

П.В. Розенталь

Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода, Российская Федерация

Ретинопатия недоношенных как доминирующая проблема неонатальной офтальмологии

Контактная информация:

Розенталь Полина Владимировна, врач-офтальмолог Детской городской клинической больницы № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода

Адрес: 603081, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 76, **тел.:** (831) 464-10-69, **e-mail:** polina.rozental@mail.ru

Статья поступила: 01.10.2013 г., **принята к печати:** 25.04.2014 г.

На протяжении уже более 70 лет ретинопатия недоношенных (прежнее название — ретролентальная фиброплазия) остается в центре внимания специалистов, занимающихся оказанием неонатальной помощи. Это обусловлено, с одной стороны, высоким риском развития слепоты и инвалидности по зрению, а с другой — неуклонным ростом уровня выхаживания, позволяющего сохранить жизнь детям, ранее считавшимся инкурабельными. Успех в предупреждении развития тяжелых форм заболевания в настоящее время зависит не только от знаний и умений детских офтальмологов. В значительной мере это связано с усилиями и настороженностью по отношению к данной проблеме всех звеньев, участвующих в выхаживании недоношенных детей: начиная от родильного отделения, включая отделения реанимации и патологии новорожденных, и заканчивая поликлиническим звеном. В статье по результатам обзора современной литературы даны основные сведения об этиологии, факторах риска, патогенезе, классификации, клинических проявлениях, диагностике, профилактике и лечении ретинопатии недоношенных. Также отмечены тенденции выявления заболевания в новейшей истории России. Важно отметить, что в Российской Федерации в последние годы актуальность данной проблемы значительно возросла в связи с переходом с 1 января 2012 г. на рекомендованные экспертами Всемирной организации здравоохранения критерии живорождения.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, бинокулярный налобный офтальмоскоп, ретинальная педиатрическая камера.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 12–19)

В последнее время благодаря совершенствованию методов выхаживания и развитию службы интенсивной терапии и реанимации неуклонно увеличивается выживаемость глубоконедоношенных детей. Хорошо известно, что такие дети находятся в группе риска по многим

заболеваниям, связанным с незрелостью органов и структур. Особое внимание в перинатальной медицине уделяют проблеме нарушения зрения [1].

Ежегодно в Российской Федерации рождается около 100 тыс. недоношенных детей. По данным выборочных

P.V. Rozental'

Children Municipal Clinical Hospital № 1 of Prioksk Region of Nizhny Novgorod, Russian Federation

Retinopathy of Premature Infants as a Main Problem of Neonatal Ophthalmology

During more than 70 years retinopathy of premature infants (previously — retrolental retinopathy) has been one of the main problems in neonatology practice. This is caused firstly by the high risk of blindness development and visual disability and secondly — by the steady increase of health care allowing infants previously believed to be incurable to survive. Success in prevention of development of severe forms of this disorder nowadays depends not only on knowledge and experience of pediatric ophthalmologists. To the great extent it is associated to efforts and awareness of all levels of medical care participating in management of premature infants: from maternity hospitals, including departments of intensity care and neonatology, to out-patients clinics. According to the review of modern literature the article contains the main data on etiology, risk factors, pathogenesis, classification, clinical manifestation, diagnostics, prophylaxis and treatment of retinopathy of premature infants. The author also noted the tendencies to reveal the disease in the modern history of the Russian Federation. It is important to say, that urgency of this problem in the Russian Federation has significantly raised during the last years due to switch since the 1st January 2012 to the live birth criteria recommended by the World Health Organization.

Key words: retinopathy of premature infants, binocular head-set ophthalmoscope, retinal pediatric camera.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 12–19)

научных исследований, из этих детей около 70% относятся к группе риска по развитию нарушения зрения. Примерно у 25–37% (20–25 тыс. детей) формируется ретинопатия недоношенных (РН) [2], терминальные стадии которой в развивающихся странах являются одной из наиболее частых причин слепоты и инвалидности по зрению [3].

Слепота ребенка — тяжелое испытание для семьи [4–6], требующее существенных денежных затрат как со стороны родственников, так и государства. Сохранение зрения является не только медицинской, но и в огромной степени социальной проблемой, даже учитывая тот факт, что современные методики обучения позволяют достичь высокого уровня социально-бытовой готовности таких детей [7].

Впервые РН была описана американским офтальмологом Т. Терри в 1942 г. под названием «ретролентальная фиброплазия» [8], что в современном понимании соответствует последней, рубцовой стадии РН. Термин «ретинопатия недоношенных» стали применять для обозначения заболевания в начале 1950-х гг. Не останавливаясь подробно на исторических аспектах развития представлений о РН, укажем публикации [9, 10], в которых данному вопросу уделено значительное внимание.

В отечественной офтальмологии длительное время интерес к проблеме РН находился на минимальном уровне, что было обусловлено редкими случаями диагностики этого заболевания. Так, еще в начале 1990-х гг. в России РН выявляли у 1% недоношенных и 0,04% всех рожденных детей [11]. В то же самое время, по данным одного из патологоанатомических исследований недоношенных детей и плодов, погибших от гипоксии различного генеза, РН была обнаружена у 33,7% детей [12], что однозначно можно интерпретировать как отставание в развитии неонатологии в нашей стране [13].

В 1990-е гг. ситуация существенно изменилась, что в значительной степени было связано с переходом здравоохранения Российской Федерации (РФ) на рекомендованные на тот момент экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) критерии живорождения [14]. Так, удельный вес детей с РН среди учащихся специальной школы № 1 г. Москвы возрос с 13,9% в 1994 г. до 50% в 1998 г. [15]. Подобная тенденция отмечена и в исследовании Московского психолого-педагогического университета, согласно которому за 20 лет первого периода наблюдений (с 1974 по 1994 г.) число детей с РН составило всего 9%, в то время как за последующее десятилетие (1994–2004 гг.) РН стала самой распространенной причиной осложненной слепоты: 61% наблюдений [16].

В 2008 г. в РФ был утвержден план мероприятий по переходу на современные технологии выхаживания детей с гестационным возрастом от 22 нед [17], а с 1 января 2012 г. выполнен официальный переход на рекомендованные экспертами ВОЗ критерии, в соответствии с которым должны выхаживаться дети с массой от 500 г и сроком гестации от 22 нед [18].

Поскольку частота РН повышается с уменьшением веса ребенка и срока гестации, постоянное совершенствование технологий выхаживания детей имеет след-

ствием увеличение группы высокого риска развития РН. Однако само по себе увеличение группы риска не обязательно влечет за собой возрастание уровня инвалидизации по причине РН.

В наименьшей степени проблема слепоты по причине РН актуальна как в странах с низким уровнем развития технологий выхаживания (что связано с высокой смертностью детей, у которых потенциально могла развиваться РН), так и с высоким (что, в свою очередь, обусловлено тщательным соблюдением алгоритмов профилактики развития РН). В максимальной степени проблема РН актуальна для стран со средним уровнем развития технологий выхаживания, количественным критерием которого выступает уровень младенческой смертности. Считается, что проблема слепоты по причине РН в максимальной степени актуальна для стран с уровнем младенческой смертности в интервале 9–60 на 1 тыс. родившихся [19].

Согласно официальным данным Росстата, уровень младенческой смертности в РФ в 2012 г. составил 8,6, а за первый квартал 2013 г. — 8,3 на 1 тыс. родившихся. Однако ряд специалистов высказывает сомнения в достоверности официальной статистики, предполагая более высокие значения уровня младенческой смертности [20]. В любом случае, ситуацию с РН в РФ вряд ли можно считать благополучной.

В настоящее время большинство беременных имеют ряд факторов риска: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, токсикоз, поздний или, наоборот, ранний (порой даже детский) возраст беременных, неоднократные (зачастую в течение многих лет) попытки экстракорпорального оплодотворения, многоплодие (в большинстве случаев как следствие экстракорпорального оплодотворения), а также сопутствующая патология (в т.ч. системные, эндокринные заболевания, тяжелая патология сердечно-сосудистой системы), вредные привычки, гипоксия, инфекционные болезни и др. Особенно остро как с медицинской, так и с социальной точки зрения сейчас стоит проблема невынашивания или, точнее, сохранения патологически протекающей беременности, имеющей следствием преждевременное родоразрешение и последующее выхаживание и выживание данной группы детей [21, 22]. Зачастую это дети с низкой и экстремально низкой массой тела со множеством сопутствующих патологий [23, 24].

Известно, что закладка глазного яблока начинается в самом начале I триместра, на 3-й нед беременности. Важно отметить, что в этот момент нередко будущая мама еще не знает, что она беременна, может продолжать вести нездоровый образ жизни (алкоголь, курение), работать на вредном производстве. Дифференциация структур глазного яблока продолжается на протяжении всего срока беременности. В то же время формирование зрительных функций продолжается и после рождения. Рост и развитие глаза продолжаются до 7 лет, особенно быстро — в первый год жизни [25]. Такая особенность созревания органа зрения делает его очень уязвимым для различных повреждающих факторов внешней среды, действующих как ante-, так и постнатально [26].

ФАКТОРЫ РИСКА РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

РН относится к мультифакториальным заболеваниям. На частоту и степень тяжести ее влияет ряд факторов.

- Масса и гестационный возраст ребенка. Риск развития РН резко увеличивается с уменьшением гестационного возраста и массы тела ребенка. Заболеваемость РН достигает 88–95% у детей с экстремально низкой массой тела (500–1000 г) [27].
- Гипероксигенация организма. Высокие концентрации кислорода (особенно 100% кислород) оказывают токсическое воздействие на незрелую сетчатку. Колебания уровня сатурации от гипоксии до гипероксии и наоборот оказывают повреждающее действие на всю сосудисто-капиллярную сеть, включая сосуды сетчатки. После 32 нед постконцептуального возраста низкий уровень сатурации может способствовать прогрессированию РН.

Учитывая особенности патогенеза РН, в настоящее время детям, родившимся после 28-й нед беременности, искусственную вентиляцию воздуха в родовом зале рекомендовано начинать воздухом, и только после неэффективности этого повышать концентрацию кислорода [28]. У детей, родившихся до завершения 28-й нед беременности, искусственную вентиляцию следует начинать 30–40% кислородом. Использование дополнительного кислорода в качестве самостоятельного метода лечения (без искусственной вентиляции) в первые 5 мин жизни необоснованно. Использование 100% кислорода при первичной реанимации недоношенных также имеет как местное легочное, так и системное повреждающее действие.

В свою очередь, в отделениях реанимации и интенсивной терапии рекомендовано крайне взвешенно подходить к назначению высоких концентраций кислорода недоношенным детям, принимая во внимание высокий риск развития тяжелых форм РН [29]. В более поздний период, после 32 нед постконцептуального возраста, необходимо следить за уровнем сатурации и не допускать эпизодов гипоксии (в т.ч. во время кормления, плача и т.д.).

- Массивное переливание крови. Переливание крови приводит к резкому увеличению уровня сатурации [30], что оказывает повреждающее действие на сосудисто-капиллярную сеть. Кроме того, при переливании увеличивается объем перфузии по незрелым сосудам, что может привести к развитию ретинальных кровоизлияний.
- Наличие сопутствующих заболеваний, характерных для недоношенных детей. Развитие тяжелых форм РН часто сочетается с бронхолегочной дисплазией, респираторным дистресс-синдромом, внутрижелудочковыми кровоизлияниями головного мозга с развитием постгеморрагической окклюзионной гидроцефалии, частыми апноэ, что можно считать клиническими маркерами риска прогрессирования заболевания.

Все указанные факторы определяют группу риска по РН. Частота развития РН у детей в группе риска составляет 25–37,4% [31]. В совокупности РН может рассматриваться как один из критериев оказания качества неонатальной помощи [32].

ПАТОГЕНЕЗ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Васкуляризация сетчатки начинается на 16-й нед гестации: в зрительный нерв начинают вращаться сосуды, постепенно прорастая до периферии сетчатки к 40-й нед. После рождения (в т.ч. преждевременного) попадающий на сетчатку свет является стимулом к прекращению васкулогенеза.

В последнее время получила широкое признание двухфазная теория патогенеза РН [33, 34], 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 искусственной вентиляции легких), и относительная, поскольку после перенесенной внутриутробной гипоксии даже обычная воздушная среда может оказаться гипероксичной. Это гипероксическая фаза, длящаяся примерно до 32-й нед постконцептуального возраста¹, в течение которой уменьшается продукция сосудистых факторов роста (VEGF, FGF, IGF и др.). После 32-й нед 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 им прекращают проводить мониторинг сатурации. Однако сетчатка все еще остается аваскулярной, ишемичные участки сетчатки выделяют сосудистые медиаторы, что приводит к ретинальной неоваскуляризации. В достаточно 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 иногда — 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.

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

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

В 1984 г. была принята международная классификация, в соответствии с которой развитие РН проходит ряд последовательных стадий [35].

- **1-я стадия:** формирование демаркационной линии. Возникновение демаркационной линии, отделяющей аваскулярную зону на периферии от остальной васкуляризованной сетчатки.
- **2-я стадия:** образование гребня (вала). Демаркационная линия преобразуется в гребень (вал), что сочетается с увеличением числа артериовенозных периферических шунтов.
- **3-я стадия:** экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация. Для этой стадии характерно наличие множества новообразованных сосудов: симптомы «щеток», «петель».

На 2–3-й стадии может иметь место резко выраженная сосудистая активность (расширение, извитость сосудов, формирование сосудистых аркад, кровоизлияний). Это свидетельствует о неблагоприятном течении процесса и высокой вероятности прогрессирования. Для описания такой картины используют термин «плюс болезнь».

Дальнейшее прогрессирование вызывает тяжелые необратимые формы заболевания.

- **4-я стадия:** частичная отслойка сетчатки. Экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация приводит к натяжению и частичной отслойке сетчатки.

По локализации выделяют:

- **4А-стадию** — экстрафовеолярную отслойку сетчатки без вовлечения макулярной области;
- **4В-стадию** — с вовлечением и отслойкой макулы.

- **5-я стадия:** тотальная отслойка сетчатки. Формирование грубого витреоретинального рубца, приводящее к полной необратимой потере зрения.

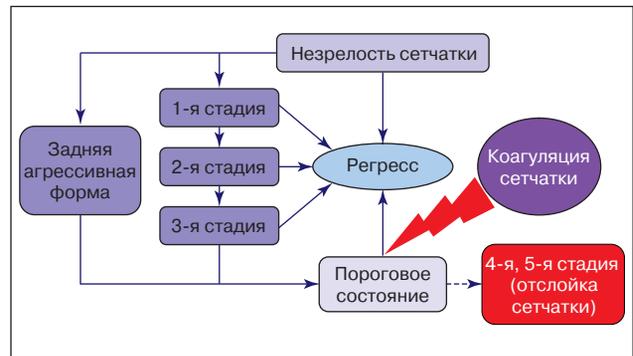
С 2005 г. также отдельно выделяют заднюю агрессивную форму РН, имеющую быстрый агрессивный характер течения заболевания [36], при лечении которой процент положительных исходов существенно ниже, чем при классическом течении.

Принято считать, что на 1–2-й стадии самопроизвольный регресс заболевания возможен в 80–90% случаев [37], на 3-й стадии — в 50% случаев. Прогрессирование заболевания после 3-й стадии приводит к отслойке сетчатки с последующим формированием грубого витреоретинального рубца (4-я, а затем 5-я стадия). Рис. 1 иллюстрирует общую схему развития РН.

ДИАГНОСТИКА, СКРИНИНГ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящее время своевременная диагностика РН основана исключительно на оценке состояния глазного дна. В связи с тем, что РН в ряде случаев начинается на периферии глазного дна, диагностика заболевания требует применения высокотехнологичного оборудования. В отличие от взрослых пациентов и детей старшего возраста, у новорожденных, в т.ч. недоношенных, визуализация зоны III, а во многих случаях и зоны II

Рис. 1. Общая схема развития ретинопатии недоношенных



сетчатки традиционным методом обратной офтальмоскопии затруднена, особенно в условиях кювеза. С учетом тяжелого состояния недоношенных детей и нередкой необходимости в искусственной вентиляции легких возможности манипуляций с ними на традиционной фундус-камере ограничены (крайне не рекомендуется менять положение тела ребенка из горизонтального в вертикальное или наклонное).

В РФ действия неонатологов и офтальмологов в отношении недоношенных детей регламентируются приказом Минздрава от 25.10.2012 г. № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты» [38]. Диагностика РН должна осуществляться методом бинокулярной обратной офтальмоскопии и/или с помощью ретинальной педиатрической камеры, позволяющими визуализировать все зоны сетчатки недоношенных детей [39]. Обязательному осмотру на наличие РН подлежат все недоношенные дети, рожденные на сроке гестации до 35 нед и с массой тела менее 2000 г. Во многих развитых странах установлены более узкие критерии: гестационный возраст менее 30–32 нед и масса тела при рождении менее 1200–1500 г [40].

В начале 2000-х гг. по результатам широкомасштабных исследований CRYO-ROP и LIGHT-ROP были разработаны рекомендации по проведению первичного офтальмологического осмотра недоношенных детей [41]. В последнее время вследствие более частого возникновения задней агрессивной формы РН у детей с экстремально низкой массой тела для них рекомендуют более ранние сроки осмотра. В табл. 1 представлены рекомендованные сроки первичного осмотра [42].

К примеру, ребенка с гестационным возрастом 25 нед необходимо первый раз осмотреть в постконцептуальном возрасте 30–31 нед, что соответствует хронологическому возрасту 5–6 нед.

Осуществлять диагностику в более ранние сроки нецелесообразно, поскольку в этом случае можно зафиксировать только незрелость сетчатки и аваскулярные зоны, а начальные признаки РН формируются позднее.

При обнаружении признаков незрелости, незаконченной васкуляризации сетчатки последующие осмотры необходимо выполнять каждые 2 нед до завершения васкуляризации или развития признаков РН.

При наличии признаков РН последующие осмотры проводят еженедельно, до самопроизвольного регресса

Таблица 1. Сроки первичного офтальмологического осмотра недоношенных детей (в зависимости от гестационного возраста)

Гестационный возраст, нед	Постконцептуальный возраст, нед	Хронологический возраст, нед
22	30–31	8–9
23	30–31	7–8
24	30–31	6–7
25	30–31	5–6
26	30–31	4–5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	35	3

заболевания или появления показаний к оказанию специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи (крио- и/или лазерная коагуляция сетчатки). При выявлении задней агрессивной формы осмотры осуществляют каждые 3 дня до появления показаний к оказанию специализированной медицинской помощи.

Важно отметить, что в течение последующих 1–2 сут после осмотра у ребенка возможно развитие местных (длительно сохраняющаяся или нарастающая гиперемия и отек, появление отделяемого) и системных осложнений (срыгивания, аспирация, апноэ). При этом отдельным детям может потребоваться дополнительная респираторная поддержка и даже реанимационные мероприятия [43, 44]. Кроме того, офтальмологический осмотр значительно повышает риск развития конъюнктивитов [45], что связано с неизбежным микротравмированием конъюнктивы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

При классическом течении РН и своевременном динамическом наблюдении диагностика заболевания не вызывает особых затруднений. В активную фазу РН дифференцируют со следующими заболеваниями:

- ретинобластомой, для которой характерно наличие на глазном дне белых ватообразных образований; чрезвычайно важно своевременно дифференцировать ретинобластому в связи с угрозой для жизни в случае отсутствия своевременного оперативного лечения (органосохраняющая операция на самых ранних стадиях, энуклеация — на более поздних);
- ретинитом Коатса — врожденной телеангиэктазией сетчатки; это заболевание обычно одностороннее, преимущественно болеют мальчики (3:1) [46], связь с недоношенностью не установлена;
- врожденным увеитом — при выраженном экссудативном компоненте;
- врожденной глаукомой, для которой характерен отек роговицы и гипертензия.

В рубцовую фазу (в случае если ребенок до этого не наблюдался офтальмологом) РН дифференцируют со всеми лейкокориями:

- ретинобластомой (более поздняя стадия) — амавро-тическим кошачим глазом (*oculus amauroticus felinus*); при дифференциальной диагностике выполняют тщательное ультразвуковое и диафаноскопическое обследование;
- врожденной катарактой, при которой изменения локализованы исключительно в хрусталике (необходима биомикроскопия с помощью щелевой лампы, ультразвуковое исследование); важно отметить, что в отличие от рубцовой стадии РН прогноз по зрению при врожденной катаракте в случае своевременного оперативного лечения и адекватной оптической коррекции относительно благоприятен;
- врожденной отслойкой сетчатки, первично персистирующим стекловидным телом и другими редкими видами лейкокорий.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Активная фаза РН длится в среднем 3–6 мес. До настоящего времени не разработаны достоверные методы эффективной профилактики РН [47]. Тем не менее традиционно используются глюкокортикоиды (местно) [48, 49] и антиоксиданты (метилэтилпиридинол, таурин, пентагидроксиэтилнафтохинон, витамин Е) [50, 51].

В настоящее время наиболее эффективным способом лечения РН является лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки (ЛКС) [52]. Успешно проведенное лечение позволяет стабилизировать процесс и сохранить зрение 75–90% пациентов [53].

В международной классификации 1984 г. была определена пороговая стадия РН, которая является показанием для коагуляции сетчатки: 3-я стадия «плюс болезнь» в зоне II или III с распространением экстраретинальной пролиферации на 5 последовательных или 8 суммарных меридианов. В 2004 г., по результатам исследования ETROP [54], РН была разделена на 2 типа по показаниям к дальнейшей тактике ведения (табл. 2).

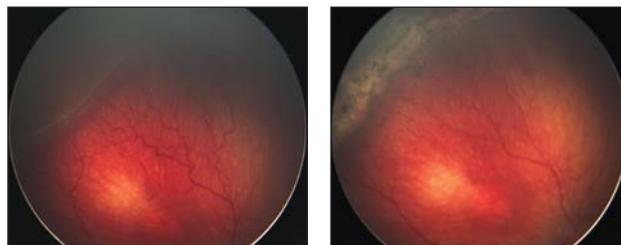
При выявлении 2-го типа РН наблюдение продолжают с частотой 1 раз/нед. При обнаружении 1-го типа РН рекомендуется планировать коагуляцию сетчатки. Во второй половине 1980-х гг. в рамках исследования CRYO-ROP были сформулированы рекомендации по проведению криотерапии в течение 72 ч после диагностики пороговой стадии РН с целью минимизации риска прогрессирования заболевания до 4-й стадии [55]. Впоследствии это же значение было принято и для проведения ЛКС [56].

Лечение РН заключается в нанесении коагулятов на аваскулярные зоны с целью прекращения их жизнедеятельности и, соответственно, снижения потребности в кислороде. Таким образом, уменьшается ретинальная гипоксия и выработка VEGF, что останавливает дальнейшее прогрессирование РН. Оценку результатов лечения проводят через 7–10 сут после операции. Лечение считается успешным при стабилизации процесса или признаках регресса заболевания. В случае нарастания экстраретинальной пролиферации через 7–14 сут ЛКС выполняют повторно. На рис. 2 представлены фотографии глазного дна ребенка с гестационным возрастом 25 нед и массой тела при рождении 720 г с диагнозом «Ретинопатия недоношенных, зона II, 3-я стадия, «плюс болезнь», 360°» до и после проведения ЛКС [57].

Важно отметить, что ЛКС может обуславливать осложнения в виде появления дефектов поля зрения, ночной слепоты, нарушения темновой адаптации, снижения остроты зрения, отека роговицы, закрытия угла передней камеры с последующим повышением внутриглазного давления, помутнения и кровоизлияния в стекловидное тело. Наиболее грозным осложнением является отслойка сетчатки. Противопоказанием к применению транспупиллярной ЛКС считают недостаточную прозрачность оптических сред, стойкую ригидность зрачка. В этом случае применяют транссклеральную коагуляцию [58].

В настоящее время появилось новое направление в лечении РН — интравитреальное применение препаратов анти-VEGF [59–61]: бевацизумаба, ранибизумаба и др. Механизм их действия основан на ингибировании основного фактора роста сосудов — VEGF, что значительно уменьшает активность процесса и снижает риск развития отслойки сетчатки [62]. Так, в исследовании BEAT-ROP среди 75 пациентов с РН в зоне I, которые получили бевацизумаб, 6% имели рецидив пролиферации против 42% с прогрессированием заболевания при лазерном лечении [63].

Рис. 2. Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) недоношенного ребенка²



Примечание. Слева — состояние перед операцией, справа — состояние через 2 нед после ЛКС.

При этом необходимо учитывать, что данная группа препаратов воздействует только на один фактор роста сосудов — VEGF, и в некоторых случаях может не обеспечить полного излечения, а привести к приостановке роста сосудов с последующей неоваскуляризацией и, соответственно, риском развития отслойки сетчатки в более поздние сроки (в постконцептуальном возрасте до 69 нед) [64, 65]. Таким образом, дети, получившие интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов, требуют пролонгированного диспансерного наблюдения в связи с длительно незавершающейся васкуляризацией сетчатки. Тем не менее приостановка активности РН (в особенности у глубоко недоношенных детей) дает возможность отсрочить необходимость в коагуляции сетчатки на некоторое время, в течение которого общее состояние ребенка может значительно улучшиться (набор веса, самостоятельное дыхание, питание и др.).

К сожалению, у незрелых детей значительно выражено системное действие препаратов, что проявляется прекращением роста сосудов не только в сетчатке, но и других органах, таких как почки, легкие, головной мозг. Кроме того, васкуляризация сетчатки может длительно не завершаться, при этом сохраняется риск прогрессирования РН в дальнейшем (существуют наблюдения, в которых васкуляризация не завершалась на протяжении более 2 лет, все это время требовалось еженедельное наблюдение офтальмолога). В связи с этим в последнее время обсуждают перспективы применения препарата афлиберцепт с менее выраженным системным действием [66].

В случае если лечение не было проведено своевременно, или если оно не дало положительного эффекта, и процесс достиг терминальной стадии, в рубцовую фазу проводят микрохирургическое лечение, заключаю-

Таблица 2. Характеристики типов ретинопатии недоношенных

Тип 1	Тип 2
Зона I: любая стадия РН с «плюс болезнью» Зона II: 3-я стадия без «плюс болезни» Зона III: 2-я и 3-я стадия с «плюс болезнью»	Зона I: 1-я или 2-я стадия без «плюс болезни» Зона II: 3-я стадия без «плюс болезни»

² Представлены результаты первой в Нижегородском регионе лазеркоагуляции сетчатки у недоношенного ребенка, проведенной в Детской городской клинической больнице № 1 специалистом ГБУЗ «ДГБ № 1» г. Санкт-Петербурга.

щееся в удалении витреоретинальных рубцов с целью создания анатомического прилегания сетчатки. В большинстве случаев операцию выполняют в несколько этапов, на 5-й стадии заболевания нередко приходится удалять вовлеченный в патологический процесс хрусталик. Однако существующие методы хирургического лечения рубцовых стадий малоперспективны в отношении прогноза по зрению. Прогноз по зрению при выявлении терминальных стадий РН (что нередко обусловлено несвоевременной диагностикой) крайне неблагоприятен: развитие необратимой слепоты, инвалидности по зрению.

Важно отметить, что неонатологи и/или реаниматологи несут ответственность за идентификацию детей из группы риска по РН и организацию осмотров недоношенных детей врачом-офтальмологом. Это четко определено в приказе Минздрава РФ [38]: «Выявление новорожденных недоношенных детей, у которых имеется риск развития ретинопатии недоношенных, осуществляется врачами-анестезиологами-реаниматологами отделе-

ний реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и врачами-неонатологами отделений патологии новорожденных и недоношенных детей медицинских организаций. Врачи-анестезиологи-реаниматологи и врачи-неонатологи организуют осмотр и наблюдение новорожденных недоношенных детей группы риска врачом-офтальмологом до выписки из медицинской организации». В связи с этим необходимо строгое соблюдение сроков первичного осмотра (см. табл. 1) и динамического наблюдения недоношенных детей. Дети, перенесшие любую стадию РН (особенно начиная со 2-й стадии), должны наблюдаться детским офтальмологом до достижения возраста 18 лет, а далее — пожизненно в связи с риском развития офтальмологической патологии, включая угрозу отслойки сетчатки. Внимание общественности к проблеме РН сейчас весьма велико. Это обусловлено как наличием и доступностью большого объема информации по этой тематике, так и рядом резонансных случаев развития слепоты у недоношенных детей, не получивших своевременного лечения [67].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сайдашева Э.И., Скоромец А.П., Крюков Е.Ю., Котина Н.З. Современные подходы к лечению зрительных расстройств у детей раннего возраста. *Росс. педиатрич. офтальмол.* 2012; 1: 37–39.
2. Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 г. № 2511-р «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». М. 2012.
3. Gilbert C. Worldwide Causes of Blindness in Children. In: *Pediatric Ophthalmology: Current Thought and a Practical Guide.* M.E. Wilson, R.A. Saunders, R.H. Trivedi (eds). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2009. P. 48–60.
4. Басилова Т.А., Александрова Н.А. Как помочь малышу со сложным нарушением развития: пос. для родителей. М.: Просвещение. 200. 111 с. <<http://psychlib.ru/mgppu/ВКр-2008/ВКр-112.htm>>
5. Полунина Н.В., Кешишян Е.С., Дубович Е.Г., Сахарова Е.С. Социально-психологический портрет родителей, имеющих недоношенного ребенка с тяжелыми формами ретинопатии. *Лечебное дело.* 2011; 3: 66–70.
6. Блохина С.И., Степанова Е.А., Старшинова А.В. Социальные аспекты реабилитации детей с диагнозом «ретинопатия недоношенных»: ресурсный потенциал семьи. Сб. трудов науч.-практ. конф. «Ретинопатия недоношенных». М. 2013. С. 174–178.
7. Байбулдин И.Р., Таипова Д.Ф. Оценка уровня социально-бытовой и профессионально-трудовой готовности выпускников Уфимской специализированной школы-интерната № 28 с ретинопатией недоношенных. *Вестн. БашГМУ.* 2013; 2 (Приложение): 28–32.
8. Terry T.L. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely. II. Report of Cases — Clinical Aspects. *Transact. Am. Ophthalmol. Soc.* 1942; 40: 262–284.
9. Reynolds J.D. Retinopathy of Prematurity (ROP). In: *Pediatric Retina.* J.D. Reynolds, S.E. Olitsky (eds). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2011. P. 85–116.
10. Воробьева О.В., Левченко Л.А., Котьяшова Е.В., Головкин О.К., Иващенко Т.И., Иващенко О.В., Рухлядина И.Н. К вопросу о ретинопатиях недоношенных (обзор литературы). *Здоровье ребенка.* 2011; 3 (30): 119–123.
11. Сидоренко Е.И., Парамей О.В., Аксенова И.И., Потапова Я.А. Ретинопатия недоношенных. *Вестн. офтальмол.* 1993; 109 (1): 31–36.
12. Силаева Н.Ф. Патоморфология сетчатки и патогенез ретинопатии недоношенных. *Вестн. офтальмол.* 1990; 2: 22–25.
13. Ретинопатия недоношенных. Обзор литературы. *Медицинский реферативный журнал. Раздел 8. Офтальмология.* 1991; 1–3: 33–34.
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.12.1992 г. № 318 «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения». М. 1992.
15. Фильчикова Л.И., Бернадская М.Э., Парамей О.В. Нарушения зрения у детей раннего возраста. Диагностика и коррекция. М.: Экзамен. 2003. 190 с.
16. Басилова Т.А. О слепых детях с дополнительными нарушениями и проблемах их семейного воспитания. М.: Российская государственная библиотека для слепых. 2009. 31 с. <<http://psychlib.ru/mgppu/BSd-2009/BSd-032.htm>>
17. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 25.08.2008 г. № 443 «О плане мероприятий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2008–2012 годы по переходу субъектов Российской Федерации на современные технологии выхаживания детей, родившихся в сроки беременности 22 недели и более и/или с низкой и экстремально низкой массой тела, в соответствии с критериями регистрации рождений, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения». М. 2008.
18. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи». М. 2011.
19. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum. Dev.* 2008; 84: 77–82.
20. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2012; 6 (28): <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/63/30/lang_ru/>
21. Протопопова Н.В., Шапошникова М.А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов. *Сиб. мед. журн.* 2009; 3: 28–33.
22. Белоусова М.В., Уткузова М.А., Карпов А.М. Рождение недоношенного ребенка — жизненный кризис семьи. *Вестн. совр. клинич. медицины.* 2013; 6 (1): 45–48.
23. Бочкова Л.Г. Новорожденный ребенок с крайне малой массой тела при рождении. *Саратовский научно-медицинский журн.* 2010; 6 (3): 641–646.
24. Руденко Н.В., Бениова С.Н. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Тихоокеанский медицинский журн.* 2012; 3: 34–36.
25. Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В. Избранные лекции по неонатальной офтальмологии. СПб.: Нестор-История. 2006. 272 с.

26. Когутницкая М. И., Хворостяная И. В., Литовка И. Ю., Бондарь Н. Н. Перинатальные факторы риска формирования и развития ретинопатии у недоношенных новорожденных. *Перинатол. и педиатрия*. 2011; 4 (48): 25–26.
27. Катаргина Л. А. Профилактика, раннее выявление и лечение ретинопатии недоношенных. В кн.: *Неонатология: нац. рук-во*. Под ред. А. Г. Антонова, Н. Н. Володина, Н. Н. Арестовой, Е. Н. Байбариной. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 645–651.
28. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 21.04.2010 г. № 15-4/10/2-3204 «О направлении методического письма Минздравсоцразвития РФ «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям». М. 2010.
29. Goldsmith J. P., Kattwinkel J. The role of oxygen in the delivery room. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (4): 803–815.
30. Шабалов Н. П. Неонатология: в 2 т. Т. I. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ. 2004. 608 с.
31. Нероев В. В., Катаргина Л. А. Ретинопатия недоношенных. В кн.: *Офтальмология: нац. рук-во*. Под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева, Х. П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 580–591.
32. Сайдашева Э. И., Любименко В. А., Крюков Е. Ю. Междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи глубоко-недоношенным новорожденным в условиях детского многопрофильного стационара как мера профилактики ретинопатии недоношенных. Мат-лы V ежегодн. Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». М. 2010. 71 с.
33. Saugstad O. D. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J. Perinatol.* 2006; 26 (Suppl. 1): 46–50.
34. Фомина Н. В., Пулин А. М., Горавская Е. Г., Филатова Н. А., Сутягина Т. А. Опыт внедрения протокола контроля сатурации кислородом гемоглобина крови у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Сб. трудов науч.-практ. конф. «Ретинопатия недоношенных». М. 2013. С. 71–74.
35. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102 (8): 1130–1134.
36. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (7): 991–999.
37. Сайдашева Э. И. Ретинопатия недоношенных детей. *СПб.: Золотой Грааль*. 2012.
38. Приказ Минздрава России от 25.10.2012 г. № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты». М. 2012.
39. Розенталь П. В. Особенности инструментальной диагностики ретинопатии недоношенных. *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (4): 52–59.
40. Slidsborg C., Forman J. L., Rasmussen S., Jensen H., Nissen K. R., Jensen P. K., Bangsgaard R., Fledelius H. C., Greisen G., la Cour M. A new risk-based screening criterion for treatment-demanding retinopathy of prematurity in Denmark. *Pediatrics*. 2011; 127 (3): 598–606.
41. Reynolds J. D., Dobson V., Quinn G. E., Fielder A. R., Palmer E. A., Saunders R. A., Hardy R. J., Phelps D. L., Baker J. D., Trese M. T., Schaffer D., Tung B. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120 (11): 1470–1476.
42. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, мониторингу и лечению активной фазы ретинопатии недоношенных. М.: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2013.
43. Belda S., Pallas C. R., De la Cruz J., Tejada P. Screening for retinopathy of prematurity: Is it painful? *Biol. Neonate*. 2004; 86: 195–200.
44. Mitchell A. J., Green A., Jeffs D. A., Roberson P. K. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. *Adv. Neonat. Care*. 2011; 11 (4): 291–297.
45. Haas J. et al. Epidemiology and diagnosis of hospital-acquired conjunctivitis among neonatal intensive care unit patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24 (7): 586–589.
46. Тейлор Д., Хойт К. Детская офтальмология. Пер. с англ. М.: Издательство «БИНОМ». 2007. 248 с.
47. Ревта А. М. Эпидемиология ретинопатии недоношенных. Обзор литературы. *Офтальмология в Беларуси*. 2011; 2: 79–92.
48. Ковалевский Е. И. Профилактика слабовидения и слепоты у детей. М.: Медицина. 1991. 224 с.
49. Сомов Е. Е. Клиническая офтальмология. М.: МЕДпресс-информ. 2008. 392 с.
50. Николаева Г. В., Гусева М. Р., Бесланеева М. Б., Кантаржи Е. П. Сравнительный анализ эффективности профилактической антиоксидантной терапии у недоношенных детей. *Росс. дет. офтальмол.* 2012; 1–2: 29–34.
51. Демченко Е. Н., Катаргина Л. А., Беляева И. А. Применение препарата гистохром при активной ретинопатии недоношенных. Сб. трудов науч.-практ. конф. «Ретинопатия недоношенных». М. 2013. С. 103–107.
52. Silva R. A., Moshfeghi D. M. Interventions in retinopathy of prematurity. *Neoreviews*. 2012; 13 (8): 476–485.
53. Катаргина Л. А., Коголева Л. В., Денисова Е. В. Современные тенденции лечения активной ретинопатии недоношенных. *Ars Medica*. 2009; 9 (19): 158–161.
54. Good W. V. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Transact. Am. Ophthalmol. Soc.* 2004; 102: 233–250.
55. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Preliminary Results. *Arch. Ophthalmol.* 1988; 106 (4): 471–479.
56. 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; 109 (5): 928–934.
57. Буяновская С. В., Розенталь П. В. Первый опыт хирургического лечения активной ретинопатии недоношенных в Нижегородском регионе. *Мед. альманах*. 2013; 6 (30): 117–120.
58. 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. *J. Am. Ass. Pediatr. Ophthalmol. & Strabismus*. 2009; 13 (6): 535–538.
59. Wallace D. K., Wu K. Y. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clin. Perinatol.* 2013; 40 (2): 297–310.
60. Darlow B. A., Ells A. L., Gilbert C. E., Gole G. A., Quinn G. E. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch. Dis. Childhood. Fetal & Neonatal Edn*. 2013; 98: 170–174.
61. Martinez-Castellanos M. A., Schwartz S., Hernandez-Rojas M. L., Kon-Jara V. A., Garcia-Aguirre G., Guerrero-Naranjo J. L., Chan R. V. P., Quiroz-Mercado H. Long-term effect of antiangiogenic therapy of prematurity: Up to 5 years of follow-up. *Retina*. 2013; 33 (2): 329–338.
62. Тищенко О. Е. Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы. *Офтальмохирургия*. 2010; 4: 34–39.
63. Mintz-Hittner H. A., Kennedy K. A., Chuang A. Z. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 603–615.
64. Hu J., Blair M. P., Shapiro M. J., Lichtenstein S. J., Galasso J. M., Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (8): 1000–1006.
65. Mehta S., Hubbard G. B. Delayed recurrent neovascularization and persistent avascular retina following intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *RETINAL Cases & Brief Reports*. 2013; 7 (3): 206–209.
66. Mutlu F. M., Sarici S. U. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6 (2): 228–236.
67. Бровкина М., Ионова Л. Дети уходят в тень. *Российская газета*. 2011; <<http://www.rg.ru/2011/01/20/reg-jugrossii/oslepli.html>>