

Анализ и прогноз исходов ретинопатии у недоношенных детей, рожденных в различные сезоны солнечной активности

Кутимова Е. Ю.

врач-офтальмолог

Матросова Ю. В.

к.м.н., заведующий, детское отделение

Шутова С. В.

к.б.н., научный сотрудник

Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Тамбов, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Кутимова Елена Алексеевна; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Цель: анализ и прогноз исходов ретинопатии недоношенных (РН) в зависимости от солнечной активности во время рождения и срока гестации. **Материал и методы.** Произведена случайная выборка 229 карт недоношенных детей, рожденных с 2017 по 2019 г. Исследуемые были разделены на 2 группы: 1 группа – дети с РН (1, 2 и 3 степени) и 2 группа – без РН (преретинопатия). У детей с РН учитывали исход заболевания: проведение лазерной коагуляции (ЛК) и самопроизвольный регресс. Также все дети были распределены по сезонам рождения: зима, весна, лето, осень. **Результаты.** Получены сезонные различия исхода ретинопатии: у детей, рожденных весной и летом, процент самопроизвольного регресса был значительно ниже и составил 15% весной, 13,2% летом, 29% осенью и 29,6% зимой. Доля проведенной ЛК, наоборот, составила 21,7%-28,3 % в весенне-летний период и 9,7%-14,8% в осеннее-зимний. **Заключение.** Построена математическая модель прогноза исхода ретинопатии новорожденных, определяющая вероятность самопроизвольной регрессии заболевания на основании таких независимых переменных как уровень инсоляции и гестационный возраст ребенка. Согласно полученной формуле, вероятность самопроизвольной регрессии ретинопатии возрастает с увеличением гестационного возраста и снижением солнечной активности в период рождения. Вероятность необходимости лазеркоагуляции, напротив, возрастает при уменьшении гестационного возраста и увеличении интенсивности инсоляции.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, солнечная активность, срок гестации, профилактика, прогноз

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-67-75

Для цитирования: Кутимова Е. Ю., Матросова Ю. В., Шутова С. В. Анализ и прогноз исходов ретинопатии у недоношенных детей, рожденных в различные сезоны солнечной активности. *Медицина* 2020; 8(3): 67-75.

Актуальность исследования

В настоящее время благодаря совершенствованию методов выхаживания и развитию службы интенсивной терапии и реанимации неуклонно увеличивается выживаемость глубоко недоношенных детей [5]. Ежегодно в России рождается около 100 тыс. недоношенных детей. По данным выборочных научных исследований, из этих детей

около 70% относится к группе риска по развитию заболеваний органа зрения. Примерно у 25-37% формируется ретинопатия недоношенных, терминальные стадии которой являются одной из наиболее частых причин слепоты [3,4].

Ретинопатия недоношенных является тяжелым мультифакториальным заболеванием, на частоту и степень которого влияет ряд факторов: масса и гестационный возраст ребенка, наличие соматических и инфекционных заболеваний у матери, гипероксигенация.

Однако причины прогрессирующей ретинопатии недоношенных и патогенез заболевания полностью не изучены. В прошлом многие факторы, такие как применение кислородотерапии, чрезмерное воздействие света и гипоксия, рассматривались как возможные причины [1,6].

В связи с этим появились работы, направленные на изучение влияния воздействия солнечного света на сетчатку недоношенных детей.

Несмотря на то, что работы по исследованию влияния солнечного света на развитие ретинопатии недоношенных единичны, многие авторы сходились во мнении, что уменьшение воздействия на сетчатку недоношенных детей яркого света не влияет на частоту развития заболевания.

В других же экспериментальных исследованиях было показано, что яркое освещение может приводить к необратимому повреждению сетчатки. Однако проведенные до настоящего времени клинические исследования показали противоречивые результаты влияния света на развитие болезни у доношенных детей [7].

В 2019 г группой авторов из Ростовского государственного медицинского университета выявлена сезонная взаимосвязь возникновения РН. Авторами выявлено, что наибольшее количество РН с наибольшим числом неблагоприятных исходов и оперативных вмешательств приходится на сезонный период май-август, в котором наблюдалась наибольшая солнечная активность. Наименьшее проявление РН, применение лазерного оперативного лечения и развитие неблагоприятных исходов выявлено в период январь-апрель и сентябрь-декабрь [2].

В работах Yang MB et al 2013 г установлена взаимосвязь длины дня во время ранней гестации и риска развития РН. Методом множественной логистической регрессии авторами была получена прогностическая модель РН и показано, что продолжительность светового дня в течение первых 90 дней после предполагаемого зачатия ассоциируется с развитием РН, следовательно, число случаев ретинопатии недоношенных в весенне-летний период было значительно выше, чем в осенне-зимний [8].

Таким образом, есть основания полагать возможность проведения математического прогноза риска развития РН в зависимости от солнечной активности.

Цель исследования

Цель исследования – проанализировать и спрогнозировать исход ретинопатии у недоношенных детей, рожденных в различные сезоны солнечной активности.

Материал и методы исследования

Произведена случайная выборка 229 карт недоношенных детей, рожденных в Перинатальном центре г.Тамбов в период с 2017 по 2019 г.

Все исследуемые были разделены на 2 группы: 1 группа – дети с ретинопатией недоношенных (1, 2 и 3 степени): средний срок гестации $27,1 \pm 2,3$ недель; средний вес при рождении 1008 ± 390 г. и 2 группа-недоношенные дети без ретинопатии (преретинопатия), средний срок гестации составил $30,3 \pm 2,12$ недель; средний вес при рождении 1614 ± 380 г. У пациентов с ретинопатией недоношенных учитывался исход заболевания: дети с проведенной лазерной коагуляцией (ЛК) и самопроизвольным регрессом. Также, в соответствии с датой рождения все дети были распределены по сезонам (зима, весна, лето, осень) и по периодам согласно солнечной активности: с пониженной (зима-осень) и повышенной (весна-лето) инсоляцией.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (DellInc., США). Групповые данные представлены в абсолютных (число человек) и относительных (%) величинах, оценка значимости различий осуществлялась по критерию Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Для решения задачи прогнозирования благоприятного исхода (самопроизвольный регресс ретинопатии) был применен метод бинарной логистической регрессии. Вероятность самопроизвольного регресса кодировалась как бинарный признак (регресс – «1», ЛК – «0»), независимые переменные — инсоляция и гестационный возраст. Оценка работоспособности математической модели проводилась по критерию согласия χ^2 и методом «скользящего экзамена».

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ наличия и исходов ретинопатии у детей, рожденных в разные сезоны года (табл. 1). Распределение детей с преретинопатией по сезонам рождения выглядело следующим образом: рожденных осенью – 61,3%, зимой – 55,6%, весной –

63,3%, летом – 58,4%. Следовательно, у детей с преретинопатией существенных различий по сезонам рождения не выявлено.

Таблица 1. Распределение рожденных в разные сезоны года детей по признаку ретинопатии

Время года	Без РН	С РН		
		Всего	ЛК	Регресс
Осень (n=62)	38 (61,3%)	24 (38,7%)	6 (9,7%)	18 (29%)
Зима (n=54)	30 (55,6%)	24 (44,4%)	8 (14,8%)	16 (29,6%)
Весна (n=60)	38 (63,3%)	22 (36,7%)	13 (21,7%)	9 (15%)
Лето (n=53)	31 (58,4%)	22 (41,6%)	15 (28,3%)	7 (13,2%)
Различия групп Осень-Зима и Лето-Весна	$\chi^2=0,14$ $p=0,706$		$\chi^2=6,17$ $p=0,013$	$\chi^2=7,70$ $p=0,006$

В группе детей с РН: рожденных осенью 38,7%, из них – 9,7% с самопроизвольным регрессом, 29% была проведена ЛК; у рожденных зимой – соответственно 44,4% (29,6% – регресс, 14,8% – ЛК). У детей, рожденных весной и летом, процент самопроизвольного регресса был значительно ниже, чем у детей, рожденных осенью и зимой, и составил 15% весной, 13,2% летом, 29% осенью и 29,6% зимой. Доля проведенной ЛК наоборот, составила 21,7%-28,3 % в весенне-летний период и 9,7%-14,8% в осеннее-зимний. На основании этого можно заключить, что у рожденных весной и летом детей процент самопроизвольного регресса ретинопатии существенно ниже, чем у детей, рожденных в период зима-осень. Соотношение количества произведенных ЛК с сезонами рождения детей имеет противоположный характер.

На основании полученных результатов было сделано предположение, что важное влияние на исход ретинопатии недоношенных оказывает солнечная инсоляция, соответствующая времени рождения.

Для решения задачи математического прогнозирования исхода ретинопатии новорожденных был применен метод бинарной логистической регрессии. На основании морфофункциональных параметров ребенка и уровня инсоляции после рождения нами была рассчитана бинарная зависимая переменная, равная единице при благоприятном исходе заболевания и нулю при неблагоприятном. Мы отнесли к «неблагоприятным исходам» необходимость проведения лазеркоагуляции, а к «благоприятным» самопроизвольную регрессию. В качестве независимых переменных были выбраны уровень инсоляции и гестационный возраст ребенка. Параметр веса ребенка был исключен из числа предикторов, так как он сильно коррелирует с гестационным возрастом ($r=0,804$).

Уравнение для оценки вероятности исхода методом логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$y = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2) / \{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2)\};$$

где b_0 , b_1 , b_2 – регрессионные коэффициенты независимых переменных x_0 , x_1 , x_2 .

Предсказываемые значения для зависимой переменной больше или равны 0 и меньше или равны 1 при любых значениях независимых переменных, причем при $y > 0,5$ – высока вероятность самопроизвольной регрессии. Результаты математического моделирования представлены в табл. 2 и табл. 3.

Таблица 2. Коэффициенты регрессионной функции прогноза благоприятного исхода ретинопатии новорожденных методом логистической регрессии

	b_0	Инсоляция, кВт*ч/м ₂ (X1)	Гестационный возраст, нед. (X2)
Значение	-2,5920	-0,3638	0,1546

Клинический пример № 1

Пациент К., дата рождения 24.12.2017, гестационный возраст 25 недель. Вес при рождении 770 г. Диагноз: ретинопатия 2 степени.

При математическом моделировании вероятности благоприятного исхода:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot X_1 + 0,1546 \cdot X_2) / (1 + \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot X_1 - 0,1546 \cdot X_2));$$

где X_1 — уровень инсоляции (в декабре составляет 1,58 кВт*ч/м₂); X_2 — гестационный возраст (25 недель).

Подставляя полученные данные в уравнение, получаем:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot 1,58 + 0,1546 \cdot 25) / (1 + \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot 1,58 + 0,1546 \cdot 25)) = 0,668.$$

Полученное значение переменной $y > 0,5$ прогнозирует высокую вероятность достижения благоприятного исхода – самопроизвольного регресса. Исход, который наблюдался у данного пациента в реальности – самопроизвольная ретинопатия, следовательно, прогноз подтвердился.

Клинический пример № 2

Пациентка Л., дата рождения 25.07.2017, гестационный возраст 27 недель. Вес при рождении 890 г. Диагноз: ретинопатия 2 степени.

При математическом моделировании вероятности благоприятного исхода:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot X_1 + 0,1546 \cdot X_2) / (1 + \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot X_1 - 0,1546 \cdot X_2));$$

где X_1 — уровень инсоляции (в июле составляет 5,99 кВт*ч/м²); X_2 — гестационный возраст (27 недель).

Подставляя полученные данные в уравнение, получаем:

$$y = \exp(-2,5920 - 0,3638 \cdot 5,99 + 0,1546 \cdot 27) / (1 + \exp((-2,5920 - 0,3638 \cdot 5,99 + 0,1546 \cdot 27))) = 0,355.$$

Полученное значение переменной $y < 0,5$ прогнозирует низкую вероятность достижения благоприятного исхода — самопроизвольного регресса, что означает высокую вероятность необходимости проведения ЛК. Исход, который наблюдался у данного пациента в реальности — ЛК, следовательно, прогноз подтвердился.

Анализ результатов прогнозирования благоприятного исхода ретинопатии новорожденных (табл. 4) показывают, что построенная нами модель имеет удовлетворительный уровень точности и может применяться в процессе принятия врачебных решений.

Таблица 3. Результаты прогнозирования благоприятного исхода ретинопатии новорожденных

Вариант исхода		Прогнозируемый исход		Всего	Правильный прогноз
		0	1		
Наблюдаемый исход	0	26	16	42	61,9%
	1	14	36	50	72,0%
Всего		40	52	92	67,4%

Таким образом, нами была построена математическая модель, которая позволяет прогнозировать вероятность благоприятного исхода ретинопатии новорожденных. Статистическая значимость модели оказалась достаточно высокой: $p = 0,001$ для критерия согласия $\chi^2 = 13,65$, что указывает на ее работоспособность. Кроме того, для полученной модели была осуществлена проверка на предмет ее устойчивости и эффективности на разных выборках данных. В связи с относительной малочисленностью выборки (общее число случаев составило 92 глаза), оценка работоспособности модели осуществляли методом «скользящего экзамена» («jack-knife») — поочередно временно удаляли 20% объектов исследования из набора данных и пересчитывали параметры модели, а затем сопоставляли их. Отличия полученных результатов (по параметру точности прогноза) не превышали 5%.

Выводы

1. При анализе исходов ретинопатии у недоношенных детей, выявлены их различия в зависимости от сезонной инсоляции.
2. У детей, рожденных весной и летом, процент самопроизвольного регресса составил 15% весной, 13,2% летом, у рожденных в осенне-зимний период процент регресса значительно выше и составляет 29% осенью и 29,6% зимой. Доля проведенной ЛК наоборот, составила 21,7%-28,3 % в весенне-летний период и 9,7%-14,8% в осенне-зимний.
3. Построена математическая модель прогноза исхода ретинопатии новорожденных, определяющая вероятность самопроизвольной регрессии заболевания на основании таких независимых переменных как уровень инсоляции и гестационный возраст ребенка. Согласно полученной формуле, вероятность самопроизвольной регрессии ретинопатии возрастает с увеличением гестационного возраста и снижением солнечной активности в период рождения. Вероятность необходимости лазеркоагуляции, напротив, возрастает при уменьшении гестационного возраста и увеличении интенсивности инсоляции.

Литература

1. Дегтярев Д.Н., Канн И.Г., Асташева И.Б., Дегтярева А.В. Частота и тяжесть проявлений РН в зависимости от уровня организации перинатальной и неонатологической помощи. Ретинопатия недоношенных: сборник научных трудов научно-практической конференции. М., 2013: 57-61.
2. Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н. Изучение зависимости прогрессирования ретинопатии недоношенных от сезонной солнечной активности. Предварительные результаты. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12(4): 19-27.
3. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Ретинопатия недоношенных. В кн.: Избранные лекции по детской офтальмологии. Под ред. В.В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009; ч. 4: 27-61.
4. Нероев В.В., Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных. В кн.: Офтальмология: национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 580-591.
5. Сайдашева Э.И., Скоромец А.П., Крюков Е.Ю., Котина Н.З. Современные подходы к лечению зрительных расстройств у детей раннего возраста. *Российская педиатрическая офтальмология* 2012; (1): 37-39.
6. Darlow B. Prevention of retinopathy of prematurity (ROP) through evidence based neonatal care. Ретинопатия недоношенных: сборник научных трудов научно-практической конференции. М., 2013: 11-12.
7. Jorge E.C., Jorge E.N., El Dib R.P. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD000122.
8. Yang M.B., Rao S., Copenhagen D.R., Lang R.A. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2706-2713.

Analysis and Prediction Outcomes of Retinopathy of Prematurity in Children Born in Different Solar Activity

Kutimova E. Y.

Ophthalmologist

Matrosova Yu. V.

MD, PhD, Head, Children's Department

Shutova S. V.

PhD (Biology), Researcher

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, Tambov, Russia

Corresponding author: Kutimova Elena; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Purpose: Analysis and prognostic outcomes of retinopathy of prematurity (ROP) depending on the solar activity at birth time and gestational age. **Material and methods.** 229 case histories of premature babies born within 2017-2019 were randomly selected. They were split into two groups: group I – children with ROP (1, 2 and 3 degree) and group II – without any ROP (pre retinopathy). The disease outcome was taken into account in the children with ROP: laser coagulation (LC) and spontaneous regression. Also, all children were split according to the seasons of birth: winter, spring, summer and autumn. **Results.** The seasonal differences in retinopathy outcomes were observed: in children born in spring and summer, the percentage of spontaneous regression was much lower and was 15% in spring, 13.2% in summer, 29% in autumn and 29.6% in winter. The percentage of performed LC on the contrary was 21.7%-28.3% in spring and summer period and 9.7%-14.8% in autumn and winter. **Conclusion.** A mathematical model is constructed for predicting the outcome of retinopathy of prematurity, determining the probability of spontaneous regression of the disease based on such independent variables as the level of insolation and the gestational age of the child. According to the obtained formula, the probability of spontaneous regression of retinopathy increases with an increase in gestational age and a decrease in solar activity at birth time. On the contrary, the probability of need for laser coagulation increases with a decrease in gestational age and an increase in the insolation intensity.

Keywords: retinopathy of prematurity, solar activity, gestational age, preventive measure, prediction

References

1. Degtjarev D.N., Kann I.G., Astasheva I.B., Degtjareva A.V. Chastota i tjazhest' projavlenij RN v zavisimosti ot urovnja organizacii perinatal'noj i neonatologicheskoy pomoshhi. [The prevalence and severity of ROP depending on the level of organization of perinatal and neonatal care]. [Retinopathy of prematurity: collected papers]. Moscow, 2013: 57-61. (In Russ.)
2. Epikhin A.N., Epikhina Yu.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. Izuchenie zavisimosti progressirovaniya retinopatii nedonoshennykh ot sezonnoi solnechnoi aktivnosti. Predvaritel'nye rezul'taty. [On the impact of seasonal solar activity on the progression of retinopathy of prematurity: preliminary research results]. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal [Russian journal of ophthalmology]* 2019; 12(4): 19-27. (In Russ.)
3. Katargina L.A., Kogoleva L.V. Retinopatiya nedonoshennykh. [Retinopathy of prematurity] In: Lectures on children's ophthalmology. Ed. by V.V. Neroev. Moscow: GEOTAR-Media; 2009; Part 4: 27-61. (In Russ.)

4. Neroev V.V., Katargina L.A. Retinopatiya nedonoshennykh. [Retinopathy of prematurity]. In: Ophthalmology: national guidance. Ed. by S.E. Avetisov, E.A. Egorov, L.K. Moshetova. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 580-591. (In Russ.)
5. Saidasheva E.I., Skoromets A.P., Kryukov E.Yu., Kotina N.Z. Sovremennye podkhody k lecheniyu zritel'nykh rasstroystv u detei rannego vozrasta. [Up-to-date approaches to the correction of visual disorders in the young children]. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya [Russian ophthalmology of children]* 2012; (1): 37–39. (In Russ.)
6. Darlow B. Prevention of retinopathy of prematurity (ROP) through evidence based neonatal care. In Retinopatiya nedonoshennykh: sbornik nauchnykh trudov nauchno-prakticheskoy konferencii [Retinopathy of prematurity: collected papers]. Moscow, 2013: 11-12.
7. Jorge E.C., Jorge E.N., El Dib R.P. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8): CD000122.
8. Yang M.B., Rao S., Copenhagen D.R., Lang R.A. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2706-2713.