

УДК 617.735-002-053.32:615.849.19

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БАРРАЖИРУЮЩЕЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

П.В. Розенталь,

ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород

Розенталь Полина Владимировна – e-mail: polina.rozental@mail.ru

Продемонстрирована возможность лечения ретинопатии недоношенных барражирующей лазеркоагуляцией сетчатки перед высоким гребнем с экстраретинальной пролиферацией. В результате лечения зафиксировано снижение активности процесса, уплощение и последующая полная резорбция вала, значительное уменьшение сосудистой активности. Данная методика может рассматриваться как щадящий вариант лечения за счет меньшего числа наносимых коагулятов, однако требует длительного послеоперационного наблюдения в связи с существенным риском возобновления нарастания экстраретинальной пролиферации.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, лазеркоагуляция сетчатки.

The article demonstrates the possibility of treatment of retinopathy of prematurity based on the barrage technique of laser coagulation anterior to the ridge with extraretinal proliferation. The treatment lead to reduction of process activity, flattening and consequent full ridge resorption, significant decrease of vessels activity. This technique may be regarded as sparing treatment case due to less number of coagulates. However, it requires longitudinal post-operation supervision due to the high risk of resuming of growth extraretinal proliferation.

Key words: retinopathy of prematurity, laser coagulation of retina.

Патогенез развития ретинопатии недоношенных

Васкуляризация сетчатки начинается на 16-й неделе беременности: в зрительный нерв начинают вращать сосуды, постепенно прорастая до периферии сетчатки к 40-й неделе. После рождения (в том числе преждевременного) васкулогенез на некоторое время прекращается. В последнее время получила широкое признание двухфазная теория патогенеза РН [1, 2], в соответствии с которой после рождения недоношенный ребенок попадает во внешнюю среду, которая является для него гипероксичной. Это может быть и абсолютная гипероксия (в случае, если он находится на ИВЛ), и относительная, поскольку после перенесенной внутриутробной гипоксии даже обычная воздушная среда может быть для него гипероксичной. Это гипероксическая фаза, длящаяся примерно до 32-й недели постконцептуального возраста (ПКВ)¹, в течение которой уменьшается продукция сосудистых факторов роста (VEGF, инсулиноподобный фактор и др.).

После 32-й недели начинается гипоксическая фаза, при которой фактором, провоцирующим развитие РН, является гипоксия. К этому возрасту состояние большинства детей стабилизируется, они начинают самостоятельно дышать и питаться, вследствие чего, зачастую, для них прекращают проводить мониторинг сатурации. Однако васкулогенез еще не завершен, ишемические участки сетчатки вырабатывают сосудистые медиаторы (такие как VEGF, FGF, IGF), что приводит к ретинопатии неоваскуляризации. В достаточном большом проценте случаев возможен благоприятный исход – завершение васкуляризации сетчатки и регресс заболевания.

В случае наличия обширных аваскулярных зон и выраженной активности процесса идет дальнейший процесс

неоваскуляризации, в результате которого образуется множество новообразованных сосудов с дефектным эндотелием, пропускающим жидкость, а порой и форменные элементы. На границе васкуляризованной и аваскулярной сетчатки «выстраиваются» веретенообразные клетки (предшественники эндотелиального слоя), формируя демаркационную линию.

При более выраженном процессе демаркационная линия расширяется, приподнимается над плоскостью сетчатки, формируется вал. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к экстраретинальной пролиферации – прорастанию новообразованных сосудов в стекловидное тело. Этот процесс сопровождается фиброзом и формированием вала с экстраретинальной фиброваскулярной пролиферацией. При дальнейшем прогрессировании происходит отслойка сетчатки с последующим формированием грубого витреоретинального рубца [3].

В 1984 году была принята международная классификация, в соответствии с которой развитие РН проходит через ряд последовательных стадий [4]:

I стадия: демаркационная линия;

II стадия: гребень (вал);

III стадия: экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация;

IV стадия: частичная отслойка сетчатки;

V стадия: тотальная отслойка сетчатки.

С 2005 года также отдельно выделяют заднюю агрессивную форму РН, имеющую быстрый агрессивный характер течения заболевания [5], при лечении которой процент положительных исходов существенно ниже, чем при классическом течении.

¹ Постконцептуальный возраст (ПКВ) это возраст ребенка с первого дня последней менструации матери или, арифметически, сумма гестационного возраста и возраста жизни (в неделях).

Считается, что на I–II стадиях самопроизвольный регресс заболевания возможен в 80–90% случаев [6], на III стадии – в 50% случаев. Прогрессирование заболевания после III стадии приводит к отслойке сетчатки с последующим формированием грубого витреоретинального рубца (IV, а затем V стадии). Критерием необходимости проведения коагуляции сетчатки является выявление так называемого порогового состояния, основные признаки которого были определены в международной классификации 1984 года и дополнены в 2004 году по результатам исследования ETROP [7]. Рисунок 1 иллюстрирует общую схему развития РН.

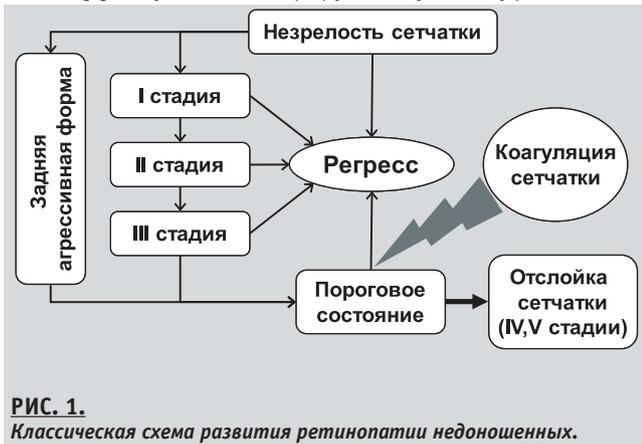


РИС. 1.
Классическая схема развития ретинопатии недоношенных.

Лечение РН методом лазеркоагуляции сетчатки

Первый опыт использования фотокоагуляции для лечения РН относится к концу 1960-х – началу 1970-х годов [8]. Однако в силу существенных на тот момент технических трудностей в применении методики для лечения недоношенных детей преимущество получила методика криокоагуляции [9]. Доминирование этой методики продолжалось вплоть до начала 1990-х годов, когда были продемонстрированы значительные успехи в лечении РН методом фотокоагуляции на основе лазерной техники [10, 11].

Общий подход при лечении методом крио- или лазеркоагуляции заключается в нанесении коагулятов на аваскулярные зоны с целью прекращения их жизнедеятельности и, соответственно, снижения потребности в кислороде. Таким образом, уменьшается ретинальная гипоксия, уменьшается выработка VEGF, что останавливает дальнейшее прогрессирование РН.

В начале 2000-х годов анализ десятилетнего опыта лечения РН продемонстрировал в целом преимущество лазеркоагуляции сетчатки перед криокоагуляцией [12]. Здесь можно привести и пример из отечественной практики, когда была установлена более высокая частота благоприятных исходов при пороговых стадиях активной РН после проведения транспупиллярной ЛКС по сравнению с криохирургическим лечением (87,9±2,2% против 43,9±1,7%) [13]. В итоге методика криокоагуляции постепенно ушла из арсенала регулярных способов лечения РН [14], оставаясь актуальной лишь в ряде особых случаев, к примеру, при недостаточной прозрачности оптических сред (кровоизлияния в стекловидном теле, врожденная катаракта и др.)².

В целом, говоря о лечении РН, нельзя обойти вниманием и направление, связанное с интравитреальным приме-

нением препаратов анти-VEGF: бевацизумаб (авастин), ранибизумаб (луцентис) и др., действие которых основано на ингибировании основного фактора роста сосудов – VEGF, что значительно уменьшает активность процесса и снижает риск развития отслойки сетчатки. В настоящий момент продемонстрированы первые успешные результаты применения данных препаратов [17, 18], однако вопрос об их долгосрочной эффективности и безопасности пока остается открытым, так что лазеркоагуляция сетчатки остается «стандартом» лечения РН [19]. При этом многолетняя практика применения методики и ее постоянное совершенствование позволяют со временем снижать как процент послеоперационных осложнений и повторных операций [20], так и в целом инвалидизацию детей по причине РН [21].

Описание клинического случая

Ребенок от третьей беременности вторых преждевременных оперативных родов. Беременность протекала с угрозой прерывания, в связи с которой мать находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении. На фоне дородового излития вод, длительного безводного периода, хориоамнионита было показано родоразрешение в экстренном порядке. Проведена операция кесарева сечения на 26-й неделе беременности.

Вес при рождении – 830 г, ребенок родился в асфиксии в очень тяжелом состоянии, оценка по Апгар 2/4. В роддоме проведена интубация трахеи, введен курс сурф 200 мг/кг. Первые эпизоды апноэ и клонические судороги на восьмые сутки жизни. Через две недели после рождения ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии детской городской клинической больницы, где находился с диагнозом: недоношенность 26 недель, экстремально низкая масса тела, тяжелое гипоксическо-ишемическое перинатальное поражение ЦНС, синдром угнетения, судорожный синдром с трансформацией в синдром вегето-висцеральных нарушений, конъюгационная желтуха средней тяжести, синдром дыхательных расстройств, тяжелая форма ранней нормохромной анемии недоношенных, пупочная грыжа, двусторонняя пахово-мошоночная грыжа.

Непрерывное нахождение на ИВЛ более трех месяцев. Реципient по переливанию эритроцитарной массы – многократное переливание отмытых эритроцитов.

В связи с принадлежностью к группе риска по развитию ретинопатии недоношенных, начиная с 31-й недели ПКВ, проводилась офтальмологическая диагностика в соответствии с алгоритмами [22]. На 36-й неделе ПКВ диагностирована пороговая стадия – РН активная фаза, 3-я стадия, зона I–II, 360°, плюс болезнь.

Картина глазного дна характеризовалась наличием на обоих глазах высокого проминирующего вала, более выраженного с назальной стороны, с массивной экстраретинальной пролиферацией, а также очагами фиброза. В заднем полюсе отмечалась резко выраженная сосудистая активность (расширение и извитость сосудов), формирование сосудистых аркад, кровоизлияния, что характерно для плюс-болезни. Также отмечались характерные для пороговой стадии признаки: ригидность зрачка и

² Отметим, что в этом случае возможно также применение транссклеральной лазерной коагуляции [15, 16].

полнокровие сосудов радужки, что является прогностически неблагоприятными признаками. Фотографии глазного дна, сделанные при помощи ретинальной педиатрической камеры RetCam III, представлены на рис. 2.

Вес ребенка на момент выявления пороговой стадии составлял 2200 г. Состояние ребенка расценивалось как тяжелое из-за высокой зависимости от кислорода. По решению клинико-экспертной комиссии транспортировка ребенка в другое медицинское учреждение была признана невозможной из-за тяжести состояния. По согласованию с кафедрой офтальмологии Нижегородской государственной медицинской академии было принято решение провести операцию ЛКС силами и средствами специалистов кафедры.

Операция проводилась под общим наркозом в условиях медикаментозного мидриаза и местного обезболивания (инокаин 0,4%). Тяжесть общего состояния ребенка и ригидность зрачка имели следствием ограничение объема коагуляции аваскулярной зоны сетчатки барражем перед высоким гребнем с экстраретинальной пролиферацией.

Осмотр через неделю после операции показал удовлетворительные результаты. Зафиксировано прекращение экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, уплощение вала, снижение сосудистой активности, прилегание сетчатки.

В ходе наблюдения через две недели после операции на правом глазу отмечалась значительная положительная динамика в виде резорбции вала, дальнейшего уменьшения сосудистой активности. Вместе с тем, на левом глазу развился выраженный гемофтальм, связанный с незрелостью сосудисто-капиллярного роста, затрудняющий интерпретацию результатов.

Осмотр через два месяца после операции показал полный регресс патологического процесса на правом глазу – отсутствие сосудистой активности, вала, экстраретинальной пролиферации, полное прилегание сетчатки, наличие пигментированных коагулятов. На левом глазу частичное рассасывание гемофтальма, визуализируются пигментированные коагуляты, вал отсутствует.

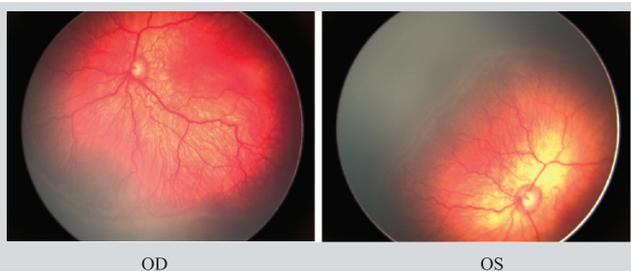


РИС. 2. Фотографии глазного дна, 2 дня до операции ЛКС. DS – OU: РН, 3-я стадия, зона I–II, 360°, плюс болезнь, пороговая стадия.

Выводы

Патогенетическим обоснованием применения техники барражирующей лазеркоагуляции сетчатки перед гребнем является тот факт, что подавляющее количество VEGF вырабатывается непосредственно в зоне перед валом. И в значительно меньшем количестве в более периферических зонах сетчатки. Таким образом, коагуляция только области максимальной выработки VEGF может обеспечить регресс заболевания и предотвратить развитие отслойки сетчатки.

При использовании подобной техники наносится значительно меньшее число коагулятов, по сравнению с традиционным методом коагуляции всей аваскулярной зоны [23]. Это потенциально снижает риск развития отсроченной отслойки сетчатки в подростковом и взрослом возрасте, связанный с быстрым ростом рубцово-измененной периферической области сетчатки. Одновременно, существует вероятность частичного сохранения периферического зрения за счет возможности дифференцировки незакоагулированных участков сетчатки.

Немаловажным является и тот факт, что нанесение меньшего числа коагулятов потенциально позволяет уменьшить длительность операции и время нахождения пациента под общей анестезией. Это особенно актуально, с учетом тяжести состояния глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. Кроме того, барражирующая техника позволяет проводить операцию в условиях умеренной ригидности зрачка, без использования болезненных транссклеральных методик.

Вместе с тем, при использовании подобного щадящего способа лечения необходимо последующее непрерывное наблюдение состояния глазного дна методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии или с помощью ретинальной педиатрической камеры RetCam, до состояния полной резорбции вала, поскольку незакоагулированные области аваскулярной зоны сетчатки могут продолжать вырабатывать сосудистые факторы роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saugstad O.D. Oxygen and retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*. 2006. Vol. 26 (Suppl 1). P. 46–50.
2. Фомина Н.В., Пулин А.М., Горавская Е.Г., Филатова Н.А., Сутягина Т.А. Опыт внедрения протокола контроля сатурации кислорода гемоглобина крови у детей с экстремально низкой массой тела при рождении /Сборник трудов научно-практической конференции «Ретинопатия недоношенных». М. 2013. С. 71-74.
3. Фомина Н.В., Пулин А.М., Горавская Е.Г., Филатова Н.А., Сутягина Т.А. Опыт внедрения протокола контроля сатурации кислорода гемоглобина крови у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Сборник трудов научно-практической конференции «Ретинопатия недоношенных». М. 2013. С. 71-74.
4. Сметанкин И.Г., Богданов Г.С. Ретинопатия недоношенных / Учебно-методическое пособие. Н. Новгород: НижГМА, 2013. 14 с.
5. Smetankin I.G., Bogdanov G.S. Reticinopatija nedonoshennyh / Uchebno-metodicheskoe posobie. N. Novgorod: NizhGMA, 2013. 14 s.
6. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 1984. Vol. 102 (8). P. 1130-1134.
7. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Archives of Ophthalmology*. 2005. V. 123 (7). P. 991-999.
8. Сайдашева Э.И. Ретинопатия недоношенных детей. СПб.: ООО «Золотой Грааль», 2012.
9. Sajdasheva E.I. Reticinopatija nedonoshennyh detej. SPb.: ООО «Zotolaj Graal'», 2012.
10. William V. Good. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2004. Vol. 102. P. 233-250.
11. Hurlley B.R., Mcnamara J.A., Fineman M.S., Ho A.C., Tasman W., Kaiser R.S., Vander J.F., Regillo C.D., Brown G.C. Laser Treatment for Retinopathy of Prematurity. Evolution in Treatment Technique Over 15 Years. *Retina*. 2006. Vol. 26 (7). P. 16-17.
12. Kalina R.E. Treatment of Retrolental Fibroplasia. *Survey of Ophthalmology*. 1980. Vol. 24 (4). P. 229-236.
13. Landers M.B., Toth C.A., Semple H.C., Morse L.S. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Archives of Ophthalmology*. 1992. Vol. 110. P. 44-47.

11. Goggin M., O'Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity – early outcome. *British Journal of Ophthalmology*. 1993. Vol. 77. P. 559-562.
12. Ng E.Y.J., Connolly B.P., McNamara J.A., Regillo C.D., Vander J.F., Tasman W. A Comparison of Laser Photocoagulation with Cryotherapy for Threshold Retinopathy of Prematurity at 10 Years. Part 1. Visual Function and Structural Outcome. *Ophthalmology*. 2002. Vol. 109 (5). P. 928-934.
13. Егоров В.В., Смолякова Г.П., Кашура О.И., Коленко О.В. Результаты профилактического лечения пороговых стадий ретинопатии недоношенных в Хабаровском крае. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2010. № 3. С. 42-45.
Egorov V.V., Smoljakova G.P., Kashura O.I., Kolenko O.V. Rezul'taty profilakticheskogo lechenija porogovyh stadij retinopatii nedonoshennyh v Habarovskom krae. *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka*. 2010. № 3. S. 42-45.
14. Askin D.F., Diehl-Jones W. Retinopathy of Prematurity. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2009. Vol. 21. P. 213-233.
15. Quiram P.A., Capone A. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2007. Vol. 18. P. 228-234.
16. Parvaresh M.M., Modarres M., Falavarjani K.G., Sadeghi K., Hammami P. Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2009. Vol. 13 (6). P. 535-538.
17. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 364. P. 603-615.
18. Martinez-Castellanos M.A., Schwartz S., Garcia-Aguirre G., Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*. 2013. Vol. 97 (7). P. 816-819.
19. Houston S.K., Wykoff C.C., Berrocal A.M., Hess D.J., Murray T.G. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers in medical science*. 2013. Vol. 28. P. 683-692.
20. Gunn D.J., Cartwright D.W., Yuen S.A., Gole G.A. Treatment of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013. Vol. 41. P. 159-166.
21. Кулакова М.В., Степанова Е.А., Блохина С.И., Коротких С.А. Основные направления работы Областного центра ретинопатии недоношенных. / Актуальные вопросы детской офтальмохирургии: Сб. науч. трудов; под ред. А.В. Терещенко, Ю.А. Белого. М. 2011. С. 33-35.
Kulakova M.V., Stepanova E.A., Blohina S.I., Korotkih S.A. Osnovnye napravlenija raboty Oblastnogo centra retinopatii nedonoshennyh. / Aktual'nye voprosy detskoj oftalmohirurgii: Sb. nauch. trudov; pod red. A.V. Tereshhenko, Ju.A. Belogo. M. 2011. S. 33-35.
22. Розенталь П.В. Особенности инструментальной диагностики ретинопатии недоношенных. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013. Т. 5. № 4. С. 52-59.
Rozenal' P.V. Osobennosti instrumental'noj diagnostiki retinopatii nedonoshennyh. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013. T. 5. № 4. S. 52-59.
23. Буяновская С.В., Розенталь П.В. Первый опыт хирургического лечения активной ретинопатии недоношенных в Нижегородском регионе. *Медицинский альманах*. 2013. № 6 (30). С. 117-120.
Bujanovskaja S.V., Rozenal' P.V. Pervyj opyt hirurgicheskogo lechenija aktivnoj retinopatii nedonoshennyh v Nizhegorodskom regione. *Medicinskij al'manah*. 2013. № 6 (30). S. 117-120.