

УДК 617.735-053.31/.32-07:[612.6.057+577.31]

© Т. М. Клименко, К. В. Покотило, 2013.

ПОЛОВЫЕ И БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Т. М. Клименко, К. В. Покотило

Кафедра неонатологии (зав. – профессор Т. М. Клименко), Харьковская медицинская академия последипломного образования; 61176, Украина, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; E-mail: klimenko.t@inbox.ru

GENDER AND BIORHYTHMOLOGICAL ASPECTS OF RETINOPATHY OF PREMATUREITY

Т. М. Klimenko, K. V. Pokotylo

SUMMARY

An important place among perinatal pathology is taken by retinopathy of prematurity (ROP), since it is the major cause of children's blindness and visual impairment. There is an opinion that gender influences the risk of development and progression of retinopathy of prematurity. Virtually there is no research to assess such a risk factor as the birth time influencing the formation of ROP. The survey of 170 prematurity infants shows a significant prevalence of newborn male children among those affected by retinopathy of prematurity of variable severity. It has been revealed that seasonality effects the formation of retinopathy of prematurity: the disease shows a prevalence for children born in winter. The birth time of infants with perinatal pathology, regardless of the gestational age and delivery method, relates to the period from 9:00 to 14:00, peaking at 11:00-12:00 hours.

СТАТЕВІ ТА БИОРИТМОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РЕТИНОПАТІЇ НЕДОНОШЕНИХ

Т. М. Клименко, К. В. Покотило

РЕЗЮМЕ

Важливе місце у структурі перинатальної патології займає ретинопатія недоношених (РН), яка є основною причиною сліпоти та слабкого зору у дітей. Існує думка, що стать впливає на ризик розвитку та прогресування РН. Відсутні дослідження оцінки такого фактору ризику, як час народження на формування РН. У результаті дослідження 170 недоношених новонароджених з перинатальною патологією встановлено достовірне превалювання чоловічої статі серед дітей, які сформували ретинопатію недоношених різного ступеня важкості. Виявлено вплив сезонності на формування ретинопатії недоношених – превалювання захворювання у дітей, народжених взимку. Час народження недоношених новонароджених, які сформували РН, незалежно від строку гестації та методу родорозршення, приходився на період з 9:00 до 14:00, з піком в 11:00-12:00 годин.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, новорожденные, пол, биоритмы.

Совершенствование современных методов выхаживания позволило значительно увеличить выживаемость недоношенных детей, что, в свою очередь, привело к увеличению удельного веса заболеваний, специфических для детей, рожденных до срока. Важное место среди перинатальной патологии занимает ретинопатия недоношенных (РН), являясь основной причиной развития слепоты и слабовидения у детей [4, 5]. Частота заболеваемости РН зависит от срока гестации, качества выхаживания, социально-экономических условий в различных странах и варьирует в пределах 19-30% [6]. В США ежегодно около 28 тысяч детей рождаются недоношенными, из которых 14-16 тысяч формируют РН, около 400-600 из них слепнут [10, 13]. В Украине ежегодно рождается около 40 тысяч недоношенных новорожденных, около 180 из них ежегодно теряют зрение в результате заболевания [4, 5]. Среди детей, развивших РН, только у 10% заболевание достигает пороговой стадии и требует хирургического лечения [6].

Ретинопатия недоношенных относится к мультифакториальным заболеваниям. В группу высокого риска входят недоношенные новорожденные со сроком гестации менее 32 недель и массой меньше 1500 г; новорожденные, получавшие длительную (более 30 дней) оксигенотерапию или искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) более 5 дней независимо от срока гестации [5]. К факторам риска так же относят: синдром задержки внутриутробного развития плода, наличие тяжелых кардиоваскулярных и респираторных расстройств, тяжелые внутриутробные инфекции, внутримозговые кровоизлияния, многоплодную беременность, гемотрансфузии [4-6]. Остается нерешенным вопрос – почему в одних случаях заболевание не развивается, в других – регрессирует, а в третьих – наблюдается прогрессирование сосудисто-пролиферативного процесса до пороговой стадии. Впервые идею о генетической предрасположенности к РН высказал Т. J. Flynn в 1992. В настоящее время

роль генетических факторов активно изучается зарубежными исследователями [8, 9]. Зарубежными исследователями активно обсуждается роль полового фактора, детерминирующего формирование РН. В ряде исследований было установлено, что у мальчиков РН развивается в 1,73 раза чаще [11, 12]. Существует мнение, что пол не влияет на риск развития РН в целом, но является фактором риска развития тяжелых форм заболевания [8, 9].

Успешное течение процессов адаптации возможно благодаря согласованной работе функциональных систем, что обеспечивается синхронизацией физиологических функций – биологическими ритмами [1, 7]. Данные, полученные в результате анализа исследований EUROPOP (European Program of Occupational Risks and Pregnancy Outcome) и FNPS (French National Perinatal Surveys) указывают на то, что беременность плодом мужского пола имеет больше шансов закончиться преждевременными родами [14]. Среди глубоконедоношенных мальчиков наблюдается более низкая выживаемость [2, 3, 10]. Исследования компенсаторно-адаптационных возможностей новорожденных указывают на наличие зависимости между нейроэндокринной реактивностью и временем рождения [2, 3]. Считается, что в основе становления биологических ритмов лежат циклические химические процессы и клеточные циклы [7]. Нарушение внутренних биоритмов, их десинхронизация, может приводить к снижению компенсаторных возможностей организма и, тем самым, усугублять течение патологических процессов [1, 2, 3]. Практически отсутствуют исследования по оценке таких факторов риска, как время рождения на формирование РН.

Целью данной работы было оценить влияние гендерных различий, сезонности и времени рождения недоношенных новорожденных с перинатальной патологией на формирование ретинопатии недоношенных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ наблюдений 170 новорожденных с перинатальной патологией, которые находились на выхаживании в условиях перинатального центра в 2011-2012 гг. Диагностика ретинопатии недоношенных и дифференцировка ее стадий про-

водилась офтальмологами «Центра диагностики и лечения ретинопатии недоношенных» согласно критериям протокола МОЗ Украины [5].

Все новорожденные были разделены на группы: I группу составили недоношенные новорожденные из группы риска по развитию РН, но не развившие ретинопатию – 55 детей (32,4%); II группу – недоношенные новорожденные, развившие ретинопатию 1 и 2 стадии с последующим регрессом заболевания – 80 детей (47,0%); III группу – недоношенные новорожденные, развившие РН 3 стадии, которым была проведена лазерокоагуляция – 35 детей (20,6%). Группы сопоставимы по клинико-анамнестическим данным. Статистический анализ данных проведен с помощью одностороннего критерия достоверности Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

В структуре перинатальной патологии обследованных новорожденных преобладало перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы. Так, перивентрикулярная ишемия 1-2 ст. наблюдалась у 72,0% детей I группы, 61,5% – во II группе, 62,3% – в III группе; гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы в виде внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 2 степени верифицировано у 12,5% новорожденных первой группы, 30,2% – во II группе и 34,5% – в III группе; ВЖК 3 степени чаще встречались у детей III группы – 14,2% по сравнению с новорожденными I группы – 5,5% и II группы – 9,3%.

Не выявлено различий в частоте внутриутробной пневмонии: 83,2% новорожденных I группы, 84,5% – во II группе, 85,6% – в III группе. Анемия недоношенных сформировалась практически в равных случаях – 37,4%, 39,2% и 40,3% в I, II и III группах. Бронхолегочная дисплазия встречалась у 3,6% детей I группы, а во II и III группе – 5,0% и 5,6% соответственно. Достоверных различий в продолжительности протезирования функции внешнего дыхания среди новорожденных не отмечалось: средняя продолжительность ИВЛ в I группе составила $8,0 \pm 2,1$ суток, $8,0 \pm 2,3$ суток – во II группе и $10,0 \pm 3,2$ суток – в III группе.

Характеристика новорожденных по половому признаку представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных по половому признаку

Пол	I группа (n=55)	II группа (n=80)	III группа (n=35)
Мальчики	28 (51,0%)	50 (62,5%)*	22 (63,2%)**
Девочки	27 (49,0%)	30 (37,5%)*	13 (36,8%)**

Примечания: * $p < 0,05$ – при сравнении I и II групп; ** $p < 0,05$ – при сравнении I и III групп.

При сравнении половой принадлежности отмечается достоверное преобладание мужского пола во II и III группах по сравнению с I группой.

Путем кесарева сечения родились 61,8% обследованных детей, в структуре которых 48,5% составили плановые операции, а 51,5% – urgentные. Достоверных отличий в выборе методики родоразрешения между группами не выявлено.

Анализ сезонности рождения детей, сформировавшихся РН (табл. 2), показал преобладание детей, рожденных в зимний период во II (52,5%) и III (42,8%) группах, в I группе сезонность рождения детей распределена относительно равномерно. При сравнении показателей между группами установлено достоверное преобладание количества детей, рожденных в зимний период во II и III группах по сравнению с I группой.

Таблица 2

Характеристика групп согласно сезону рождения

Сезон рождения	I группа (n=55)	II группа (n=80)	III группа (n=35)
Зима	15 (27,2%)	42 (52,5%)*	15 (42,8%)**
Весна	16 (29,2%)	20 (25,0%)	10 (28,6%)
Лето	15 (27,2%)	9 (11,3%)	5 (14,3%)
Осень	9 (16,4%)	9 (11,3%)	5 (14,3%)

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении I и II групп; ** $p < 0,05$ – при сравнении I и III групп.

Анализ времени рождения среди детей, рожденных путем самостоятельных родов, показал, что во II и III группах 37,8% детей родились в период с 9:00 до 11:00, 34,9% – в период с 12:00 до 14:00. Пик рождаемости наблюдался с 11:00 до 12:00 (26,9% – во II группе и 21,7% – в III группе). В I группе с 9:00 до 11:00 родилось 19,4% детей, с 12:00 до

14:00 – 27,2%, с пиком рождаемости с 12:00 до 13:00 (14,0%). Среди детей, рожденных путем кесарева сечения, наибольшее количество оперативных вмешательств проходило с 9:00 до 14:00: 31,6% – в I группе, 29,4% – во II группе, 27,8% – в III группе, с пиком с 11:00 до 12:00 (14% – в I группе, 26,7% – во II и 27,5% – в III).

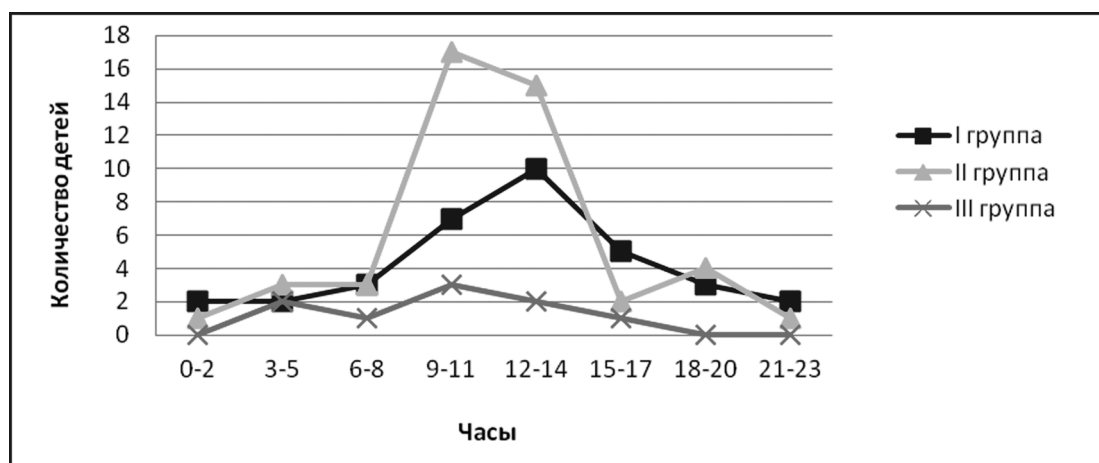


Рис. 1. Характеристика времени рождения новорожденных в группах.

Преждевременные роды обусловлены патологическими процессами в системе «мать-плацента-плод», что сопровождается нарушением биоритмов и срывом компенсаторно-адаптационных механизмов у недоношенных новорожденных [1].

Наличие фактора сезонности в формировании РН можно объяснить влиянием внешних физических факторов, действующих на генотип организма в момент его образования. Доказано, что именно вну-

триутробно закрепляется стереотип реагирования, и тем самым создается специфически действующая функциональная система реагирования [1–3].

Повышенная заболеваемость детей, рожденных в дневные часы, может быть связана с гормональными колебаниями плода и новорожденного и связанными с этим нарушениями процессов постнатальной адаптации недоношенных новорожденных [1–3]. Таким образом, биоритмологический десинхрониз

может выступать одним из факторов риска развития ретинопатии недоношенных. Полученные данные указывают на необходимость более глубокого изучения этиопатогенеза РН, поиска генетических предикторов развития заболевания, а значит возможности ее своевременной коррекции.

ВЫВОДЫ

1. Среди детей, сформировавших ретинопатию недоношенных разной степени тяжести, наблюдается преобладание новорожденных мужского пола: 62,5% – среди новорожденных с РН 1-2 ст. и 63,2% – среди детей с РН 3 ст. ($p < 0,05$).

2. Формирование РН характерно для недоношенных детей, рожденных в зимний период: 52,5% – среди новорожденных с РН 1-2 ст. и 42,8% – среди детей с РН 3 ст.

3. Время рождения недоношенных новорожденных с перинатальной патологией, сформировавших РН, не зависит от срока гестации и метода родоразрешения и приходится на период с 9:00 до 14:00 с пиком в 11:00-12:00.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных : руководство для педиатров, неонатологов, детских невропатологов и врачей ЛФК / Ю. С. Акоев [и др.] ; под ред. Г. В. Яцык ; Союз педиатров России, Науч. центр здоровья детей РАМН. – М. : ПедиатрЪ, 2012. – 155 с.

2. Кварцхелія Т. М. Діагностична та практична значущість індол амінів у недоношених новонароджених : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Кварцхелія Т. М. ; ХМАПО. – Х., 2005. – 20 с.

3. Клименко Т. М. Статеві та біоритмологічні аспекти клініки, діагностики і лікування новонароджених з асфіксією : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.10 / Клименко Т. М. ; ХДМУ. – Х., 2000. – 36 с.

4. Моїсеєнко Р. О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р. О. Моїсеєнко // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 11. – С. 6–9.

5. Протокол лікування дітей з ретинопатією недоношених : Наказ МОЗ України № 683 від 21.09.2009 р. – К., 2009. – 37 с.

6. Сайдашева Э. И. Избранные лекции по неонатальной офтальмологии / Сайдашева Э. И., Соменов Е. Е., Фомина Н. В. – СПб. : «Нестор-История», 2006. – 272 с.

7. Хильдебрандт Г. Хронобиология и хрономедицина / Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. ; пер. с нем. – М. : Арнебия, 2006. – 144 с.

8. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies / G. Holmström, P. van Wijngaarden, D. J. Coster [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91, № 12. – P. 1704–1708.

9. Grating visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group / V. Dobson, G. E. Quinn, C. G. Summers [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 129, № 7. – P. 840–846.

10. Kent A. L. Mortality and Adverse Neurologic Outcomes Are Greater in Preterm Male Infants / A. L. Kent, I. M. Wright, M. E Abdel-Latif // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, № 1. – P. 124–131.

11. Matthew J. Genetic Susceptibility to Retinopathy of Prematurity / J. Matthew, M. D. Bizzarro // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 1858–1863.

12. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand / B. A. Darlow, J. L. Hutchinson, D. J. Henderson-Smart [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 990.

13. Variation in rates of severe retinopathy of prematurity among neonatal intensive care units in the Australian and New Zealand Neonatal Network / B. A. Darlow, J. L. Hutchinson, J. M. Simpson [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. – P. 1592–1596.

14. Yang M. B. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity / M. B. Yang, E. F. Donovan, J. R. Wagge // J. AAPOS. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 253–261.

15. Zeitlin J. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? / J. Zeitlin, M. J. Saurel-Cubizolles, J. De Mouzon [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17, № 10. – P. 2762–2768.