

Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е., Сидоренко Е.И.

Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: galina.nicolaeva@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ АНОМАЛЬНОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АНГИОРЕТИНОПАТИИ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Описан случай развития аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка из бихореальной биамниотической двойни. Беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. Роды оперативные на сроке 34 недели гестации, вес ребенка на момент рождения 1920 грамм. Ингибитор СЭФР был введен однократно интравитреально в дозировке 0,0125 мл в каждый глаз. Активность сосудов и сосудистая пролиферация успешно купированы.

Ключевые слова: ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста, интравитреальное введение, недоношенные дети, пролиферативная ангиоретинопатия.

К группе риска развития ретинопатии недоношенных (РН) относят детей, рожденных до 35 недели гестации, с весом на момент рождения до 2000 грамм [2]. Развитие заболевания, в первую очередь, обусловлено глубокой морфологической и функциональной незрелостью недоношенного ребенка, площадью аваскулярной зоны на периферии сетчатки. Заболевание протекает, как правило, по классическому варианту, с преимущественной сосудистой активностью на периферии сетчатки и четкой стадийностью [2], [6], [7], [8].

От 3 до 9% случаев группе риска случаев отмечается течение заболевания по типу задней агрессивной формы [9]. В данном случае процесс локализуется в первой, реже второй зоне глазного дна, характеризуется высокой сосудистой активностью, безстадийным течением, выраженными экссудативными и геморрагическими проявлениями, неоваскуляризацией, быстрым развитием отслойки [2], [6], [7], [8].

Цель

Показать обоснованность и эффективность применения ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного новорожденного.

Пациенты и методы

В первом детском отделении филиала №2 ГБ №24 г. Москвы находилась на лечении бихореальная биамниотическая двойня, роды оперативные на сроке 34 недели. Беременность наступила в результате экстракорпо-

рального оплодотворения. Первый ребенок родился с массой 2040 гр., второй ребенок – 1920 гр. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. У обоих детей выставлены в клиническом диагнозе: церебральная ишемия I–II степени; неонатальная желтуха. У второго ребенка выявлена внутриутробная инфекция, тяжелое течение врожденной пневмонии, бронхообструктивный синдром. С рождения состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, угнетения ЦНС. Потребовалась дополнительная оксигенация, искусственная вентиляция легких в течение 4 дней.

Первый офтальмологический осмотр проведен в 26 суток (гестационный возраст 37,5 недель). Состояние зрительного анализатора первого ребенка соответствовало гестационному возрасту. Дальнейшее наблюдение не выявило каких-либо отклонений в офтальмологическом статусе.

У второго ребенка отмечался отек и рубеоз радужки; зрачки ригидные, в состоянии медикаментозного мидриаза диаметр 3,5 мм; фон глазного дна оранжевый; ДЗН бледный; в центральной зоне калибр сосудов увеличен, выраженное полнокровие вен, извитой ход артерий в 4 квадрантах, масса новообразованных сосудов в плоскости сетчатки, формирующих артериовенозные шунты. Картина сосудистого рисунка во второй и третьей зоне глазного дна напоминает «кружевную салфетку» (рис. 1, цветная вкладка). На средней периферии претинальные геморрагии. Аваскулярная зона узкая, в третьей зоне глазного дна. На границе сосуды формируют протяженный шунт.

Учитывая массивную сосудистую пролиферацию, а также отказ родителей от проведения профилактической лазерной коагуляции сетчатки, было рекомендовано, основываясь на зарубежном опыте, провести ребенку интравитреальную инъекцию ингибитора фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб (авастин) с целью приостановки сосудистой активности.

Для проведения лечения ребенок по предварительной договоренности с руководством клиники был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУ «НПЦ медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы».

Применение ингибиторов СЭФР на базе НПЦ медицинской помощи детям разрешено Этическим комитетом и утверждено ученым советом ГБУ «НПЦ медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы», Этическим комитетом ГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Родителями было подписано информированное согласие.

Ингибитор СЭФР был введен интравитреально в дозировке 0,0125 мл в каждый глаз. На пятые сутки после вмешательства было проведено офтальмологическое обследование. Отмечена положительная динамика. По результатам послеоперационного офтальмологического осмотра в области глазного дна шунты на периферии частично разомкнулись. Сосудистая активность в динамике снизилась. Калибр сосудов, извитость значительно уменьшились, эпиретинальные кровоизлияния нивелированы (рис. 2, цветная вкладка).

По данным осмотра неонатолога нарушений соматического состояния не выявлено. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение врача-невролога, педиатра, офтальмолога.

Офтальмологическое наблюдение в течение месяца не выявило каких-либо патологических отклонений. Офтальмоскопическая картина стабильная (рис. 3, цветная вкладка).

Патологической сосудистой активности не отмечается. Ход сосудов прямой, соотношение в центральной зоне артерий к венам 1:2. На периферии сосуды узкие, ход прямой. Сохраня-

ются единичные шунты на крайней периферии в наружных отделах глазного дна.

Обсуждение

Выявленная офтальмоскопическая картина по характеру неоваскуляризации похожа на заднюю агрессивную форму ретинопатии, но большая протяженность сосудов (вплоть до третьей зоны глазного дна), отсутствие выраженной экссудации, гестационный возраст и вес ребенка на момент рождения не укладываются в общепринятое представление об этой форме заболевания. Выявление клиники ретинопатии на третьей неделе жизни у ребенка, родившегося на сроке гестации 34 недели с массой более 1500 грамм, также не характерно для ретинопатии недоношенных.

Ситуация была расценена как аномальная пролиферативная ангиоретинопатия. Такая разница в состоянии глаз у детей из двойни, не типичная клиника заболевания наводят на мысль о врожденной аномалии развития сосудов сетчатки.

Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на состояние здоровья детей, риск задержки внутриутробного развития и недоношенности дискутируется. Одни исследователи считают, что экстракорпоральное оплодотворение сопровождается многоплодием, преждевременными родами, более высокой перинатальной заболеваемостью и большей частотой пороков развития [5]. По мнению других, для этой группы детей действительно характерны более низкие показатели морфофункциональной зрелости и большая доля детей с задержкой внутриутробного развития, но какой-либо специфической патологии не отмечается [1], [4]. Различная картина глазного дна у детей в нашем случае, развитие патологии у более маловесного и соматически отягощенного ребенка, скорее указывает на значение задержки внутриутробного развития и внутриутробной инфекции в развитии патологической неоваскуляризации сетчатки.

В развитии РН выделяют две фазы. Существование недоношенного вне матки приводит к гиперксемии, блокирующей нормальный рост сосудов сетчатки (ишемическая фаза РН), уменьшая экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)) и проли-

ферацию эндотелиальных клеток. Потеря плаценты приводит к снижению уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Дисбаланс между плохо развитыми кровеносными сосудами и увеличивающимися метаболическими требованиями развивающейся сетчатки и гипоксия сетчатки, приводят к накоплению и трансактивации индуцированного гипоксией фактора (HIF), который повышает экспрессию генов, кодирующих ангиогенные факторы роста (VEGF, IGF-1) [13], [15], [16]. Асторициты и ганглиозные клетки сетчатки, лишенные нормального метаболизма в первой фазе, начинают производить значительно превышающий нормальные значения уровень VEGF [14]. Вторая фаза РН (пролиферативная) начинается в 31–34 недели гестационного возраста и сопровождается патологическим новообразованием сосудов на фоне высокого уровня ангиогенных факторов роста.

Пренатальное, перинатальное и послеродовое системное воспаление тоже является фактором риска для развития патологического новообразования сосудов. Увеличение системного уровня провоспалительных цитокинов в ответ на инфекционные процессы оказы-

вает прямое влияние на пролиферацию сосудов, а также регулирует уровень VEGF [10].

Внутриутробная инфекция, врожденная пневмония, состояние дыхательной недостаточности на фоне морфологической незрелости в нашем случае явились пусковым моментом каскада патохимических реакций, которые, по-видимому, и привели к аномальной вазопролиферации.

Основным методом профилактики (лечения) витреоретинальных осложнений при вазопролиферации сетчатки является лазерная коагуляция, которая в последнее десятилетие стала основой лечения ретинопатии недоношенных и диабетической ретинопатии. Использование ингибиторов СЭФР относят к стратегии будущего [14]. На сегодняшний день уже существует опыт успешного применения ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов у недоношенных детей [3], [11], [12].

Заключение

Проведенное лечение ингибитором СЭФР было патогенетически оправдано и привело к стойкому положительному клиническому эффекту.

13.10.2014

Список литературы:

1. Горустович, Ю.В. Особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных в результате ЭКО / Ю.В. Горустович, Т.Н. Войтович, С.Е. Ефименко // Медицинские новости. – 2014. – № 2 (233). – С. 62–64
2. Катаргина, Л.А. Современное состояние проблемы ретинопатии недоношенных и задачи по улучшению офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ / Л.А. Катаргина // Ретинопатия недоношенных: Сб. науч. трудов. – М., 2011. – С. 5–10.
3. Красильникова, В.Л. Применение ингибиторов ангиогенеза в комплексном лечении задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных / В.Л. Красильникова, К.У. Вильчук, И.Н. Смирнов // Офтальмология Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 53–56.
4. Молчанова, Е.В. Особенности состояния органа зрения у детей, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона / Е.В. Молчанова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – №4. – С. 31–34
5. Здоровье детей, рожденных после ЭКО / Г.М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 49–54.
6. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоко недоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий / Е.И. Сидоренко [и др.] // Российская детская офтальмология. – 2012. – №3. – С. 5–9.
7. Анализ состояния сосудов сетчатки в прогнозировании течения ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко [и др.] // Офтальмохирургия. – 2006. – №3. – С. 41–44.
8. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited // Int. Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123. – No. 7. – P. 991–999.
9. Lad, E.M. Incidence of Retinopathy of Prematurity in the United States: 1997 through 2005 / E.M. Lad, T. Hernandez-Boussard, J.M. Morton // Am. J. Ophthalmol. – 2009, Sep. – V.148 – №3. – P. 451–458.
10. Lee, J. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity / J. Lee, O. Dammann // Semin. Fetal. Neonatal. Med. – Feb. 2012. – V.17(1). – P. 26–29
11. Micieli, J.A. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity / J.A. Micieli, M. Surkont, A.F. Smith // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – V.148. – №4. – P. 536–543
12. Mintz-Hittner, H.A. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity / H.A. Mintz-Hittner, K.A. Kennedy, A.Z. Chuang // N. Engl. J. Med. – 2011. – №364. – P. 603–615
13. Vascular endothelial growth factor in eye disease / J.S. Penn [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2008. – №27 – P. 331–371.
14. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life / P. Sapielha [et al.] // J. Clin. Invest. – 2010. – V. 120. – №9. – P. 3022–3032
15. Semenza, G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level / G.L. Semenza // Physiology (Bethesda). – 2004. – №19. – P.176–182.
16. West, H. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes / H. West, W.D. Richardson, M. Fruttiger // Development. – 2005. – №132. – P. 1855–1862.

Сведения об авторах:

Николаева Галина Викторовна, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава РФ, кандидат медицинских наук,
врач-офтальмолог Детского корпуса Городской клинической больницы №24 Филиал №2

127287, г. Москва, 4-й Вятский пер., 39, e-mail: galina.nicolaeva@mail.ru

Сидоренко Евгений Евгеньевич, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава РФ, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмологии
ГБУ «НПЦ медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области
и врожденными заболеваниями нервной системы»

г. Москва, ул. Авиаторов, 38, e-mail: doctor.sidorenko@gmail.com

Сидоренко Евгений Иванович, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой офтальмологии
педиатрического факультета Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: sidorenkoei@mail.ru