

УДК 617.735-002-053.32:616.15:616-08

Риск развития тяжелой формы ретинопатии недоношенных в зависимости от гематологических показателей, гестационного возраста и некоторых лечебных факторов

С. В. Кацан, канд. мед. наук; А. А. Адаховская, врач-интерн

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»;
Одесса (Украина)

E-mail: adakhovskaya@yandex.ru

Актуальность. Учитывая широкую распространённость ретинопатии недоношенных (РН), актуальным является изучение факторов риска развития тяжелой РН.

Цель исследования – установить связь риска развития тяжелой формы РН с гематологическими показателями, гестационным возрастом и некоторыми лечебными факторами.

Материал и методы. Работа представляет собой ретроспективный анализ данных показателей крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты) у 1248 недоношенных новорожденных. Значения гематологических показателей получены из историй болезни новорожденных во время их пребывания в неонатальных подразделениях. Качественная оценка показателей крови выполнялась согласно рекомендациям Children's Reference Ranges for Routine Haematology Tests. Анализ проводился в пакетах MedCalc v.16.8.4 и EZR v.1.32.

Результаты. На риск развития тяжелой РН влияет совокупность факторных признаков: малый гестационный возраст ОШ (отношение шансов) = 0,52 (95% ДИ (доверительный интервал) 0,45 – 0,60), ($p < 0,001$); нахождение на аппарате искусственной вентиляции легких ОШ = 2,9 (95% ДИ 1,4 – 5,9), ($p = 0,003$); переливание крови ОШ = 1,23 (95% ДИ 1,03 – 1,49), ($p = 0,02$) и тромбоцитопения ОШ = 0,72 (95% ДИ 0,60 – 0,87), ($p < 0,001$).

Вывод. Данные факторных признаков необходимо учитывать в процессе диагностического мониторинга РН.

Ключевые слова:

ретинопатия недоношенных, факторы риска, тромбоцитопения

Актуальность. Ретинопатия недоношенных (РН) – вазопрлиферативное заболевание глаз недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структур глаза, в частности сетчатки и ее сосудистой сети [12, 9].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что на развитие РН влияет не столько фактор оксигенотерапии, сколько колебания парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови и резкая отмена эндогенного кислорода [1]. Экспериментальные исследования на новорожденных животных показали, что развитие неоваскуляризации и ретинопатии у них происходит при воздействии нормобарического или гипобарического кислорода [2, 10]. Повышение концентрации кислорода сопровождается вазоконстрикторным, вазооблитерирующим, деструктивным действием на сосуды хориоидеи, что уменьшает транспорт кислорода во внутренние слои сетчатки во время гипероксигенации животного. В условиях гипероксигенации происходит вазоконстрикция, что сопровождается гипоксией тканей при переходе животного в нормальные условия. Это, в свою очередь, сопровождается вазопрлиферацией, возникающей из-за количественных изменений в локальном сосудистом русле ряда медиаторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор

(IGF) и фактор роста фибробластов (FGF) [16]. «Относительная» гипоксия сетчатки индуцирует секрецию VEGF, вазопрлиферативного фактора, необходимого для нормального развития сосудистой сети сетчатки и выживаемости эндотелиальных клеток. Однако для роста VEGF-стимулированного сосуда требуется достаточное количество сывороточных IGF-1 факторов, количество которых ограничено из-за преждевременного рождения и потери связи ребенка с матерью. Поэтому с увеличением метаболических потребностей в развивающейся сетчатке изначально накапливается VEGF фактор и только с увеличением возраста ребенка повышается эндогенное продуцирование ИФР-1, что инициирует активность VEGF фактора и развитие пролиферативной ретинопатии [22].

Тромбоциты накапливают и транспортируют некоторые ключевые регуляторы ангиогенеза, включая VEGF фактор [14]. Поэтому можно выдвинуть гипотезу о возможной роли тромбоцитов в патогенезе РН. Суть ее в том, что если низкое содержание тромбоцитов в крови ограничивает накопление VEGF, то при повышении эндогенной продукции IGF-1, активируется кумулятивный VEGF фактор, что инициирует развитие нерегулируемой неоваскуляризации сетчатки.

Цель – установить связь риска развития тяжелой формы ретинопатии недоношенных с гематологическими показателями, гестационным возрастом и некоторыми лечебными факторами.

Материал и методы

Работа представляет собой ретроспективный количественный анализ данных некоторых показателей крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты) у 1248 недоношенных новорожденных с массой при рождении менее 2500 г и гестационным возрастом менее 37 недель, которые находились под наблюдением специалистов ГУ “Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины” (2010-2016 гг.). В нашем исследовании тяжелая форма ретинопатии недоношенных была определена как заболевание, требующее лечения путем лазерной коагуляции сетчатки.

Значения гематологических показателей получены из историй болезни новорожденных во время их пребывания в неонатальных подразделениях Одесской, Херсонской и Николаевской областных больниц, а также Городской клинической больницы г. Одессы. Забор крови выполнялся в условиях стационара на 4 неделе жизни новорожденного.

Согласно рекомендациям Children’s Reference Ranges for Routine Haematology Tests, количество эритроцитов (RBC) у новорожденного к 1 месяцу жизни в норме варьирует в пределах $3,1-4,3 \times 10^{12}$ на литр, тромбоцитов (PLT) – $180-400 \times 10^9$ на литр, лейкоцитов (WBC) – $6,0-18,0 \times 10^9$ на литр [8]. Эти значения мы использовали в своей работе для качественной оценки гематологических показателей.

Анализ результатов исследования проводился с использованием пакета MedStat [5]. Для построения и анализа математических моделей использовался пакет EZR v.1.32 [15].

Для представления частоты встречаемости признака рассчитывались процентный показатель и стандартная ошибка частоты ($\pm m\%$). При проведении сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат (с учетом поправки Йейтса). Для оценки связи количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с риском развития РН I типа, «пороговой» стадии РН и агрессивной задней ретинопатии недоношенных (АЗ-РН) был использован метод построения многофакторных моделей регрессии, оценка адекватности моделей проводилась с применением метода построения кривых операционных характеристик (ROC-кривых).

Качество прогнозирования оценивалось размерами площади под кривыми (Area Under the Curve - AUC), показателями чувствительности и специфичности тестов, рассчитывался их 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для отбора факторных признаков моделей был использован метод включения/исключения (Stepwise). В качестве факторных признаков рассматривались 8 показателей: гестационный возраст, масса при рождении, пол ребенка, переливание крови, искусственная вентиляция легких, уровень эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов. В качестве метода отбора использован информационный критерий Акаике. При оценке силы влияния факторного признака на риск неэффективности лечения рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ (доверительный интервал).

Результаты

В данное исследование включены медицинские карты 1248 недоношенных новорожденных. При этом у 896 детей исследуемое заболевание не выявлено, у 352 была выявлена ретинопатия недоношенных, из них у 133 детей диагностирована ее тяжелая форма ($Y=1$). Нами был проведен анализ связи уровней эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов – с риском необходимости лечения ретинопатии недоношенных.

Для проведения анализа применялся метод построения многофакторной модели регрессии. Модель адекватна ($\chi^2=20,9$ при трех степенях свободы, $p<0,001$). Показатель детерминации модели R²Nagelkerke равнялся 0,043, что является свидетельством слабой связи указанных признаков с риском необходимости лечения. В таблице 1 приведены результаты анализа для каждой переменной (в рамках трехфакторной логистической модели регрессии).

При проведении анализа выявлено повышение ($p<0,001$) риска необходимости лечения при снижении у новорожденных уровня тромбоцитов, ОШ=0,70 (95% ДИ 0,60 – 0,83) на каждые 100 единиц повышения уровня тромбоцитов (при стандартизации по остальным показателям крови).

Следует отметить, что полученная модель (при учете только показателей крови) обладает слабой прогностической способностью. На рисунке 1 приведена кривая операционных характеристик этой модели, площадь под ROC-кривой AUC=0,59 (0,56 – 0,62), статистически значимо ($p<0,001$) отличается от 0,5.

При выборе оптимального порога чувствительность этой модели составила 46,3% (95% ДИ 36,0 –

Переменная	Коэффициент модели, $b \pm m$	Уровень значимости отклонения коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ)
Эритроциты	-0,069 \pm 0,096	0,48	0,93 (0,77–1,13)
Тромбоциты	-0,35 \pm 0,08	<0,001*	0,70 (0,60–0,83)
Лейкоциты	0,21 \pm 0,15	0,16	1,23 (0,92–1,64)

Таблица 1. Коэффициенты трехфакторной логистической модели регрессии при прогнозировании риска необходимости лечения ретинопатии недоношенных

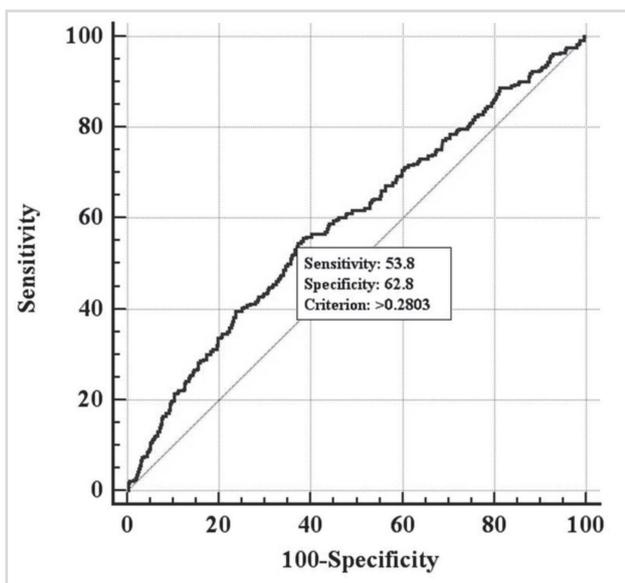


Рис.1. ROC-кривая модели прогнозирования риска необходимости лечения (три факторных признака).

56,8%), специфичность модели – 80,1% (95% ДИ 77,4% – 82,6%).

Для определения роли эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в развитии тяжелой ретинопатии недоношенных в совокупности с другими факторами риска [6] была предложена логистическая модель прогнозирования, обладающая высокими прогностическими качествами (при стандартизации по всем показателям).

В таблице 2 представлены результаты пошагового отбора (использован метод включения/исключения переменных).

Проведено 5 повторений, в ходе которых были исключены переменные, не влияющие на риск развития

тяжелой ретинопатии недоношенных. Наименее значимые факторы были исключены из модели первыми. В модель прогнозирования риска необходимости лечения ретинопатии недоношенных было включено 4 признака: гестационный возраст, ИВЛ, переливание крови и тромбоциты. Модель, построенная на указанных четырех признаках, адекватна ($\chi^2=218,7$ при пяти степенях свободы, $p<0,001$). Показатель детерминации модели $R^2\text{Nagelkerke}=0,42$ является свидетельством сильной связи признаков с риском необходимости лечения. В таблице 3 приведены результаты анализа для каждой переменной (в рамках четырехфакторной логистической модели регрессии).

При проведении анализа выявлено снижение ($p<0,001$) риска необходимости лечения при повышении гестационного возраста новорожденных, ОШ = 0,52 (95% ДИ 0,45 – 0,60) на каждую неделю (при стандартизации по остальным факторам риска). Выявлено повышение ($p=0,003$) риска необходимости лечения при использовании искусственной вентиляции легких у новорожденных, ОШ = 2,9 (95% ДИ 1,4 – 5,9) при стандартизации по остальным факторам риска. С повышением ($p=0,02$) риска необходимости лечения связан фактор переливания крови у новорожденных, ОШ = 1,23 (95% ДИ 1,03 – 1,49), при стандартизации по остальным факторам риска. Выявлена также необходимость учета уровня тромбоцитов – так, при снижении у новорожденных уровня тромбоцитов риск необходимости лечения повышается ($p<0,001$), ОШ = 0,72 (95% ДИ 0,60 – 0,87) на каждые 100 единиц снижения уровня тромбоцитов (при стандартизации по остальным показателям крови).

Следует отметить, что полученная четырехфакторная модель обладает хорошей прогностической способностью. На рисунке 2 приведена кривая опе-

Таблица 2. Переменные, включенные/исключенные в модель прогнозирования риска необходимости лечения ретинопатии недоношенных

№ итерации	Переменные, включенные в модель	Переменные, исключенные из модели	Значение критерия, AIC
0	Нулевая модель		630,2
1	Y ~ эритроциты + гестационный возраст + ИВЛ + лейкоциты + переливание крови + пол ребенка + тромбоциты + масса при рождении	–	426,2
2	Y ~ эритроциты + гестационный возраст + ИВЛ + переливание крови + пол ребенка + тромбоциты + масса при рождении	Лейкоциты	424,3
3	Y ~ эритроциты + гестационный возраст + ИВЛ + переливание крови + тромбоциты + масса при рождении	Лейкоциты Пол ребенка	423,0
4	Y ~ гестационный возраст + ИВЛ + переливание крови + тромбоциты + масса при рождении	Лейкоциты Пол ребенка Эритроциты	422,0
5	Y ~ гестационный возраст + ИВЛ + тромбоциты + переливание	Эритроциты Пол ребенка Масса при рождении Лейкоциты	421,7

Таблица 3. Коэффициенты четырехфакторной логистической модели регрессии прогнозирования риска необходимости лечения ретинопатии недоношенных

Переменная	Коэффициенты модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ)
Гестационный возраст	-0,65±0,07	<0,001*	0,52 (0,45–0,60)
ИВЛ	1,07±0,36	0,003*	2,9 (1,4–5,9)
Переливание крови	0,22±0,09	0,02*	1,23 (1,03–1,49)
Тромбоциты	-0,33±0,09	<0,001*	0,72 (0,60–0,87)

рациональных характеристик этой модели, площадь под ROC-кривой AUC=0,89 (0,87 – 0,93), статистически значимо ($p < 0,001$) отличается от 0,5.

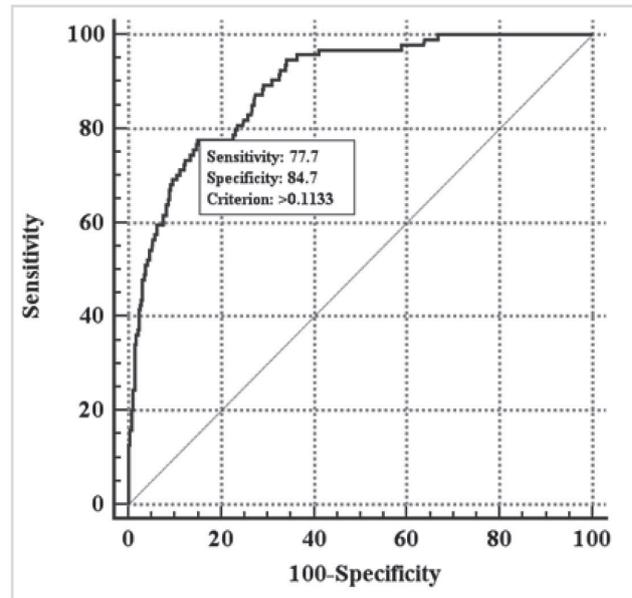
При выборе оптимального порога чувствительность этой модели составила 77,6% (95% ДИ 67,9% – 85,6%), специфичность модели – 85,0% (95% ДИ 82,6% – 87,2%).

Обсуждение

Ангиогенез состоит из серии сложных биохимических процессов, требующих последовательной активации клеточного рецептора несколькими факторами роста, такими как фактор роста фибробластов (FGF), основной FGF, трансформирующий фактор роста (TGF- α), TGF- β , фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ангиогенин, интерлейкин (IL-8), ангиопоэтины, а также фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [16]. В то время как физиологический ангиогенез необходим для роста, развития, поддержания и восстановления сосудов, тканевая гипоксия стимулирует патологический ангиогенез, что вызывает развитие деструктивных процессов. [4]. Согласно современным данным, тромбоциты являются основными регуляторами ангиогенных белков, в том числе VEGF фактора [13]. Однако до сих пор неясно, нарушает ли тромбоцитопения баланс VEGF фактора и как эти нарушения влияют на развитие вазопрлиферативного заболевания сетчатой оболочки недоношенных детей – ретинопатии недоношенных.

Впервые Vinekar et al. [25] и Jensen et al. [16] отметили существенную разницу между количеством тромбоцитов в группах детей с АЗ-РН и без ретинопатии недоношенных. Vinekar et al. описали случай спонтанного саморегресса агрессивной формы ретинопатии недоношенных после многократных переливаний тромбоцитарной массы и последующего повышения уровня тромбоцитов в крови ребенка. В своей работе мы изучили корреляцию между уровнем гематологических показателей и риском развития заболевания на большой выборке недоношенных новорожденных ($n=1248$) и обнаружили прочную связь между низким уровнем тромбоцитов и высоким риском развития тяжелой ретинопатии недоношенных.

Тромбоцитопения является важным фактором риска развития ретинопатии недоношенных, требующей лечения, ее уровень обратно пропорционален тяжести

**Рис. 2.** ROC-кривая модели прогнозирования риска необходимости лечения (четыре факторных признака).

течения процесса. В 2011 году были изданы труды научных сотрудников Scheie Eye Institute, университета Пенсильвании, Филадельфия [16]. Согласно их данным, среди 91 случая в 25% обнаружена тромбоцитопения, которая ассоциировалась с развитием ретинопатии недоношенных 1 типа зоны 1 ($n = 16$; OR = 9.00; 95% CI, 1.14-71.0), но не зон 2 и 3 (OR = 1.43; 95% CI, 0.54-3.75). Шведская группа ученых в сентябре 2016 года опубликовала интересные данные о связи АЗ-РН с множественными «инфекционными эпизодами», такими как сепсис, некротизирующий энтероколит, повышение С-реактивного белка ≥ 10 мг/л и другими состояниями, требующими антибактериальной терапии, и тромбоцитопенией ($n=9$) [17]. Была статистически подтверждена связь между АЗ-РН и тромбоцитопенией: у 9 детей тромбоцитопения наблюдалась в первый месяц жизни, в 6 случаях период снижения количества тромбоцитов наблюдался и после 1 месяца жизни (на 31-34 неделях постконцептуального возраста). В сравнении с группой контроля во всех случаях АЗ-РН регистрировалось на менее двух «инфекционных эпизодов»: один на 1 месяце жизни, второй – на втором. Чаще развивался некротизирующий энтероколит (8/9 против 1/9, p

<0,01) и сепсис (9/9 против 3/9, $p < 0,01$); все «инфекционные эпизоды» сопровождались значительной тромбоцитопенией ($90 \times 10^9 /л$, диапазон 4-459 /л, $p < 0,001$). Равным образом изучаемая нами категория пациентов, а именно недоношенные дети, имеет большое количество сопутствующих заболеваний, поэтому низкий уровень тромбоцитов действительно может быть ассоциирован с любым из них, в том числе – с сепсисом, некротизирующим энтероколитом, повышением С-реактивного белка ≥ 10 мг/л и другими состояниями, требующими антибактериальной терапии.

Помимо этого, изучаются другие факторы риска ретинопатии недоношенных. Неоднократно доказано влияние малого гестационного возраста и низкой массы при рождении на развитие РН, более того, степень незрелости во многом определяет тяжесть заболевания [19,21]. Однако в ряде работ статистически значимым оказался только малый гестационный возраст. Так, Woo S. J. и соавт. подтвердили это на основании результатов, полученных в группе недоношенных близнецов [26]. EXPRESS группы провели линейно-логарифмическую связь между развитием тяжелой РН и ГВ: чем выше гестационный возраст, тем риск развития тяжелой РН был меньше. Точно так же, согласно нашим данным, риск развития РН снижается с увеличением гестационного возраста, (ОШ=0,63, $p < 0,0001$) на каждую неделю срока. Кроме того, риск развития РН снижается с увеличением массы при рождении, (ОШ=0,74, $p < 0,0001$) на каждые 100 грамм [3].

Респираторный дистресс-синдром новорожденного увеличивает потребность ребенка в дополнительной оксигенации. Кислородная поддержка в течение 28 дней и более приводит к повреждению незрелых капилляров сетчатки, образованию свободных радикалов, облитерации сосудов и, в конечном счете, реваккуляризации. В связи с этим фактом в нескольких исследованиях было высказано предположение о важности избежания $SpO_2 > 92-95\%$ и колебаний насыщения кислородом [11]. Согласно литературным данным, длительность кислородной поддержки > 40 дней, > 30 дней, > 7 дней в исследованиях Niwald [18], Pinheiro [20], Nakeem [14], соответственно, является независимым фактором риска развития тяжелой РН. Исследование 9187 детей под руководством Tasman W. определило влияние таких факторов, как мужской пол, низкий гестационный возраст, открытый артериальный проток (ОАП) и переливание крови более двух раз на риск развития тяжелой РН у 12,7% из 1163 больных РН данной группы [24]. К только что сказанному остается добавить, что нами при проведении многофакторного анализа найдено повышение риска ($p = 0,004$) развития тяжелой РН при нахождении ребенка на искусственной вентиляции легких ОШ = 2,7 (95% ДИ 1,4 – 5,2). По нашим данным, риск развития тяжелой РН повышается также ($p = 0,022$) при переливании кровезаменителей, ОШ = 1,22 (95% ДИ 1,03 – 1,43) [6].

Описание патогенетических процессов позволяет глубже изучить причину развития заболеваний, а в некоторых случаях найти ее и подобрать эффективную этиотропную терапию. Определив корреляцию между тромбоцитопенией, гестационным возрастом, ИВЛ, фактором переливания крови и риском необходимости лечения, мы выделили совокупность факторных признаков, которые необходимо учитывать в процессе диагностического мониторинга ретинопатии недоношенных. При анализе АУС установлено, что уровень тромбоцитов занимает второе место по значимости среди признаков, связанных с риском развития тяжелой РН. Более значимым фактором риска является лишь гестационный возраст новорожденного ребенка. Однако нужно изучить, насколько эффективна данная совокупность факторов в прогнозировании тяжелой ретинопатии недоношенных.

Выводы

1. Тромбоцитопения является важным независимым фактором риска развития тяжелой ретинопатии недоношенных ($p < 0,001$), отношение шансов (ОШ) = 0,70 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,60 – 0,83).

2. Установлено, что в совокупности с другими факторами риска (гестационный возраст, искусственная вентиляция легких, переливание крови) тромбоцитопения занимает второе место после гестационного возраста по значимости среди признаков, связанных с риском развития тяжелой ретинопатии недоношенных ($p < 0,001$), отношение шансов (ОШ) = 0,72 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,60 – 0,87).

Литература

1. Катаргина Л. А., Коголева Л. В. Патогенез нарушений зрения у детей с РН // Зрительные функции и их коррекция у детей: Руководство для врачей / Под ред. С. Э. Автисова, Т. П. Кащенко, А. М. Шамшиновой. – М. 2005. – С. 459-475.
2. Катаргина Л. А., Осипова Н. А. Основные принципы экспериментального моделирования ретинопатии недоношенных на животных // Российская педиатрическая офтальмология – 2014. – №1. – С. 56-60.
3. Кацан С. В., Бойчук И. М., Заичко Е. С. Распространенность и риск необходимости лечения ретинопатии недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста // Международный научно-практический журнал «Офтальмология. Восточная Европа» – 2017. – Том 7, №4. – С. 513-523.
4. Клишкин А. С., Медведева М. В. Современный взгляд на проблему ретинопатии недоношенных // Вестник РАМН. – 2014. – № 3-4. – С. 36-42.
5. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Д.: Папакица Е. К., 2006. – С. 214.
6. Федотова С. П., Адаховская А. А., Заичко Е. С., Кацан С. В. Факторы риска развития ретинопатии недоношенных у преждевременно рожденных детей // Офтальмологический журнал Казахстана. – 2017. – № 1-2 (51). – С. 69-76.

7. **Austeng D., Blennow M., Ewald U.** Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS) // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99. – P. 978–992.
8. Children's Reference Ranges for Routine Haematology Tests [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/Childrens%20FBC%20Reference%20Ranges.pdf>
9. **Dorfman A., Dembinska O., Chemtob S., Lachapelle P.** Early manifestations of postnatal hyperoxia on the retinal structure and function of the neonatal rat // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. – Vol. 49(№1). – P. 458-466.
10. **Fruittiger M.** Development of the mouse retinal vasculature: angiogenesis versus vasculogenesis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2002. - Vol. 43. - P. 522-527.
11. **Garcia-Serrano J. L., Ramirez-Garcia M. C., Pinar-Molina R.** Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease // *Arch Soc Esp Ophthalmol.* – 2009. – № 4. – Vol. 84 – P. 191-198.
12. **Gilbert C.** Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control // *Early Hum Dev.* – 2008. – Vol. 84. – P. 77–82.
13. **Gunn D. J., Cartwright D. W., Gole G. A.** Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 40. – P. 93–99.
14. **Italiano J. E., Richardson J. L., Patel-Hett S.** Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 1227-1233.
15. **Kanda Y.** Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol.48. – P.452-458.
16. **Jensen A. K., Ying G. S., Huang J., Karp K., Quinn G. E., Binenbaum G.** Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity // *J AAPOS.* – 2011. – №1. – Vol. 15. – P. 132-139.
17. **Lundgren P., Lundberg L., Helligren G. et al.** Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia // *Neonatology.* – 2017. – Vol. 111. – P. 79-85.
18. **Markestad T., Kaarensen P. I., Ronnestad A.** Norwegian extreme prematurity study group. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1289-1298.
19. McHolm J. R., Hartnett M. E. Retinopathy of prematurity: current understanding based on clinical trials and animal models // *Pediatric Retina.* – Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.
20. **Palmer E. A., Flynn J. T., Hardy R. J. et al.** Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group // *Ophthalmology.* – 1991. – №11. – Vol. 98. – P. 1628-1640.
21. Retinopathy of prematurity: Clinic and Pathogenesis // *Ophthalmologica.* – 2008. – Vol. 222. – P.220-224.
22. **Smith L. E.** Pathogenesis of retinopathy of prematurity // *Growth Hormone and IGF Research.* – 2004. – Vol. 14. – P. 140-144.
23. **Taqi A. M., Syed R., Chaudhry T. A., Ahmad K., Salat M. S.** Retinopathy of prematurity: frequency and risk factors in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan // *J PakMedAssoc.* – 2008. – №4. – Vol. 58 – P.186-190.
24. **Tasman W.** Retinopathy of prematurity: Do we still have a problem? The Charles L. Schepens lecture // *Arch Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129. – 1083–1086.
25. **Vinekar A., Hegde K., Gilbert C. et al.** Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? // *Retina (Philadelphia).* – 2010. – Vol. 30. – P. 20-23.
26. **Woo S. J., Park K. H., Ahn J.** A co-twin study of the relative effect of birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity // *Eye.* – 2011. – Vol. 25. – P. 1478–1483.

Поступила 26.03.2018

Ризик розвитку важкої форми ретинопатії недоношених залежно від гематологічних показників, гестаційного віку і деяких лікарських факторів

Кацан С. В., Адаховська А. О.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; Одеса (Україна)

Актуальність. З огляду на широку поширеність ретинопатії недоношених (РН), актуальним є вивчення факторів ризику розвитку важкої РН.

Мета дослідження – встановити зв'язок ризику розвитку важкої форми РН з гематологічними показниками, гестаційним віком і деякими лікувальними факторами.

Матеріал і методи. Робота представляє собою ретроспективний аналіз даних показників крові (еритроцити, тромбоцити, лейкоцити) у 1248 недоношених новонароджених. Значення гематологічних показників одержані з історії хвороби новонароджених під час їх перебування в неонатальних підрозділах. Якісна оцінка показників крові виконувалася відповідно до рекоменда-

цій *Children's Reference Ranges for Routine Haematology Tests*. Аналіз проводився в пакетах *MedCalc v.16.8.4* і *EZR v.1.32*.

Результати. На ризик розвитку важкої РН впливає сукупність факторних ознак: малий гестаційний вік ВІШ (відношення шансів) = 0,52 (95% ДІ (довірчий інтервал) = 0,45 - 0,60), ($p < 0,001$); знаходження на апараті штучної вентиляції легень ВІШ = 2,9 (95% ДІ 1,4 - 5,9), ($p = 0,003$); переливання крові ВІШ = 1,23 (95% ДІ 1,03 - 1,49), ($p = 0,02$) і тромбоцитопенія ВІШ = 0,72 (95% ДІ 0,60 - 0,87), ($p < 0,001$).

Висновки. Дані факторних ознак необхідно враховувати в процесі діагностичного моніторингу РН.

Ключові слова: ретинопатія недоношених, фактори ризику, тромбоцитопенія.