

Научная статья

УДК 617.735-053.32

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-18-26>

Значение неонатального сепсиса в развитии ретинопатии недоношенных

Г.В. Николаева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить связь неонатального сепсиса с развитием ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** На протяжении 2005–2021 гг. в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания Перинатального центра проведено проспективное когортное исследование заболеваемости 642 глубоко недоношенных новорожденных детей, рожденных до 30-й недели гестации с массой тела до 1500 г ($27,7 \pm 2$ недели; 1045 ± 256 г). Ретроспективно в период с 2020 по 2023 г. проведен анализ историй болезни 150 недоношенных детей со сроком гестации на момент рождения до 35 недель ($28,7 \pm 1,8$ недели) и массой тела при рождении до 2000 г (1250 ± 339 г). Учитывались результаты офтальмологического скрининга и мониторинга, анализа соматической и неврологической отягощенности. По результатам офтальмологического мониторинга дети разделены на 3 группы: без развития РН, с течением РН по I типу, нуждающиеся в хирургическом этапе лечения, и с течением РН по II типу и самопроизвольным регрессом. **Результаты.** Проведенный анализ показал высокую соматическую и неврологическую отягощенность глубоко недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей связано с высокой частотой выявления неонатального сепсиса, гипоксически-ишемического поражения ЦНС, морфологических гипоксических нарушений ЦНС (внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ)), формированием бронхолегочной дисплазии (БЛД), наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП). Но РН на фоне неонатального сепсиса, ВЖК, ПВЛ, БЛД, ГЗФАП зна-

чимо чаще протекала в тяжелой форме, и требовался хирургический этап лечения. Ретроспективный анализ историй болезни более зрелых недоношенных детей, рожденных до 35-й недели гестации с массой до 2000 г, не выявил значимой разницы частоты выявления церебральной ишемии 2–3-й степени, ВЖК, ПВЛ в группах с развитием РН I и II типа ($p > 0,05$). У детей группы риска развития РН эти нозологии были сопряжены с развитием любой РН, не влияли на тяжесть течения заболевания. Развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, связано с высокой частотой выявления неонатального сепсиса. Неонатальный сепсис отсутствовал в группе без РН, но более чем в 2 раза чаще (в 52% случаев) выявлялся у детей с РН I типа в сравнении с группой РН II типа ($18,8\%$, $p < 0,05$). Та же закономерность отмечается у более зрелых недоношенных детей, обследованных на 2-м этапе исследования. Неонатальный сепсис в высокой степени был сопряжен с развитием РН I типа ($p = 0,000092$). Отсутствие неонатального сепсиса значимо снижало риск развития тяжелой РН. **Заключение.** Развитие РН и ее тяжелое течение сопряжены с высокой частотой развития неонатального сепсиса, гипоксически-ишемического поражения ЦНС с морфологическими нарушениями (ВЖК, ПВЛ), БЛД, ГЗФАП. Неонатальный сепсис статистически значимо связан с тяжелым течением РН, является независимым от степени зрелости ребенка фактором и может быть использован при прогнозировании развития и течения РН.

Ключевые слова: недоношенные дети, ретинопатия недоношенных, патогенез, факторы риска, неонатальный сепсис, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия

Для цитирования: Николаева Г.В. Значение неонатального сепсиса в развитии ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-18-26>

Автор, ответственный за переписку: Галина Викторовна Николаева, galina.nicolaeva@mail.ru

ABSTRACT

Original article

The role of neonatal sepsis in the development of retinopathy of prematurity

G.V. Nikolaeva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Purpose. To evaluate relationship between neonatal sepsis and the development of retinopathy of prematurity. **Material and methods.** During 2005–2021, a prospective cohort study of the incidence of 642 extremely premature newborns born before 30 weeks of gestation weighing up to 1500 grams (27.7 ± 2 weeks; 1045 ± 256 grams) was conducted in the intensive care unit of the second stage of nursing of the Perinatal Center. Retrospectively, in the period from 2020 to 2023, an analysis of the case histories of 150 premature infants with a gestational age at birth of up to 35 weeks (28.7 ± 1.8 weeks) and a birth weight of up to 2000 grams (1250 ± 339 grams) was carried out. The results of ophthalmological screening and monitoring, analysis of somatic and neurological burden were taken into account. Based on the results of ophthalmological monitoring, the children were divided into 3 groups: without the development of ROP, with the course of ROP according to type I, requiring the surgical stage of treatment, and with the course of ROP according to type II and spontaneous regression. **Results.** Analysis showed a high somatic and neurological burden of very premature newborns in the intensive care unit. The development of ROP of any type in very premature children is associated with a high frequency of detection of neonatal sepsis, hypoxic-ischemic damage to the central nervous system, morphological hypoxic disorders of the central nervous system (intraventricular hemorrhages (IVH), periventricular leukomalacia (PVL)), the formation of bronchopulmonary dysplasia (BPD), the presence of a hemodynamically significant functioning arterial duct (HSFA). But against the background of neonatal sepsis, IVH, PVL, BPD, HSFA, retinopathy of prematurity significantly more often proceeded in a severe form and required a surgical stage of treatment. Retrospective analysis of case histories of more mature premature infants born before 35 weeks

of gestation with a weight of up to 2000 grams did not reveal a significant difference in the frequency of detection of cerebral ischemia of the 2–3rd degree, IVH, PVL in groups with the development of ROP type I and II ($p > 0.05$). In children at risk of developing retinopathy of prematurity, these nosologies were associated with the development of any retinopathy of prematurity, did not affect the severity of the disease. The development of ROP of any type in deeply premature infants treated in the intensive care unit of the 2nd stage of nursing is associated with a high frequency of detection of neonatal sepsis. Neonatal sepsis was absent in the group without ROP, but in 52% of cases, it was detected more than 2 times more often in children with ROP type I compared to the group with ROP type II (18.8%, $p < 0.05$). The same pattern was observed in more mature premature infants examined at the second stage of the study. Neonatal sepsis was highly associated with the development of ROP type I ($p = 0.000092$). The absence of neonatal sepsis significantly reduced the risk of developing severe ROP. **Conclusion.** Development of retinopathy of prematurity and its severe course are associated with a high incidence of neonatal sepsis, hypoxic-ischemic CNS damage with morphological abnormalities (intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia), bronchopulmonary dysplasia, and hemodynamically significant arterial duct. Neonatal sepsis is statistically significantly associated with severe ROP, is a factor independent of the child's maturity and can be used to predict the development and course of ROP.

Key words: premature infants, retinopathy of prematurity, pathogenesis, risk factors, neonatal sepsis, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia

For citation: Nikolaeva G.V. The role of neonatal sepsis in the development of retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024;4(50): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-18-26>

Corresponding author: Galina V. Nikolaeva, galina.nikolaeva@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Состояние недоношенности ассоциировано с повышенным риском развития заболеваний, индуцированных активными формами кислорода: ретинопатии недоношенных (РН), бронхолегочной дисплазии (БЛД), некротизирующего энтероколита и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). РН – это тяжелое вазопролиферативное заболевание, развивающееся преимущественно у глубоко недоношенных детей. Несмотря на достижения современной неонатологии, разработку и внедрение современных протоколов выхаживания, более качественный мониторинг оксигенотерапии, РН остается одной из актуальных проблем офтальмологии и педиатрии [1–11]. Эффективная профилактика развития РН и ее осложнений на доклиническом и клиническом этапах является первоочередной задачей детской офтальмологии и неонатологии. Организация ее невозможна без четкого представления о патогенезе. Согласно резуль-

татам многочисленных исследований, РН является мультифакторной по происхождению патологией [1–11]. К ключевым факторам риска РН относят гестационный возраст (ГВ) и массу тела ребенка при рождении. С ними связана степень незавершенности нейрососудистого развития сетчатки и площадь аваскулярных зон к моменту рождения [1–11]. Но развитие РН зависит не только от степени недоношенности ребенка, но и от соматической отягощенности и условий выхаживания. К факторам риска общепринято относить длительную дополнительную оксигенотерапию, БЛД, ПВЛ, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3-й степени, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП), многократные гемотрансфузии [1–11]. Но в последнее время в научной литературе отмечают связь развития РН с бактериемией. Ряд исследователей указывают на ведущую роль в развитии РН внутриутробного инфицирования, раннего и позднего неонатального сепсиса [12–18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При анализе научных исследований, посвященных патогенезу РН и опубликованных за последние 5 лет, обращают на себя внимание 2 метаанализа когортных исследований и исследований «случай–контроль», проведенных по базам PubMed, Embase и Cochrane Library: J. Huang и соавт. (2019), включающий 34 клинических исследования, и X. Wang и соавт. (2019), включающий 16 клинических исследований [15, 16]. В результате проведенного метаанализа авторы независимо друг от друга пришли к одинаковому выводу, что бактериальный сепсис увеличивает риск развития РН любой стадии и особенно тесно связан с тяжелым течением РН.

В популяционном исследовании Z. Huncikova и соавт. (2023) на протяжении 10 лет изучали связь культурально-положительного и культурально-негативного сепсиса с заболеваемостью детей, были обследованы 5296 глубоко недоношенных детей (включены дети с ГВ менее 32 недель). Было доказано, что неонатальный сепсис с поздним началом способствует значительному увеличению патологии у глубоко недоношенных детей и связан с повышенным риском развития тяжелой БЛД, ПВЛ и тяжелой РН. Только культурально-позитивный сепсис был связан с повышенным риском развития кистозной ПВЛ (ОШ 2,2; 95% ДИ от 1,4 до 3,4) и тяжелой РН (ОШ 1,8; 95% ДИ от 1,2 до 2,8) [17].

По данным O. Dammann и В.К. Stansfield (2024), неонатальный сепсис инициирует ранние стадии патомеханизма РН через системное воспаление, а системное воспаление способствует аберрациям факторов роста и изменением сетчатки при РН. Неонатальный сепсис является кислород-независимой причиной РН [18]. В своих более ранних работах O. Dammann отмечает, что хориоамниотит, развитие преэклампсии, продуцирование факторов воспаления, внутриутробный воспалительный процесс у плода способствуют внутриутробной «сенсбилизации» развивающейся сетчатки, запускают предварительную фазу патогенеза РН [12, 14]. Ряд авторов в своих исследованиях показали, что инфекционный процесс наряду с гипероксией и реперфузией нарушает антиоксидантный баланс и ауторегуляцию кровотока в сосудах глаза, приводит к гипотонии и нарушению перфузии сосудов сетчатки, сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов [8, 12, 14, 19, 20].

Но внутриутробная инфекция, сама по себе является одной из основных причин преждевременных родов [13]. Далеко не у всех инфицированных внутриутробно детей развивается РН, соответственно этот фактор нельзя считать определяющим. Вопрос требует более глубокого изучения.

ЦЕЛЬ

Изучить связь неонатального сепсиса с развитием РН.

На протяжении 2005–2021 гг. проводилось проспективное когортное исследование заболеваемости глубоко недоношенных новорожденных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания Перинатального центра городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы. Проведены офтальмологические скрининг и мониторинг, анализ соматической отягощенности 642 недоношенных детей, рожденных до 30-й недели ГВ с массой тела при рождении до 1500 г (ГВ 27,7±2 недели; масса тела при рождении 1045±256 г). По результатам офтальмологического мониторинга дети разделены на 3 группы: без развития РН (329 детей), с течением РН по I типу, нуждающиеся в хирургическом этапе лечения (85 детей), и с течением РН по II типу и самопроизвольным регрессом (228 детей).

На 2-м этапе исследования, для более детального анализа роли неонатального сепсиса и соматической и неврологической патологии не только в развитии, но и тяжести течения РН у детей группы риска развития РН, проведен ретроспективный когортный анализ историй болезни 150 недоношенных детей, проходивших лечение в период с 2020 по 2023 г. в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям им. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы и Перинатальном центре Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы.

В исследовании включены дети со сроком гестации на момент рождения до 35 недель (28,7±1,8 недели) и массой тела при рождении до 2000 г (1250±339 г). Выделены 3 группы клинических исследований по итогам офтальмологического мониторинга: дети без развития РН (50 детей), дети с тяжелым течением РН по I типу, нуждающиеся в проведении хирургического этапа лечения (50 детей), и дети с течением РН по II типу с самопроизвольным регрессом (50 детей). Проводился ретроспективный анализ протоколов обследования, историй болезни и медицинских карт пациентов. Учитывались данные с момента рождения до достижения ребенком возраста 1 года.

При диагностике и мониторинге РН наблюдение за состоянием глаз осуществлялось с помощью непрямого бинокулярного офтальмоскопа Heine OMEGA 500 (Heine Optotechnik, Германия) и широкофокусных асферичных луп 20 и 30 D (Heine, Германия), проводилась фоторегистрация на цифровой педиатрической ретинальной камере RetCam Shuttle (Clarity MSI, США). Офтальмологический скрининг и мониторинг проходил согласно общепринятому клиническому протоколу.

Течение РН по I или II типу устанавливалось согласно международной классификации РН (The International Classification of Retinopathy (ICROP) 3). Диагноз РН II типа выставляли в случае выявления I или II стадии заболевания без плюс-болезни в I или II зоне глазного дна или III стадии без плюс-болезни в III зоне глазного дна. Течение РН I типа диагностировали при наличии любой стадии РН с плюс-болезнью в I зоне, III стадии РН без плюс-болезни в I зоне, стадии II и III РН с плюс-болезнью во II зоне или задней агрессивной формы РН.

Детям с течением РН по I типу проводилось хирургическое лечение (профилактическая лазеркоагуляция периферических зон сетчатки или интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза) для достижения полного регресса РН.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (США), применялись параметрические и непараметрические методы. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-м этапе исследования среди глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, РН диагностирована у 313 детей из 642 (48,7% от числа всех детей исследуемой группы), у 228 из них заболевание протекало с самопроизвольным регрессом (72,8%). Тяжелое течение РН, потребовавшее проведения лазерной коагуляции аваскулярных зон сетчатки, было отмечено в 85 случаях (27,2%). Индуцированный регресс после проведения коагуляции сетчатки был зафиксирован в 73 случаях (23,3%). Проведение витреальной хирургии потребовалось 12 детям (3,8%).

Проведенный анализ показал высокую соматическую и неврологическую отягощенность глубоко недоношенных новорожденных, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ГИП ЦНС) фигурировало в диагнозе у всех детей (100% случаев). ВЖК отмечены у 394 детей (61%).

ПВЛ сформировалась у 20% детей (128 случаев). БЛД выявлена у 195 детей (30%). Для глубоко недоношенных новорожденных детей характерно наличие персистирующих фетальных коммуникаций (открытое овальное окно (ООО), открытый артериальный проток (ОАП)). В 25 случаях по данным эхокардиографии определен ГЗФАП. ГЗФАП всегда сопровождался развитием РН, в 13% случаев выявлялся у детей с тяжелым течением РН (11 детей), в 6% случаев (14 детей) с самопроизвольным регрессом РН.

Во всех случаях была диагностирована внутриутробная пневмония (100% случаев). У 13,5% детей инфекция носила генерализованный характер (87 детей), у 45 детей (7%) диагностирован гнойный менингит. Тяжелое течение инфекционного процесса с развитием менингита, сепсиса отмечалось у детей с РН и чаще (сепсис в 52% случаев, гнойный менингит в 28% случаев) встречалось в группе детей, тяжелое течение РН у которых требовало проведения профилактической коагуляции сетчатки или даже витреальной хирургии. Удельный вес заболеваемости по нозологиям в группах клинического исследования представлен в *таблице 1*.

Анализ данных, приведенных в *таблице 1*, показывает высокий удельный вес неврологической и соматической отягощенности детей с РН I и II типа. Для глубоко недоношенных детей, рожденных до 30-й недели гестации с массой тела до 1500 г, характерна высокая частота выявления ГИП ЦНС, ВЖК, ПВЛ, пневмонии, неонатального сепсиса, БЛД, ГЗФАП.

РН I типа преимущественно развивалась у маловесных, морфологически незрелых детей, рожденных с массой менее 1000 г (763 ± 138 г) и ГВ менее 27 недель ($25,4 \pm 0,7$ недели) на момент рождения. У детей без РН средняя масса тела при рождении была больше и составила 1162 ± 242 г, ГВ – $28,6 \pm 1,4$ недели ($p < 0,05$).

ГИП ЦНС в одинаковой степени встречалось у всех детей, независимо от выявления или отсутствия РН. Морфологические нарушения ЦНС на фоне ГИП (ВЖК и ПВЛ) значимо чаще выявлялись у детей с РН, ($p < 0,05$). При тяжелом течении РН по I типу ВЖК выявлено у 83 из 85 детей (97,7%). ПВЛ формировалось в этой группе в 2 раза чаще (51,7%), чем у детей с течением РН по II типу (22,4%).

Частота развития ВЖК и ПВЛ находилась в прямой зависимости от морфологической зрелости детей. Значимо чаще эти изменения выявлялись у детей, рожденных с массой менее 1000 г (763 ± 138 г) и ГВ менее 27 недель ($25,4 \pm 0,7$ недели) на момент рождения ($p < 0,05$).

ГЗФАП был всегда связан с развитием РН и в 2 раза чаще (13%) диагностировался в группе РН I типа.

Пневмония, врожденная инфекция присутствовали у всех обследованных детей. Но именно генерализованное течение бактериальной инфекции сопровождалось развитием РН. Неонатальный сепсис отсутствовал в группе без РН, но более чем в 2 раза чаще (в 52% случаев) выявлялся у детей с РН I типа в сравнении с группой РН II типа (18,8%, $p < 0,05$). БЛД с высокой частотой формировалась во всех группах, но значимо выше удельный вес этой патологии был в группе РН I типа (73%, $p < 0,05$).

Таким образом, развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, связано с высокой частотой

Таблица 1

Анализ связи соматической и неврологической патологии с развитием и тяжестью ретинопатии недоношенных у глубоко недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии

Table 1

Analysis of the relationship of somatic and neurological pathology with the development and severity of retinopathy of prematurity in very premature infants in the intensive care unit

| Показатели Indicators | Группы клинического исследования Clinical trial groups | | |
|--|--|--|--|
| | ретинопатия недоношенных I типа retinopathy of prematurity type I | ретинопатия недоношенных II типа retinopathy of prematurity type II | без развития ретинопатии недоношенных without the development of retinopathy of prematurity |
| Число детей Number of children | 85 | 228 | 329 |
| Гестационный возраст, недели, M±SD Gestational age, weeks, M±SD | 25,4±0,7 | 26,5±1,2 | 28,6±1,4 |
| Масса при рождении, г, M±SD Birth weight, g, M±SD | 763±138 | 905±224 | 1162±322 |
| Сепсис, % (n) Sepsis, % (n) | 52% (44) | 18,8% (43) | — |
| БЛД, % (n) Bronchopulmonary dysplasia, % (n) | 73% (62) | 37,7% (86) | 14,3% (47) |
| Пневмония, % (n) Pneumonia, % (n) | 100% (85) | 100% (228) | 100% (329) |
| ГИП ЦНС, % (n) Hypoxic ischemic damage to the central nervous system, % (n) | 100% (85) | 100% (228) | 100% (329) |
| Перивентрикулярная лейкомаляция, % (n) Periventricular leukomalacia, % (n) | 51,7% (44) | 22,4% (51) | 10% (33) |
| Внутрижелудочковые кровоизлияния 2–3-й ст., % (n) Intraventricular hemorrhages 2–3 degrees, % (n) | 97,7% (83) | 68,7% (157) | 46,8% (154) |
| ГЗФАП, % (n) Hemodynamically significant functioning ductus arteriosus, % (n) | 13% (11) | 6% (14) | — |

выявления неонатального сепсиса, ГИП ЦНС, морфологическими гипоксическими нарушениями ЦНС (ВЖК, ПВЛ), формированием БЛД, наличием ГЗФАП. Но РН на фоне неонатального сепсиса, морфологических гипоксических нарушений ЦНС (ВЖК, ПВЛ), БЛД, ГЗФАП значимо чаще протекала в тяжелой форме, и требовался хирургический этап лечения.

Для более детального изучения и выявления постнатальных факторов, влияющих не только на риск, но и на тяжесть РН у детей группы риска развития РН, был проведен ретроспективный анализ заболеваемости 150 недоношенных детей, рожденных на сроке 23–35 недель (28,4±0,9 недели) и с массой тела при рождении до 2000 г. Результаты анализа представлены в *таблице 2*.

Анализ данных, приведенных в *таблице 2*, наглядно показывает, что с уменьшением ГВ ($p=0,0115$) и массы тела при рождении ($p<0,0001$) увеличивается как частота, так и тяжесть течения РН.

РН у детей группы риска чаще развивалась на фоне церебральной ишемии 2–3-й стадии, ВЖК, ПВЛ, БЛД, неонатального сепсиса. Но не отмечено значимой разницы частоты выявления церебральной ишемии 2–3-й стадии, ВЖК, ПВЛ в группах с развитием РН I и II типа ($p>0,05$). Таким образом, эти нозологии были сопряжены с развитием любой РН, не влияли на тяжесть течения заболевания.

Выявление врожденной инфекции, внутриутробной пневмонии сопровождалось развитием и тяжелым течением РН у 88% детей группы с РН I типа

Таблица 2

Анализ связи соматической и неврологической патологии с развитием и тяжестью ретинопатии у недоношенных детей группы риска ретинопатии недоношенных

Table 2

Analysis of the relationship between somatic and neurological structure and the development and severity of retinopathy in premature infants at risk for retinopathy of prematurity

| Показатели Indicators | Группы клинического исследования Clinical trial groups | | |
|---|--|--|--|
| | ретинопатия недоношенных I типа retinopathy of prematurity type I | ретинопатия недоношенных II типа retinopathy of prematurity type II | без развития ретинопатии недоношенных without the development of retinopathy of prematurity |
| Число детей Number of children | 50 | 50 | 50 |
| Гестационный возраст, недели, М±SD Gestational age, weeks, М±SD | 26,7±2,4 | 27,5±1,5 | 28,7±1,9 |
| Масса при рождении, г, М±SD Birth weight, g, М±SD | 956,42±273,82 | 1150,33±247,5 | 1660,6±225,2 |
| Сепсис, % (n) Sepsis, % (n) | 48% (24) | 24% (12) | 6% (3) |
| БЛД, % (n) Bronchopulmonary dysplasia, % (n) | 64% (32) | 38% (19) | 20% (10) |
| Пневмония, % (n) Pneumonia, % (n) | 88% (44) | 68% (34) | 42% (21) |
| Дыхательная недостаточность 2-й ст., % (n) Respiratory failure 2nd degree, % (n) | 22% (11) | 54% (27) | 14% (7) |
| Дыхательная недостаточность 3-й ст., % (n) Respiratory failure 3rd degree, % (n) | 70% (35) | 20% (10) | 4% (2) |
| Церебральная ишемия II ст., % (n) Cerebral ischemia grade 2, % (n) | 100% (50) | 86% (43) | 22% (50) |
| Перивентрикулярная лейкомаляция, % (n) Periventricular leukomalacia, % (n) | 28% (14) | 18% (9) | – |
| Внутрижелудочковые кровоизлияния 2–3-й ст., % (n) Intraventricular hemorrhages Intraventricular hemorrhages 2–3 degrees, % (n) | 44% (22) | 32% (16) | 4% (2) |

(44 ребенка, $p=0,00001$). В группе детей с РН II типа внутриутробная пневмония диагностирована в 68% случаев (34 ребенка). Следовательно, выявление пневмонии у недоношенных детей повышает риск развития РН.

Неонатальный сепсис предшествовал тяжелому течению РН в 48% случаев, выявляется более чем в 2 раза чаще у детей с РН I типа, чем в группе с течением РН по II типу (24%, $p=0,000092$). У 94% недоношенных детей без развития РН «неонатальный сепсис» отсутствовал. Таким образом, неонатальный сепсис в высокой степени был сопряжен с развитием РН I типа ($p=0,000092$). Отсутствие неонатального сепсиса значительно снижало риск развития тяжелой РН.

В группе без РН у 80% детей отсутствовала БЛД. У детей с РН I типа БЛД выявлена в 64% случаев ($p=0,00003$). Таким образом, отсутствие БЛД у недоношенных детей снижает, а формирование БЛД повышает риск развития и тяжелого течения РН.

По нашим данным, сочетанная патология ЦНС, бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем приводит к нарушению поступления кислорода в организм ребенка и доставки его к органам и тканям, усугубляя циркуляторную и тканевую гипоксию, способствуют развитию РН [7, 8]. Это подтверждается выявленной в данном исследовании корреляцией выявленной в данном исследовании корреляцией дыхательной недостаточности (ДН) 2-й и 3-й степени с развитием РН ($p=0,00001$). Развитию тяжелой РН I типа значительно чаще предшествует ДН 3-й степени,

а ДН 2-й степени в большей мере связана с нетяжелым течением РН по II типу (табл. 2). Таким образом, ДН 3-й степени способствует как возникновению РН, так и тяжести ее течения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование подтвердило значение соматической и неврологической отягощенности недоношенного ребенка для развития РН, ее патогенетическую мультифакторность. К основным факторам риска РН, определяющим степень морфологической зрелости и завершенности васкуляризации и нейрососудистого развития сетчатки у недоношенного ребенка, справедливо относят срок гестации и массу тела на момент рождения [1–10]. Это четко прослеживается и в данном исследовании. И у глубоко недоношенных детей, нуждающихся в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, и у детей, относящихся к группе риска развития РН, уменьшение ГВ и массы при рождении сопровождалось увеличением частоты развития и тяжести течения РН.

Поражение ЦНС относят к ведущим симптомокомплексам у детей с РН на первом году жизни. Гипоксическое и гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС является ведущей сопутствующей патологией первого года жизни у детей с РН и существенно влияет на нарушение зрительных функций [21]. В наших предыдущих работах уже была показана связь развития ПВЛ и РН, тяжелых форм РН и ВЖК 3-й степени [2, 8, 10, 21].

Диагноз ГИП ЦНС был выставлен у всех глубоко недоношенных детей отделения реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, и не было выявлено его связи с развитием и тяжестью течения РН. Но для этой группы детей выявлено значимое влияние морфологических нарушений ЦНС на фоне ГИП (ВЖК и ПВЛ) на развитие и тяжесть течения РН. ВЖК и ПВЛ чаще выявлялись у детей с РН ($p < 0,05$). При тяжелом течении РН по I типу ВЖК выявлено у 83 из 85 детей (97,7%). ПВЛ формировалось в этой группе в 2 раза чаще (51,7%), чем у детей с течением РН по II типу (22,4%). Частота развития ВЖК и ПВЛ находится в прямой зависимости от массы и ГВ при рождении детей, т.е. от их морфологической зрелости [21]. Это положение справедливо и для данного исследования. Значимо чаще ВЖК и ПВЛ выявлялись у детей, рожденных с массой менее 1000 г и ГВ менее 27 недель на момент рождения ($p < 0,05$).

В группу недоношенных детей риска РН, обследованных на 2-м этапе исследования, вошли более зрелые дети, с большей массой тела при рождении (ГВ на момент рождения 24–35 недель ($28,4 \pm 0,9$ недели) и массой тела при рождении до 2000 г). РН у детей группы риска чаще развивалась на фоне церебральной

ишемии 2–3-й степени, ВЖК, ПВЛ, БЛД, неонатального сепсиса. Но у этих детей не было отмечено значимой разницы частоты выявления церебральной ишемии 2–3-й степени, ВЖК, ПВЛ в группах с развитием РН I и II типа ($p > 0,05$). Следовательно, эти нозологии были сопряжены с развитием любой РН, не влияли на тяжесть течения заболевания.

Таким образом, нами не выявлено значимой связи диагнозов «церебральная ишемия», «гипоксическое поражение ЦНС» с развитием и тяжестью течения РН, а морфологические гипоксические нарушения (ВЖК и ПВЛ) имеют значение именно для глубоко недоношенных детей, рожденных до 30-й недели ГВ с низкой массой тела (до 1500 г).

Ретроспективный анализ историй болезни более зрелых недоношенных детей, рожденных до 35-й недели гестации с массой до 2000 г, показал высокую значимость неонатального сепсиса как для развития РН, так и для тяжелого ее течения.

Развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, связано с высокой частотой выявления неонатального сепсиса. Неонатальный сепсис отсутствовал в группе без РН, но более чем в 2 раза чаще (в 52% случаев) выявлялся у детей с РН I типа в сравнении с группой РН II типа (18,8%, $p < 0,05$). Та же закономерность отмечается у более зрелых недоношенных детей, обследованных на 2-м этапе исследования. Неонатальный сепсис в высокой степени был сопряжен с развитием РН I типа ($p = 0,000092$). Отсутствие неонатального сепсиса значимо снижало риск развития тяжелой РН. Можно сделать вывод, что неонатальный сепсис является фактором риска тяжелого течения РН, независимым от степени зрелости недоношенного ребенка, в отличие от ПВЛ и ВЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие РН и ее тяжелое течение сопряжены с высокой частотой развития генерализованного инфекционного процесса, ГИП ЦНС с морфологическими нарушениями (ВЖК, ПВЛ), БЛД, ГЗФАП.

Неонатальный сепсис статистически значимо связан с тяжелым течением РН, является независимым от степени зрелости ребенка фактором риска тяжелого течения РН и может быть использован при прогнозировании ее развития и течения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Асташева И.Б. Наиболее значимые постнатальные факторы, влияющие на течение различных форм ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2022;4: 10–15. [Astasheva IB. The most significant postnatal factors influencing the course of various forms of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2022;4: 10–15. (In Russ.)]

2. Виджаяпала К.Ш., Николаева Г.В. Обзор современных патогенетических путей развития ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2022;1: 48–53. [Wijayapala KSh, Nikolaeva GV. Review of modern pathogenetic pathways of development of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2022;1: 48–53. (In Russ.)]
3. Катаргина Л.А. Современные взгляды на проблему ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2014;130(6): 23–27. [Katargina LA. Modern perspective on the problem of retinopathy of prematurity. Annals of ophthalmology [Vestnik oftal'mologii]. 2014;13(6): 23–27. (In Russ.)]
4. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.). Российская педиатрическая офтальмология. 2015;1: 5–10. [Katargina LA, Mikhailova LA. Status of children's ophthalmology service in the Russian Federation (2012–2013). Russian pediatric ophthalmology [Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya]. 2015;1: 5–10. (In Russ.)]
5. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слабости зрения у детей с ретинопатией недоношенных. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2): 265–270. [Neroev VV, Katargina LA, Kogoleva LV. The prevention of blindness and visual impairment in children with retinopathy of prematurity. Voprosy Sovremennoi Pediatrii. 2015;14(2): 265–270. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296
6. Нероев В.В., Катаргина Л.А. Федеральные клинические рекомендации по офтальмологии 2016–2017 гг. М.: Издательство Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2017: 6–7. [Neroev VV, Katargina LA. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po oftal'mologii 2016–2017 gg. M.: Izdatel'stvo Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2017: 6–7. (In Russ.)]
7. Николаева Г.В., Милева О.И., Бабак О.А. Влияние открытого артериального протока на развитие ретинопатии у недоношенных детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2010;2: 11–13. [Nikolaeva GV, Mileva OI, Babak OA. Influence of open arterial duct on retinopathy of prematurity development in children. Russian ophthalmology of children. [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2010;2: 11–13. (In Russ.)]
8. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Бабак О.А., Безенина Е.В. Анализ факторов риска ретинопатии недоношенных у детей, нуждающихся в длительном лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии современного перинатального центра. Российская детская офтальмология. 2016;2: 13–19. [Nikolaeva GV, Sidorenko EI, Babak OA, Bezenina EV. Analysis of risk factors in retinopathy of prematurity in children, requiring long-term treatment at the intensive care unit of a current perinatal center. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2016;2: 13–19. (In Russ.)]
9. Сидоренко Е.И., Дегтярев Д.Н., Асташева И.Б., Кан И.Г., Шарипова Л.В., Ионов О.В. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоко недоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий. Российская детская офтальмология. 2012;3: 5–9. [Sidorenko EI, Degtyarev DN, Astasheva IB, Kan IG, Sharipova LV, Ionov OV. Risk Factors and Frequency of Retinopathy of Prematurity in the Use of Modern Perinatal Technology. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2012;3: 5–9. (In Russ.)]
10. Сидоренко Е.И., Корсунский А.А., Притыко А.Г., Аксенова И.И., Асташева И.Б., Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е., Жильцова Е.Ю. Алгоритм работы офтальмопедиатрической службы по профилактике слепоты у недоношенных детей. Российская детская офтальмология. 2015;4: 45–52. [Sidorenko EI, Korsunsky AA, Prityko AG, Akseanova II, Astasheva IB, Nikolayeva GV, Sidorenko EE, Zhiltsova EYu. Algorithm of ophthalmic-pediatric services for the prevention of blindness in preterm infants. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2015;4: 45–52. (In Russ.)]
11. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet. 2013;382(9902): 1445–1457. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6
12. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2010;125(6): e1483–1492.
13. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR, Reis MAD, Etchebehere RM, Machado JR, Corrêa RRM. Intrauterine infection, immune system and premature birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;20: 1–7.
14. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1): 26–29.
15. Huang J, Tang Y, Zhu T, Li Y, Chun H, Qu Y, Mu D. Cumulative evidence for association of sepsis and retinopathy of prematurity. Medicine (Baltimore). 2019;98(42): e17512.
16. Wang X, Tang K, Chen L, Cheng S, Xu H. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(5): e025440.
17. Huncikova Z, Vatne A, Stensvold HJ, Lang AM, Støen R, Brigtsen AK, Salvesen B, Øymar KAA, Rønnestad A, Klingenberg C; Late-onset sepsis in very preterm infants in Norway in 2009–2018: a population-based study. Norwegian Neonatal Network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023;108(5): 478–484. doi: 10.1136/archdischild-2022-324977
18. Dammann O, Stansfield BK. Neonatal sepsis as a cause of retinopathy of prematurity: An etiological explanation. Prog Retin Eye Res. 2024;98: 101230. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101230
19. Sapiéha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, Lachapelle P, Chemtob S. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J Clin Invest. 2010;120(9): 3022–3032.
20. Liu PM, Fang PC, Huang CB, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. Am J Perinatol. 2005;22: 115–120.
21. Николаева Г.В. Патология центральной нервной системы у детей с ретинопатией недоношенных. Российская детская офтальмология. 2018;21(3): 81–85. [Nikolaeva GV. Patologiya central'noj nervnoj sistemy u detej s retinopatiej nedonoshennyh. Rossijskaya detskaya oftal'mologiya. 2018;21(3): 81–85. (In Russ.)]

Информация об авторе

Галина Викторовна Николаева, к.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, galina.nicolaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1894-132X>

Information about the author

Galina V. Nikolaeva, PhD in Medicine, Associate Professor, galina.nicolaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1894-132X>

Вклад автора в работу:

Г.В. Николаева: концепция и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Author's contribution:

G.V. Nikolaeva: concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing, editing, final approval of the version to be published.

Финансирование: Автор не получал конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Автор подтверждает, что он соответствует действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The author have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship: Author confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 11.06.2024

Переработана: 29.09.2024

Принята к печати: 25.10.2024

Originally received: 11.06.2024

Final revision: 29.09.2024

Accepted: 25.10.2024