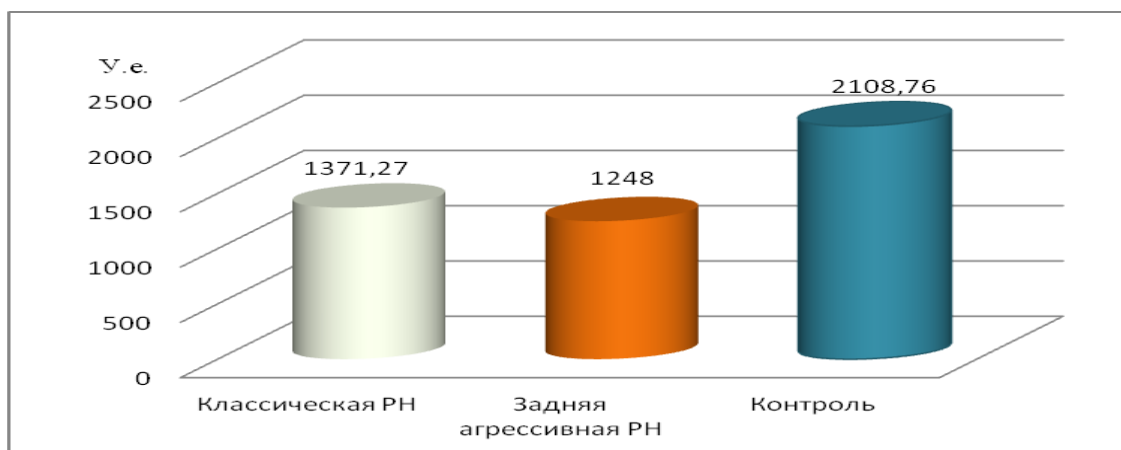


Рис. 1. Средний уровень внеклеточной пероксидазной активности крови при классической, задней агрессивной ретинопатии недоношенных и в контроле; * - различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$).

Для определения границ нормальных показателей использовали формулу: $M \pm 3m$. По результатам расчётов пределы допустимых значений ВПА составили от 1887,1 до 2330,4 у.е. Показатели меньше 1887,1 у.е. ($2108,76 - 3 \times 73,89 = 1887,1$) расценивались как низкие, выше 2330,4 у.е. ($2108,76 + 3 \times 73,89 = 2330,4$) – как высокие (с вероятностью 99%). В основной группе детей с РН низкие значения ВПА выявили в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе младенцев (76,4% против 23,8%, $p < 0,0006$).

На основе полученных данных нами был разработан способ прогнозирования развития активной РН, основанный на исследовании на 3-4 неделе жизни ВПА сыворотки крови новорожденных. При этом развитие РН прогнозируют при определении ВПА в сыворотке крови менее 1887,1 у.е. (Патент РФ № 2618395 от 03.05.2017 г.). Анализ результатов показал, что прогрессирование до пороговой III стадии заболевания у 80% данных пациентов наблюдается при наличии патологии органов дыхания (респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, асфиксия) и пониженных значений ВПА сыворотки крови, что подтверждается обнаружением обратной корреляционной связи ($R = -0,94$; $p < 0,05$).

Результаты оптической когерентной томографии сетчатки в парамакулярной зоне при активной ретинопатии недоношенных

Проведенные исследования выявили различия средних значений толщины сетчатки парамакулярной зоны в зависимости от стадий и формы РН (рис.2).

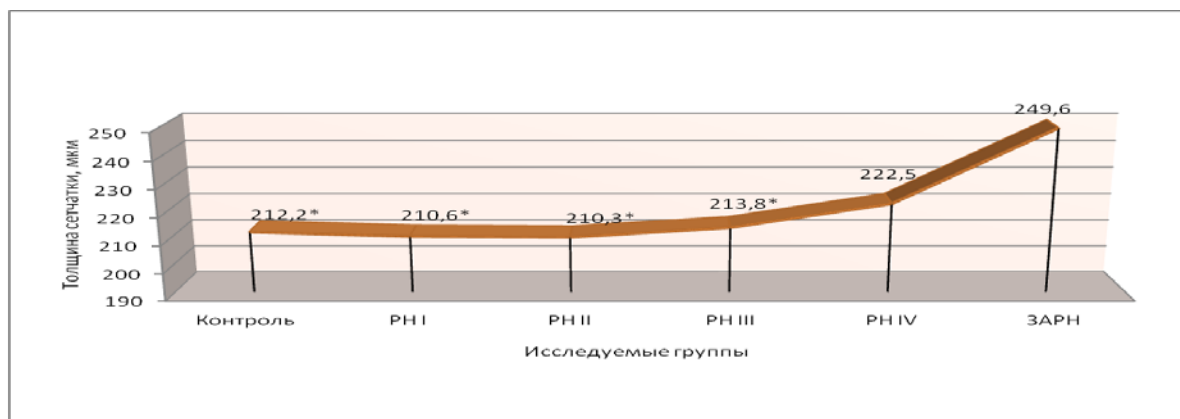


Рис. 2. Толщина сетчатки в парамакулярной области у детей с ретинопатией недоношенных, мкм

У детей с ЗАРН средний показатель толщины сетчатки был выше на 14,9%, сравнительно с его значением при классической РН и в группе контроля ($p < 0,05$). У младенцев с ЗАРН средний показатель толщины сетчатки сравнительно с I стадией классической формы был выше на 15,6%, II стадией – на 15,7%, III стадией – на 14,3% ($p < 0,05$). В ходе мониторингования пациентов повторное исследование сетчатки через 3-4 недели проводилось нами с целью объективного подтверждения стабилизации или прогрессирования патологического процесса (рис. 3).

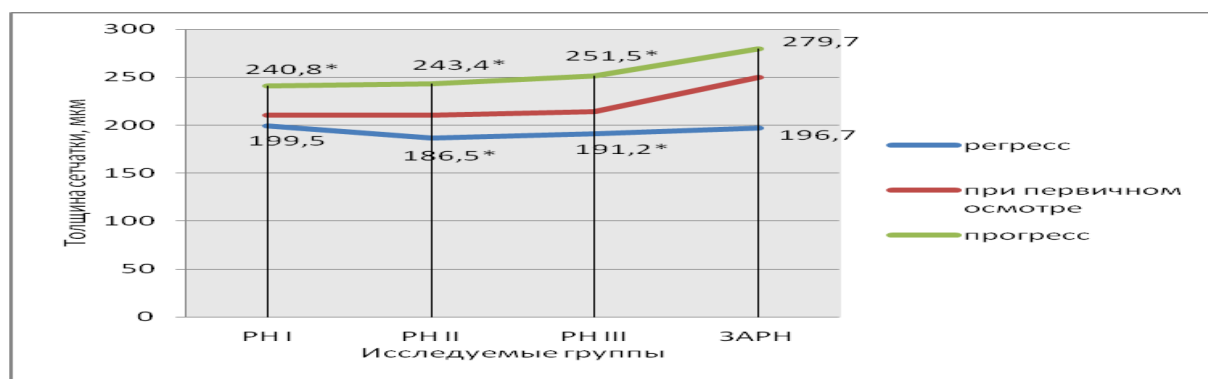


Рис. 3. Толщина сетчатки в парамакулярной области у детей с ретинопатией недоношенных в динамике заболевания, мкм

Так, у младенцев с I стадией РН, при стабилизации патологического процесса толщина сетчатки уменьшалась в среднем на 5,3%, при дальнейшем прогрессировании происходило ее увеличение на 17,2% ($p < 0,05$). В динамике наблюдения при II стадии было обнаружено уменьшение средних показателей толщины сетчатки на 11,3% ($p < 0,05$), что клинически отмечалось как регресс заболевания, напротив, увеличение на 23,4% - дальнейшее прогрессирование

процесса ($p < 0,05$). У детей с III стадией РН стабилизация патологического процесса (самопроизвольный регресс) сопровождалась уменьшением толщины сетчатки на 10,6% ($p < 0,05$), а нарастание экстраретинальной пролиферации вдоль вала – ее увеличением на 24,0% ($p < 0,05$).

Исследование калибра сосудов сетчатки при различных клинических проявлениях активной ретинопатии недоношенных

Исследование калибра сосудов сетчатки в активной фазе РН в 75,4% случаев установило наличие различий между сосудами височной и носовой зоны глазного дна. Так, при классической РН калибр a.temporalis ($78,5 \pm 28,9$ мкм) в среднем был на 13,5% больше калибра a.nasalis ($67,9 \pm 23,9$ мкм, $p < 0,05$), v.temporalis ($133,3 \pm 44,4$ мкм) по сравнению с v.nasalis ($113,8 \pm 45,5$ мкм, $p < 0,05$) – на 14,6%. При III стадии РН в целом в венозных сосудах сетчатки увеличение калибра, по сравнению с контрольной группой, происходило на 32,8% ($p < 0,05$) (рис.4).

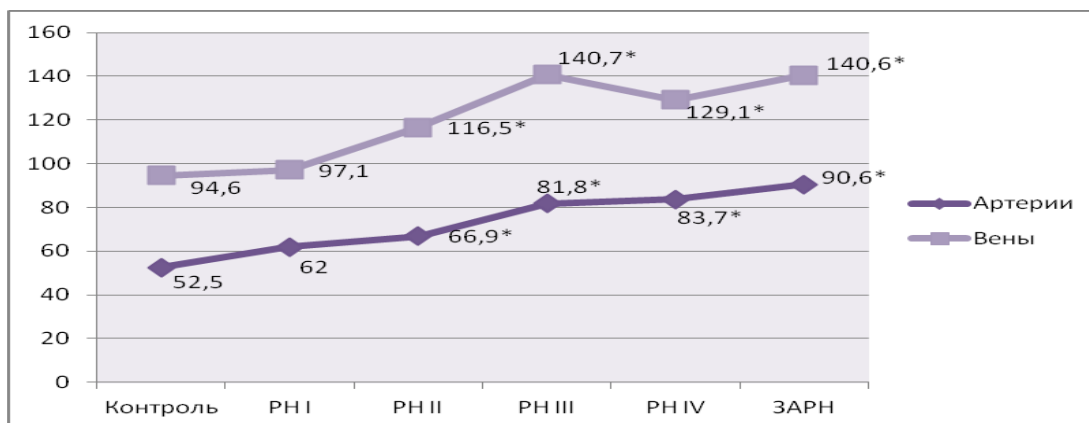


Рис. 4. Калибр сосудов сетчатки при ретинопатии недоношенных в зависимости от стадии и формы, мкм

В группе детей с ЗАРН обнаружены еще более выраженные различия: калибр v.temporalis ($156,8 \pm 61,8$ мкм) превышал значения v.nasalis ($124,3 \pm 49,9$ мкм, $p < 0,05$) на 20,7%. В целом при данной форме РН калибр артерий был больше контрольного на 42,1%, вен – на 32,7% ($p < 0,05$).

В таблице 1 приведены результаты исследования корреляционной зависимости между калибром артерий и вен глазного дна, обнаруженные нами при различных стадиях РН.

Таблица 1

Корреляционный анализ между калибром артерий и вен глазного дна у детей с ретинопатией недоношенных по коэффициенту Спирмена (R)

Стадии РН	ВВА-ВВВ	ВНА-ВНВ	НВА-НВВ	ННА-ННВ
I (n=8)	0,87 (p<0,006)	0,80 (p<0,01)	-	0,99 (p<0,001)
II (n=10)	0,93 (p<0,006)	0,74 (p<0,01)	0,68 (p<0,02)	0,91 (p<0,002)
III (n=13)	0,57 (p<0,04)	0,87 (p<0,0001)	-	-

Примечание: ВВА – верхне-височная артерия, ВНА – верхне-носовая артерия, НВА – нижне-височная артерия, ННА – нижне-носовая артерия; ВВВ – верхне-височная вена, ВНВ – верхне-носовая вена, НВВ – нижне-височная вена, ННВ – нижне-носовая вена; n – число глаз.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение калибра артерий при различных стадиях РН сопровождается и увеличением калибра вен, что соответствует клиническим проявлениям РН на глазном дне.

Результаты оптимизированного подхода к лазерной коагуляции сетчатки при активной ретинопатии недоношенных

В двух группах младенцев с пороговой III и постпороговой IVa стадиями в активной фазе РН проводилась лазеркоагуляция сетчатки. При этом эффективность ЛКС была установлена, как при стандартном (86,3%), так и предложенном нами оптимизированном локальном (85,7%) способе лечения РН. Однако наличие у предложенного нами подхода к лазеркоагуляции ряда преимуществ, в том числе основного из них – сохранение в функционально активном состоянии большей площади сетчатки, позволяет получить лучшие показатели рефракции в исходе заболевания.

Так, в рубцовой фазе РН в группах детей одно- и двухлетнего возраста, получивших локальное (в зоне патологического очага) лазерное лечение, сравнительно с детьми после стандартной ЛКС, миопия диагностировалась соответственно на 22,7% и 24,2% реже (47,1% против 69,8%, p<0,05, и 42,9% против 67,1%, p<0,05, соответственно).

Алгоритм ведения пациентов с ретинопатией недоношенных

На основе проведенных исследований нами разработан алгоритм обследования и лечения младенцев с РН (рис. 5), основной целью которого

являлось повышение эффективности лечения и предупреждение перехода начальных стадий в тяжёлые.

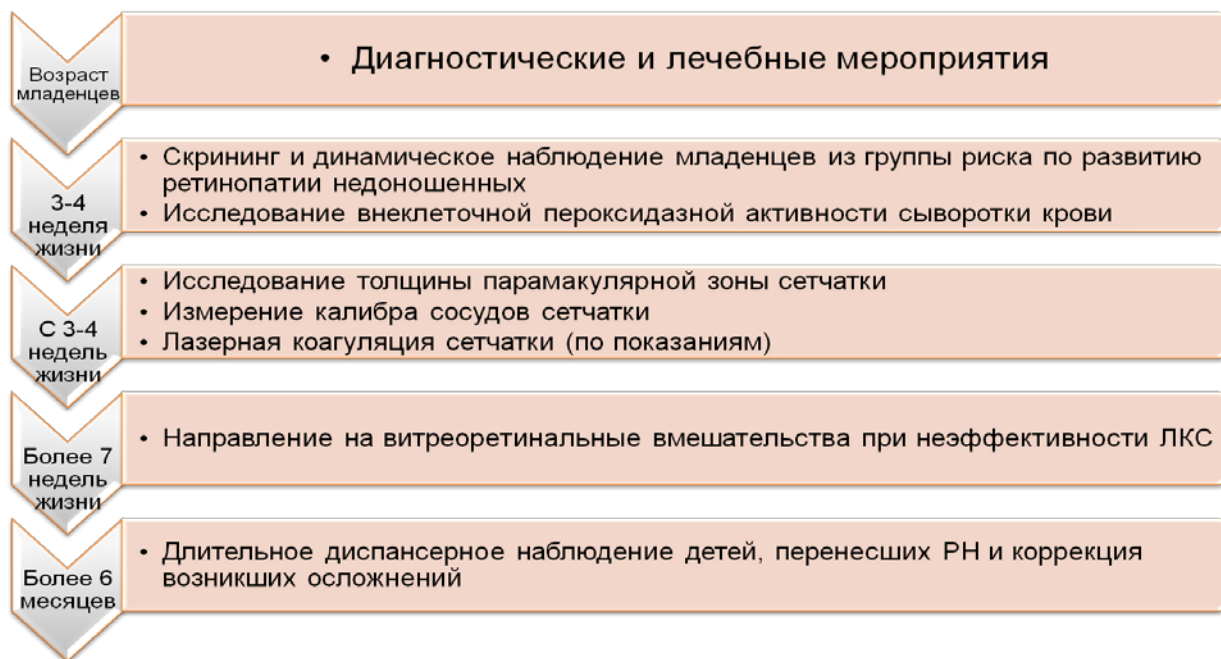


Рис. 5. Алгоритм ведения пациентов с ретинопатией недоношенных

Выводы

1. Установлено, что в среднем с 2012 по 2015 годы в Республике Башкортостан заболеваемость ретинопатии недоношенных по данным обращаемости составила 51,2, а распространённость – 217,7 на 10 000 новорожденных. Отмечен рост этих показателей за данный период наблюдения на 9,8% и 26,2%, соответственно. По данным обращаемости частота ретинопатии недоношенных была установлена в 33,8% случаев, при этом в большинстве случаев (97,1%) диагностирована классическая форма РН, задняя агрессивная - в 2,9%.
2. Установлено, что развитие ретинопатии недоношенных у детей из группы риска существенно чаще ($p < 0,05$) отмечается на фоне заболеваний органов брюшной полости (19,4%), бронхолегочной дисплазии (17,9%), перивентрикулярной лейкомаляции (10,5%). Благоприятные результаты лазерной коагуляции сетчатки реже наблюдается у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (38,1%), гестационным возрастом 28 и менее недель (40%) и наличием внутрижелудочковых кровоизлияний головного мозга (26,3%, $p < 0,05$), что свидетельствует о более тяжелом течении

данной патологии у исследуемых пациентов. На основании вышеприведенного анализа была разработана и внедрена в педиатрическую службу республики компьютерная автоматизированная система статистического учёта детей с ретинопатией недоношенных.

3. Прогностическим критерием развития ретинопатии недоношенных является определение в сыворотке крови недоношенного новорожденного на 3-4 неделе жизни одного из маркёров антиоксидантной защиты – внеклеточной пероксидазной активности менее 1887,1 у.е. Прогноз развития ретинопатии недоношенных подтвердился в отобранной группе в 76,4% случаев. Прогрессирование до III пороговой стадии заболевания наблюдалось при наличии патологии органов дыхания (респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, асфиксия) и пониженных значений внеклеточной пероксидазной активности сыворотки крови, что подтверждалось обнаружением обратной корреляционной связи ($R = -0,94$; $p < 0,05$).
4. Подтверждено, что развитие классической формы ретинопатии недоношенных в 75,4% случаев сопровождается увеличением калибра височных артерий и вен сетчатки, по сравнению с назальными их ветвями, на 13,5% и 14,6% соответственно, прогрессирование заболевания до III стадии – одноименных артерий и вен в верхне-височной, верхне-носовой и нижне-носовой ветвях сетчатки ($R = 0,87-0,99$, $p < 0,0001-0,01$). Задняя агрессивная форма характеризуется увеличением на 20,7% калибра височных вен сетчатки, сравнительно с назальными, и толщины сетчатки в парамакулярной зоне до $249,6 \pm 42,0$ мкм ($p < 0,05$).
5. Разработанный оптимизированный способ лазерной коагуляции сетчатки у детей с активной классической ретинопатией недоношенных, основанный на нанесении коагулятов излучением длины волны 577 нм на аваскулярную сетчатку в зоне локализации патологической пролиферации при пороговой стадии и дополнительной коагуляции васкуляризированной части - при постпороговой, позволяет добиться стабилизации и регресса заболевания в 85,7% случаев.

Практические рекомендации

1. Для планирования и реализации мероприятий, направленных на предупреждение развития и прогрессирования РН в РБ, необходимо ежегодное изучение показателей распространённости, заболеваемости, факторов риска развития, результатов скрининга и мониторинга детей из группы риска. С целью улучшения системы статистического учёта и анализа данных рекомендуется применение разработанной нами компьютерной программы для ЭВМ.
2. Рекомендуется у 3-4 недельных новорожденных определять ВПА сыворотки крови, при пониженных значениях данного показателя прогнозировать развитие РН и проводить коррекцию мониторинга. У младенцев с пониженными значениями ВПА сыворотки крови и выявленной патологией органов дыхания (респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, асфиксия) тщательно контролировать динамику изменений на глазном дне с целью ранней диагностики пороговой стадии заболевания и проведения своевременного лазерного лечения.
3. При мониторинге младенцев из группы риска с целью ранней диагностики развития РН рекомендуется измерять калибр сосудов в 3 мм от ДЗН на фотоснимках глазного дна, полученных на аппарате RetCam. Развитие классической формы РН в 75,4% случаев сопровождается ранним увеличением калибра височных артерий и одноименных вен сетчатки, а также одноименных артерий и вен в верхне-височной, верхне-носовой и нижне-носовой ветвях. При возникновении ЗАРН наблюдается увеличение толщины сетчатки в парамакулярной зоне и калибра височных вен сетчатки.
4. Для лечения РН рекомендуется применять разработанный нами способ лечения, основанный на проведении лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки матричными паттернами длиной волны излучения 577 нм в зоне локализации патологической пролиферации при пороговой стадии, с дополнительным коагулированием васкуляризированной ее части, отступая 1-1,5 диаметра ДЗН от места отслоения сетчатки - при постпороговой.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бикбов М.М., Валямов Р.Л., Зайнутдинова Г.Х., Фархутдинова А.А., Назаров П.В., Файзуллина А.С. Эффективность применения диодного лазера в лечении детей с ретинопатией недоношенных // Сборник научных трудов Научно–практической конференции с международным участием. – Н.Новгород, 2012. – С. 27-30.
2. Бикбов М.М., Файзуллина А.С., Зайнутдинова Г.Х., Валямов Р.Л., Назаров П.В. Лазерная коагуляция сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Ретинопатия недоношенных- 2013». – Москва. – С. 97-100.
3. Тухбатуллина Л.Ф., Зайнутдинова Г.Х., Валямов Р.Л., Назаров П.В., Файзуллина А.С. Оценка эффективности различных методов лазеркоагуляции сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные проблемы офтальмологии-2013» – Москва. – С. 255-256.
4. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С., Тухбатуллина Л.Ф. Анализ частоты встречаемости ретинопатии недоношенных у детей в группе риска // Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток – запад». – Уфа. - 2013. – С. 338-339.
5. Тухбатуллина Л.Ф., Зайнутдинова Г.Х., Валямов Р.Л., Назаров П.В., Файзуллина А.С. Оценка эффективности различных методов лазеркоагуляции сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных // Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток – запад». – Уфа. - 2013. – С. 388-389.
6. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Валямов Р.Л., Файзуллина А.С. Эффективность паттерной лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных // Российская детская офтальмология. – 2013. - №3. – С. 26-30.
7. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Валямов Р.Л., Файзуллина А.С. Применение лазерного излучения длиной волны 577 нм в паттерном режиме для лечения ретинопатии недоношенных // Сборник научных трудов XIII конференции «Всероссийская школа офтальмолога». – Москва, 2014. – С. 193-196.
8. Файзуллина А.С. Частота сопутствующей соматической патологии при ретинопатии недоношенных // Восток – запад. Точка зрения. –2014. – №1. - С.239-241.
9. Файзуллина А.С., Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х. Сравнительная характеристика калибра сосудов сетчатки при различных формах прогрессирующей ретинопатии недоношенных // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные проблемы офтальмологии». – Москва. - 2014. – С. 69-70.
10. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Фархутдинова А.А., Файзуллина А.С. Оптическая когерентная томография в диагностике активной ретинопатии недоношенных // **Российская педиатрическая офтальмология**. – 2014. - №3. – С. 36.
11. Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С., Фархутдинова А.А., Бикбов М.М. Оценка клинического течения ретинопатии недоношенных с помощью современных методов диагностики // **Вестник Оренбургского государственного университета**. - 2014. - №12, декабрь. - С. 136 - 139.
12. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С., Кудоярова К.И. Оценка эффективности лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных // Сборник научных трудов «Актуальные проблемы офтальмологии». – Ташкент. - 2014. – С. 22 - 23.
13. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С. Исследование рефракции у детей с ретинопатией недоношенных в рубцовой фазе // Точка зрения. Восток – запад. – 2015. - №1. - С. 206 - 209.

14. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С. Современные подходы к лечению прогрессирующей ретинопатии недоношенных // **Российский офтальмологический журнал**. - 2015. - №2. - С. 106–112.
15. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Азнабаева Л.Ф., Файзуллина А.С. Внеклеточная пероксидазная активность крови у новорожденных младенцев с риском развития ретинопатии недоношенных // **Вестник Оренбургского государственного университета**. - 2015. - №12. - С. 80-83.
16. Назаров П.В., Зайнутдинова Г.Х., Кудоярова К.И., Файзуллина А.С., Рыскулова Э.К. Анализ результатов хирургического лечения детей с ретинопатией недоношенных 4 стадии // **Точка зрения. Восток-запад**. –2015. - №2. - С. 57-58.
17. Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С., Кудоярова К.И. Основные причины, влияющие на результаты лазерной коагуляции сетчатки у детей с ретинопатией недоношенных // **Точка зрения. Восток-запад**. –2015. - №2. - С. 33-35.
18. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С. Рефракция у детей годовалого возраста с ретинопатией недоношенных после лазерной коагуляции сетчатки // **Сборник научных трудов конференции «Рефракция 2015»**. - Самара. - С. 29-33.
19. Файзуллина А.С., Зайнутдинова Г.Х., Рыскулова Э.К. Изучение функции зрительно-проводящей системы в рубцовой фазе ретинопатии недоношенных // **Точка зрения. Восток – запад**. –2016. - №3. - С. 144-146.
20. Файзуллина А.С., Зайнутдинова Г.Х. Значение состояния антиоксидантной защиты у детей с ретинопатией недоношенных // **Точка зрения. Восток – запад**. –2016. - №4. - С. 59-62.
21. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С. Лазерная коагуляция сетчатки при пороговых и постпороговых стадиях ретинопатии недоношенных // **Точка зрения. Восток – запад**. –2017. - №2- С. 37-39.

Патенты РФ на изобретение

1. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С. «Способ лазерного лечения активной ретинопатии недоношенных». Патент РФ на изобретение № 2552301 от 29.04.2015 г.
2. Бикбов М.М., Файзуллина А.С., Зайнутдинова Г.Х., Азнабаева Л.Ф. «Способ прогнозирования развития активной фазы ретинопатии недоношенных». Патент РФ №2618395 от 03.05.2017 г.

Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ

Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С.
Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016615860
«Автоматизированная система учета пациентов с ретинопатией недоношенных».
Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 01.06.2016 г.

Список сокращений

ВПА – внеклеточная пероксидазная активность
 ДЗН – диск зрительного нерва
 ЗАРН – задняя агрессивная ретинопатия недоношенных
 ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки
 ОКТ – оптическая когерентная томография
 ПКВ - постконцептуальный возраст
 РН – ретинопатия недоношенных
 РБ – Республика Башкортостан
 ГБУ «Уф НИИ ГБ АН РБ» – Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».