

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра офтальмологии

**РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Учебное пособие

Бишкек 2021

УДК 616-053.2: 617.7

ББК 57.31

Р 44

Рецензенты:

О.Д. Джумагулов, д-р мед. наук, профессор КГМА им. И.К. Ахунбаева,

Ч.Т. Сайдахметова, канд. мед. наук, доцент КГМА им. И.К. Ахунбаева,

М.А. Мадаминова, канд. мед. наук, доцент КРСУ им. Б.Н. Ельцина

Составители:

М.А. Медведев, М.К. Дикамбаева, Л.Б. Гогаева,

Ч.С. Базарбаева, Н.А. Тургунбаев, А.И. Островерхов

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГОУВПО КРСУ им. Б.Н. Ельцина

Р 44 РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ:
учебное пособие / сост.: М.А. Медведев, М.К. Дикамбаева, Л.Б. Гогаева,
Ч.С. Базарбаева, Н.А. Тургунбаев, А.И. Островерхов. – Бишкек: Изд-во
КРСУ, 2021. – 62 с.

ISBN 978-9967-19-830-2

Данное учебное пособие разработано для изучения этиопатогенеза, факторов риска развития, базовых методов осмотра новорожденных с целью раннего выявления и современных методов лечения ретинопатии недоношенных. Работа с пособием позволит обучающимся быстрее и эффективнее разобраться в клинической симптоматике ретинопатии недоношенных и начать своевременное адекватное лечение.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов специальностей «Офтальмология» и «Неонатология», а также для практикующих врачей-офтальмологов, неонатологов, педиатров и врачей общей практики.

УДК 616-053.2: 617.7

ББК 57.31

ISBN 978-9967-19-830-2

© ГОУВПО КРСУ, 2021

*Посвящается памяти известного офтальмолога,
замечательного хирурга, заслуженного врача
Кыргызской Республики, заведующего кафедрой
офтальмологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина,
доктора медицинских наук
Медведева Михаила Анатольевича*

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень принятых сокращений	5
Введение	6
Факторы риска развития ретинопатии недоношенных	9
Патогенез ретинопатии недоношенных	13
Международная классификация ретинопатии недоношенных	26
Скрининг ретинопатии недоношенных	35
Профилактика ретинопатии недоношенных	39
Лечение активной ретинопатии недоношенных	40
Заключение	50
Список использованной литературы	51
Приложение 1	59

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДЗН	– диск зрительного нерва
РН	– ретинопатия недоношенных
НБО	– налобный бинокулярный офтальмоскоп
ПКВ	– постконцептуальный возраст
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела
BEAT-ROP	– Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity clinical trial (исследование устранения ангиогенной угрозы при ретинопатии недоношенных применением бевасизумаба)
BLOCK-ROP	– Pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity clinical trial (исследование пан-VEGF блокады при лечении ретинопатии недоношенных)
CO ₂	– двуокись углерода
ETROP	– Early treatment of retinopathy of prematurity cooperative groupe (исследовательская группа раннего лечения ретинопатии недоношенных)
HIF-1 α , HIF-1 β	– факторы, индуцированные гипоксией
IGF-1	– инсулиноподобный фактор роста-1
NO	– оксид азота
PLGF	– плацентарный фактор роста
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов
VPF	– сосудистый фактор проницаемости

ВВЕДЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) – тяжелое вазопротрофи- феративное заболевание глаз недоношенных детей вследствие незрелости структур глаза (в особенности сетчатки) к моменту преждевременного рождения ребенка. Несмотря на достижения современной науки и практической медицины, ретинопатия недоношенных является одной из основных потенциально предотвратимых причин детской слепоты как в развитых, так и в развивающихся странах [34, 41, 45, 50].

В последние десятилетия показатели частоты преждевременных родов в год относительно стабильны и встречаются в 5 до 12 % случаев. При этом повышается выживаемость новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, что меняет всю структуру выживших недоношенных детей. Переход на международные стандарты выхаживания и регистрации новорожденных (масса тела при рождении от 500 граммов и срок гестации от 22 недель) усугубляет ситуацию тем, что у данной группы новорожденных РН возникает чаще и протекает намного тяжелее. Частота РН в разных странах широко варьирует: от 17 до 35 % в группе риска, а среди новорожденных с ЭНМТ – в 90 % случаев, и частота развития РН зависит как от степени недоношенности ребенка, так и от соматической отягощенности, условий выхаживания, доступности эффективного скрининга и лечения [41, 42, 52, 76].

Впервые РН была описана американским офтальмологом Т. Терри в 1942 г. под термином «ретролентальная фиброплазия». Он описал позднюю клиническую картину как прогрессирующее заболевание, встречающееся у недоношенных детей с низкой массой тела, характеризующееся формированием фиброзной ткани за хрусталиком и приводящее к нарушениям зрения и слепоте. Спустя 6 лет американские офтальмологи отметили ранние сосудистые изменения заднего отдела глаза при этой патологии и выделили этапы морфологических изменений сетчатки. Позднее была установлена связь между нарушением роста сосудов

и высокой концентрацией кислорода в инкубаторах для выхаживания новорожденных, и к началу 1950-х годов РН становится одной из главных проблем педиатрии и офтальмологии.

Внедрение современных научно обоснованных протоколов выхаживания недоношенных новорожденных позволяет минимизировать риск развития РН у детей с массой тела при рождении более 1500 г и сроком гестации более 32 недель. У большинства младенцев со сроком гестации более 30 недель РН не развивается или отмечаются ее легкие формы. Более тяжелые формы РН в основном наблюдаются при сроках гестации новорожденных до 28 недель. Сложнее обстоит дело с детьми с ЭНМТ при рождении и выраженной соматической отягощенностью, так как у них сохраняется не только высокая вероятность развития РН, но и возрастает риск тяжелого, атипичного течения с неблагоприятными исходами, необратимой потерей зрения, несмотря на адекватную лечебную тактику в активной фазе РН [25, 38, 42, 47, 51, 73].

Как свидетельствуют многочисленные исследования, частота и тяжесть РН в развивающихся странах со средним и низким уровнями развития отличается по сравнению с аналогичными показателями в развитых странах. Так, в развивающихся странах тяжелые формы РН наблюдаются у более зрелых детей в связи с трудностями использования международных критериев скрининга [33, 35, 41, 42].

По данным Swedish National Register for Retinopathy of Prematurity (Швеция), в 24,1 % случаев преждевременных родов была выявлена РН, из них в 4,4 % случаев требовалось проведение лечения. При этом срок гестации на момент рождения у новорожденных, которым требовалось лечение РН, составлял от 22 до 28 недель [48]. По данным Bayat-Mokhtari et al. (Иран), частота развития РН в группе новорожденных с массой тела на момент рождения < 1500 г и 1500–2000 г с нестабильным клиническим состоянием составила 47 %, из них в 9,5 % случаев РН требовалось лечение. Срок гестации младенцев на момент рождения с требующей лечения РН колебался в пределах 26–32 недели. По данным Chen et al. (Китай), средний срок гестации и масса тела на момент рождения младенцев с требующей лечения РН составили соответственно в среднем 1273,9 г и 30 недель [35].

Последние 10–15 лет в Кыргызской Республике характеризуются совершенствованием неонатальной помощи и ростом выживаемости недоношенных детей, что обуславливает рост выявляемости РН и актуальность ранней диагностики и лечения.

Своевременное выявление и эффективная тактика лечения лежат в основе благоприятного исхода и предупреждения развития необратимой слепоты у детей при РН.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

РН является многофакторным заболеванием, и развитие РН зависит как от соматической отягощенности и условий выхаживания ребенка, так и от состояния здоровья матери.

Основные факторы развития РН

1. Гестационный возраст менее 32 недель (роды в срок до 36 недель).
2. Масса тела при рождении менее 2500 граммов.
3. Внутриутробная задержка развития плода.
4. Выраженные колебания оксигенации.
5. Неадекватно высокий уровень парциального давления кислорода в крови.
6. Наличие тяжелых кардиоваскулярных и респираторных расстройств.
7. Тяжелые внутриутробные инфекции.
8. Гипоксия мозга в результате осложнений беременности и родов.
9. Многоплодная беременность.
10. Генетическая предрасположенность.

Дополнительные факторы риска развития РН

1. Респираторный дистресс-синдром.
2. Высокая концентрация кислорода (до 80–90 %) во вдыхаемом воздухе (но могут встречаться случаи РН у детей, которые не получали кислород).
3. Повторяющееся апноэ.
4. Искусственная вентиляция легких.
5. Лечение сурфактантом.
6. Гиперкапния, гипокапния.
7. Внутривентрикулярные кровоизлияния.
8. Перивентрикулярная лейкомаляция.

9. Наличие открытого артериального протока.
10. Повторные трансфузии крови.
11. Сепсис.
12. Дефицит витамина Е.
13. Некротический энтероколит.
14. Пролонгированное парентеральное питание.
15. Эффект яркого освещения.
16. Многократные роды, многоплодие.
17. Хронические соматические и гинекологические заболевания матери, гестоз, кровотечение при родах.

Кроме вышеперечисленного существует ряд факторов, определяющих высокую степень риска поражения зрительного анализатора плода и ребенка.

Материнские факторы

1. Хронический алкоголизм, наркомания, курение.
2. Анемия.
3. Пародонтоз.
4. Пиелонефрит.
5. Пневмония.
6. Преэклампсия.
7. Болезни сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, крови, онкозаболевания.

Плодо-материнские факторы

Сенсибилизация по Rh-фактору, ABO и др.

1. Врожденные инфекции (герпес, краснуха, сифилис, цитомегаловирус).
2. Задержка внутриутробного развития.
3. Аномалии матки.
4. Отягощенный акушерский анамнез (бесплодие, самопроизвольные выкидыши, мертворождения, гибель новорожденных, наличие детей с пороками развития, психоневрологическими нарушениями и др.).

Плацентарные факторы

1. Нарушения фетоплацентарного кровообращения.
2. Фетоплацентарная недостаточность.
3. Предлежание плаценты, ее отслойка, маточные кровотечения во время беременности.
4. Преждевременное излитие околоплодных вод за 24 часа до начала родов.
5. Многоводие.

Родовые факторы

1. Преждевременные роды.
2. Диспропорция размеров таза матери и головки плода.
3. Запоздалые роды на 2 и более недель.
4. Затяжные роды: первые более 24 часов, вторые и последующие – более 12 часов.
5. Выпадение пуповины, короткая пуповина, обвитие пуповины вокруг шеи ребенка.
6. Кесарево сечение.

Неонатальные факторы

1. Дети, родившиеся ранее 37-й недели или позже 42-й недели беременности.
2. Дети с массой тела менее 2500 или более 4000 граммов.
3. Дети, длина тела которых при рождении менее 44 см.
4. Дети, имевшие показания к интенсивной терапии и реанимации в момент рождения или позже.
5. Дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте от 0 до 4 баллов.
6. Дети с наличием бронхолегочной дисплазии, респираторного дистресс-синдрома, трахеобронхита, внутриутробной пневмонии.
7. Дети с наличием перинатального поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, отек головного мозга).
8. Дети с внутриутробной инфекцией.

9. Дети при наличии черепно-лицевых врожденных пороков развития.
10. Дети, рожденные в результате ЭКО.

Демографические факторы

1. Возраст матери меньше 16 и старше 40 лет.
2. Наличие наследственных заболеваний глаз в семье.
3. Мать-одиночка, стресс, депрессия.
4. Низкий социальный статус, отсутствие образования.

ПАТОГЕНЕЗ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Возникновение тяжелой пролиферативной витреоретинопатии обусловлено патологическим ангиогенезом сосудистой системы сетчатки недоношенных младенцев [34, 45, 50, 56].

Развитие сосудов в глазу ребенка имеет много особенностей, которые играют большую роль в развитии РН. Интраокулярные сосуды (капсулозрачковая мембрана, сосуды мезодермального стекловидного тела) начинают появляться с 1-го месяца гестации и достигают максимального роста приблизительно к 2–3-м месяцам. С 4-го месяца гестации происходит их обратный регресс с полным исчезновением, и в это время начинает развиваться сосудистая система сетчатки глаза. Сетчатка плода в норме аваскулярна до 16-й недели гестации, когда начинается формирование ее сосудов. Процесс нормального развития сосудов сетчатки включает фазы васкулогенеза и ангиогенеза [5, 13, 29, 31, 32]. Васкулогенез захватывает период с 16-й по 22-ю неделю гестации и характеризуется формированием четырех основных сосудистых аркад из эндотелиальных клеток-предшественников (прекурсоров) в центральной зоне сетчатки.

При нормальном внутриутробном развитии на 16-й неделе гестации начинается рост мезенхимальной ткани от диска зрительного нерва (ДЗН). Из нее в дальнейшем формируются сосуды сетчатки, которые далее идут кпереди от ДЗН, достигая зубчатой линии (*ora serrata*) с носовой стороны к 32-й неделе гестации, а с височной стороны – к 40–42-й неделе, поскольку расстояние от ДЗН до *ora serrata* в этой части глазного дна больше [29, 31, 32]. Таким образом, ангиогенез полностью завершается к 36–42-й неделе гестации [4].

Васкулогенез является кислороднезависимым процессом, и тканевая гипоксия, стимулирующая выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в отличие от ангиогенеза, не играет ключевой роли для данной стадии развития ретинальных сосудов.

В свою очередь, ангиогенез – это кислородзависимый процесс, который развивается в ответ на циркуляторную гипоксию в ткани (инсульт, инфаркт, травма, аваскулярная сетчатка недоношенного ребенка и т. д.). В процессе ангиогенеза происходит развитие кровеносных сосудов из уже существующих, повышение их плотности на площади. Ангиогенез связан с многочисленными физиологическими процессами, включая эмбриогенез, заживление ран, регенерацию органов и женский репродуктивный цикл, а патологический ангиогенез наблюдается при опухолях, РН, диабете, возрастной макулодистрофии и т. д.

При преждевременном рождении ребенка васкуляризация сетчатки не завершена, и аваскулярная зона может занимать до 65–70 % ее площади. В 70 % случаев преждевременных родов васкуляризация завершается успешно, но у каждого 3–4 ребенка возникает аномальное развитие сосудов сетчатки, что может привести к необратимой потере зрения.

Недоношенный ребенок рождается не готовым к жизни в атмосфере воздуха и для него опасны как гипоксия, так и гипероксия тканей различного генеза. Кислород является крайне важным для жизни, но, в то же время, при гипероксигенации он становится высокотоксичным ядом, так как в нем сгорают все ферменты организма [40 %]. Однако и от гипоксии, и от гипероксии организм снабжен мощными системами защиты.

При кислородной агрессии в условиях гипероксии включается каскад защитных механизмов системы борьбы с избытком кислорода. Гипероксия приводит к уменьшению возбуждения хеморецепторов сосудов и ослаблению импульсов от них в вегетативные центры ствола мозга. Это, в свою очередь, замедляет дыхание и сердечный ритм, уменьшает объем вентиляции легких, систолический и минутный объем сердца, кровь депонируется в паренхиматозных органах, объем циркулирующей крови уменьшается [14].

Если гипероксия не купируется, то включаются легочные механизмы. При избыточном поступлении кислорода спадается часть альвеол, и кровь, проходящая через них, имеет парциальное давление кислорода (pO_2), равное венозной крови. По шунтам

в артериальное русло может перебрасываться до 30–40 % венозной крови.

При недостаточности этих усилий включается механизм сосудистой ауторегуляции кровотока тканей, который играет важнейшую роль в снабжении тканей кислородом.

В организме имеются и тканевые механизмы угнетения биологического окисления различными ингибиторами и ферментами.

При РН ключевая проблема заключается в сосудах сетчатки, их ангиогенезе, циркуляторных расстройствах, незрелой и несостоятельной защите от кислорода. Это осуществляется сосудистой ауторегуляцией, которая состоит из биомеханической и биохимической ауторегуляций [1, 7, 8, 20]. Экспериментально-клинические исследования показали, что сосуды глаза обладают ауторегуляцией, подобной сосудам мозга. Биохимическая ауторегуляция обеспечивается двумя драйвами: кислородным (гипероксическим или гипоксическим) и гиперкапническим, управляемым двуокисью углерода (CO_2) [4, 20, 23].

Гипероксический драйв, охраняя ткани от избыточного кислорода, суживает сосуды, ограничивает поступление кислорода и регулирует его постоянный уровень в тканях. При нарастании поступления кислорода в кровь сосуды суживаются вплоть до нарушения гемодинамики, циркуляторной гипоксии и даже ишемического некроза [4, 20, 23].

Вдыхание чистого кислорода приводит к сужению сосудов сетчатки и уменьшению объема крови, циркулирующей в ней, в два раза. При этом происходит большой выход CO_2 с развитием гипокапнии, которая резко ухудшает диссоциацию оксигемоглобина и переход кислорода из крови в ткани [39].

Гиперкапнический драйв, наоборот, расширяет сосуды и облегчает поступление крови к тканям, способствуя вымыванию CO_2 из них и облегчению диссоциации оксигемоглобина и усвоению кислорода тканями. Баланс работы этих двух механизмов обеспечивает постоянство концентрации кислорода в тканях за счет ауторегуляции кровотока в сосудах глаза. При этом даже у разных взрослых людей отмечается индивидуальная чувствительность ауторегуляции к кислороду и CO_2 , а у детей эта проблема еще более значима [23].

Также опасны для организма и гипоксии различного генеза. Различают два типа гипоксии:

I. Гипоксия в результате понижения парциального давления во вдыхаемом воздухе (атмосфера разрежена при подъеме на высоту, неполадки в подлодке).

II. Гипоксия при различных заболеваниях организма:

1) **дыхательная (легочная) гипоксия:** нарушение проходимости дыхательных путей (бронхоспазм); уменьшение дыхательной поверхности (отек); затруднение расправления легких (пневмоторакс, экссудат); нарушение вентиляционно-перфузионного отношения вследствие ухудшения легочного кровотока и альвеолярной вентиляции; избыточное шунтирование венозной крови; нарушение возбудимости дыхательного центра; нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;

2) **сердечно-сосудистая гипоксия (циркуляторная):** проблемы сердечно-сосудистой системы, затрудняющие гемодинамику и поступление крови с кислородом к тканям;

3) **кровеная (гемическая) гипоксия:** уменьшение кислородной емкости при кровопотерях, анемии, гидремии и нарушении способности гемоглобина связывать кислород (при ацидозе сродство гемоглобина к кислороду снижается);

4) **тканевая гипоксия:** угнетение биологического окисления различными ингибиторами и ферментами при гипофункции гипофиза, щитовидной и половых желез;

5) **смешанная гипоксия:** при комбинации нескольких форм гипоксий (шок, кровопотеря).

При развитии РН важную роль играет циркуляторная гипоксия, при которой наблюдаются постоянные колебания потребности в кислороде с компенсаторным увеличением минутного объема сердца (учащение сердцебиения) и скорости кровотока, снижением периферического сопротивления и расширением сосудов, углублением и учащением дыхания, выходом эритроцитов из депо крови и усилением гемопоэза. При сосудистых проблемах циркуляторная гипоксия устраняется за счет роста новых сосудов в аваскулярную зону, что и наблюдается при РН, поэтому особая роль в лечении РН отводится системе борьбы с циркуляторной гипоксией.

На современном этапе развития медицины хорошо изучены ключевые факторы роста эндотелия сосудов при ангиогенезе РН. Убедительно доказана роль фактора индуцированного гипоксией, инсулиноподобного фактора роста-1, факторов роста эндотелия сосудов, плацентарного фактора роста в развитии как нормально-го, так и патологического ангиогенеза в сетчатке [34, 49, 50, 54, 61, 72, 74].

Следует отметить, что в ангиогенезе РН важную роль играет фактор, индуцированный (индуцибельный) гипоксией (HIF-1 α , HIF-1 β) [57].

Гипоксииндуцированный фактор состоит из трех стабилизирующих гипоксию факторов: HIF-1, HIF-2 и HIF-3, которые реагируют на разный уровень кислорода и обладают разной временной реакцией. Факторы HIF-1 α , HIF-1 β постоянно синтезируются организмом, но они неустойчивы к кислороду и быстро разрушаются. При гипоксии эти факторы сохраняются, накапливаются, нарастают и начинают стимулировать выработку факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) [24, 27, 28, 29, 32]. При гипероксигенации в сосудистой части сетчатки HIF-1 разрушается кислородом и тормозится работа системы борьбы с циркуляторной гипоксии за счет снижения выработки VEGF.

У недоношенных детей в первую доклиническую стадию РН в сыворотке крови определяется низкий уровень HIF-1 α , HIF-1 β , происходит снижение выработки VEGF под действием ретинальной гипероксии [34, 45, 50, 67]. В то же время во второй стадии отмечается повышение сывороточной концентрации VEGF, что ведет к развитию неоваскуляризации, которая часто бывает неконтролируемой.

Вторым важным участником ангиогенеза является инсулиноподобный фактор роста (IGF-1). Он и его рецептор постоянно экспрессируются эндотелиальными клетками сосудов сетчатки и клетками ретинального пигментного эпителия. В период внутриутробного развития источником IGF-1 является преимущественно плацента, но преждевременное рождение ребенка приводит к резкому снижению уровня данного фактора в сыворотке крови, поскольку утрачивается связь с материнским организмом.

IGF-1 необходим для активации VEGF независимо от кислорода и IGF-1 и VEGF взаимодействуют на уровне эндотелиальных клеток. Длительное снижение IGF-1 является плохим прогностическим признаком для развития РН [55, 64, 46, 50, 62].

Ключевым участником ангиогенеза остается сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, или VEGF). VEGF впервые был выделен в 1989 г. французским медиком Наполеоном Феррара как неидентифицированный, полученный из опухоли фактор, увеличивающий проницаемость микрососудов для жидкости, его даже назвали сосудистый фактор проницаемости (VPF) [58, 59, 71]. Огромную роль играет VEGF в кардиологии, терапии, гинекологии, нефрологии, онкологии. Он является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия [62, 71].

В норме VEGF способствует созданию новых кровеносных сосудов в стадии эмбрионального развития, после травмы, после инфаркта, инсульта (коллатеральное кровообращение); усилению роста мышц после физических упражнений.

Различают 2 вида VEGF:

- 1) белки с дистальным сайтом VEGF_{xxx} стимулируют ангиогенез;
- 2) белки с дистальным сайтом VEGF_{xxxh} обладают антиангиогенными свойствами и после устранения гипоксии в тканях тормозят ангиогенез.

Циркуляционный VEGF_{xxx} связывается с рецепторами тирозинкиназы на поверхности эндотелиальных клеток, вызывая их димеризацию и активацию. Данное взаимодействие активирует остаток тирозина, находящегося в интрацитоплазматической части рецептора, и запускает различные сигнальные каскады в эндотелиальных клетках (пролиферация, миграция и увеличение сосудистой проницаемости). Эндотелиальные клетки, активированные VEGF, секретируют металлопротеиназы, расщепляющие матрикс оболочки сосуда. В результате эндотелиальные клетки получают возможность мигрировать и делиться.

Считается, что образование новых сосудов из уже существующих представляет собой сложный многоклеточный феномен,

включающий пролиферацию капиллярных эндотелиальных клеток, их инвазию в сосудистый матрикс и образование капиллярных трубок [75].

Семейство VEGF включает в себя 5 факторов роста: VEGF-A; VEGF-B; VEGF-C; VEGF-D; VEGF-E.

VEGF-A действует селективно на сосудистый эндотелий, обеспечивая его стабильность, способствуя пролиферации, митозу и миграции клеток эндотелия, формированию тубул эндотелиальных клеток, созданию просветов в кровеносных сосудах и в клетках эндотелия, вазодилатации.

VEGF-B осуществляет эмбриональный ангиогенез (в частности, тканей миокарда).

VEGF-C отвечает за ангиогенез лимфатических сосудов.

VEGF-D участвует в развитии лимфатических сосудов в легких.

VEGF-E играет роль в васкулогенезе, а также ангиогенезе при ишемии, воспалении, заживлении ран и раке.

Важную роль в физиологическом ответе на увеличение концентрации VEGF играют специфические к нему рецепторы на поверхности различных клеток. Каждый вид VEGF соединяется со своим рецептором и белки семейства VEGF взаимодействуют с эндотелиальной клеткой через тирозинкиназные рецепторы.

Рецептор VEGF 1-го типа (VEGFR1, Flt-1) (фермент, подобный тирозинкиназе) вырабатывается гемопоэтическими стволовыми клетками, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками сосудов.

Рецептор VEGF 2-го типа (VEGFR-2, Flk-1/KDR) (киназа-1 фетальной печени) образуется эндотелиальными клетками кровеносных и лимфатических сосудов.

Рецептор VEGF 3-го типа (VEGFR-3, Flt-4) экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток вен и лимфатических сосудов в процессе более позднего развития, при этом на нормальных клетках эндотелия в здоровом организме таких рецепторов нет.

Описаны разновидности рецепторных субтипов VEGF, которые могут частично объяснить множественность биологических эффектов VEGF: VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, плацентарного фактора роста (PLGF).

Плацентарный фактор роста, или placental growth factor (PLGF), вырабатывается в плаценте и в меньшей степени в сердце, легких и щитовидной железе. Он связывается только с рецепторами VEGFR-1 и обеспечивает передачу внутриклеточных сигналов в эндотелиальных клетках и трофобластах. PLGF-гомомеры усиливают пролиферацию и миграцию эндотелия, проницаемость сосудов и ангиогенез (возможно, благодаря взаимодействию с VEGF или в результате стимуляции рекрутирования моноцитов).

Кроме вышесказанного, факторы роста эндотелия сосудов VEGF121 и VEGF165 играют существенную роль в и формировании и поддержании просветов сосудов. Они увеличивают диаметр сосудов, тогда как VEGF189 уменьшает его.

В активации процессов ангиогенеза также участвуют цитокины интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α . Они оказывают как непосредственное влияние на ангиогенез, так и путем стимуляции экспрессии VEGF.

Важную роль в ангиогенезе играет также оксид азота (NO), который способствует стабилизации эндотелия, что необходимо для поддержания его в неактивном состоянии. Дисбаланс NO ведет к нарушению сосудистого тонуса.

Таким образом, основой ангиогенеза является эндотелий сосудов, который большинство исследователей считают метаболически активным эндокринным органом, служащим источником большого количества факторов и медиаторов, важных для поддержания гомеостаза. Поэтому VEGF является специфическим митогеном для эндотелиальных клеток и ведущим среди большого количества систем и факторов ангиогенеза.

Патогенетическое значение повышенного уровня VEGF отмечают при почечной патологии, диабетической ретино- и нефропатии, гипертензии, атеросклерозе, сердечной недостаточности. Он считается фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений. Но наиболее высокий уровень VEGF отмечается у детей с РН [13].

Повышенная активность VEGF, приводящая к расширению сосудов, неоваскуляризации и трансудации на сетчатке при РН

является признаком активного процесса и обеспечивает рост сосудов в аваскулярную ткань при РН.

В развитии РН выделяют 2 фазы: аваскулярную и вазопрولیферативную. Преждевременные роды и связанная с ними относительная гипероксия тормозят нормальный рост сосудов сетчатки, вызывая вазоконстрикцию и облитерацию капилляров, нарастающую гипоксию бессосудистой сетчатки (аваскулярная фаза) [34, 50, 56, 65]. Вазопрولیферативная фаза начинается на 32–34-й неделях постконцептуального возраста (ПКВ) и сопровождается выбросом VEGF, нарушением регуляции ангиогенеза, неоваскуляризацией, формированием артериовенозных шунтов, экстра-ретинальной фиброваскулярной пролиферации, ретинальными тракциями и отслойкой [34, 50, 56, 65].

Исследования Е.И. Сидоренко показывают, что в глазу недоношенного ребенка одновременно протекают два разнонаправленных процесса: борьба с гипероксией и борьба с циркуляторной гипоксией. Изменение баланса между этими двумя системами нарушают гомеостазис тканей, а доминирование одной из них направляет ангиогенез по разным направлениям [14].

В 70–80 % случаев РН протекает нормальный процесс ангиогенеза. Скорее всего, это происходит, если гипоксия в аваскулярной части сетчатки занимает доминирующее место в глазу и начинает активировать механизмы борьбы с циркуляторной гипоксией. Циркуляторная гипоксия приводит к росту гипоксиндуцированного фактора (HIF-1 α , HIF-1 β), который стимулирует выработку VEGFxxx, а также IGF-1 и PLGF. VEGFxxx контактирует с рецепторами эндотелия, блокируется трансаминаза, что приводит к деполяризации стенок сосудов и повышению активности эндотелиальных клеток, которые выходят за пределы сосуда и формируют новые сосуды. В аваскулярной зоне растут сосуды, ликвидируя циркуляторную гипоксию. При восстановлении парциального напряжения кислорода в тканях до 40 мм рт. ст. начинает вырабатываться VEGFxxx β , останавливающий ангиогенез.

Патологический ангиогенез при РН запускается системой борьбы с гипероксией в сосудистой части сетчатки. Процесс патологического развития сосудов сетчатки при РН условно приня-

то делить на фазу задержки роста сосудов сетчатки и фазу вазо-пролиферации [13, 29, 31, 32].

Ряд исследователей предлагают выделить первую доклиническую фазу в классификации РН, в состав которой вошла бы фаза задержки роста сосудов [8–12, 15–23, 30]. В доклиническую фазу РН происходит стимуляция механизмов борьбы с гипероксией: в сосудистую часть сетчатки поступает много кислорода, в то время как незрелая и неадекватно работающая ауторегуляция сосудов сетчатки не справляется и не сохраняет гомеостазис тканей. Избыточный кислород в сосудистой части сетчатки разрушает кислородзависимый HIF-1 ангиогенеза и тормозит механизмы борьбы с циркуляторной гипоксией в бессосудистой части сетчатки (HIF-1, VEGF и т. д.). Это *первый фактор* проблем в глазу недоношенного ребенка при РН.

Вторым фактором гипероксической атаки выступает изменение роли стекловидного тела. Неадекватное, агрессивное воздействие кислорода на сетчатку у недоношенных детей усиливает стекловидное тело, в котором депонируется кислород. Стекловидное тело становится агрессивной средой в связи с накоплением в нем кислорода, продолжающего изнутри атаковать сетчатку до 6 часов после прекращения его ингаляций [10, 22, 30].

Третьим фактором, вызывающим РН, является интенсивное кислородовспоможение: ингаляция кислорода более 20–50 суток, искусственная вентиляция более 5–7 суток, пребывание в кувезе более 4 недель.

Четвертым фактором и, возможно, важнейшим, оказывается незрелая ауторегуляция сосудов в сосудистой части сетчатки, которая искаженно и неадекватно сильно реагирует на кислород, вызывая сильный ангиоспазм и циркуляторные расстройства вплоть до циркуляторной гипоксии. И здесь важен не столько ангиоспазм, сколько степень его выраженности. Спастический характер кровотока в артериях глаза у детей с развитием РН подтверждается при доплерографическом исследовании гемодинамики глазной артерии и мозгового кровотока, что позволяет отслеживать кровоток глазной артерии по сосудам мозга. Так, индекс резистентности сосудов мозга 0,8 и выше, по данным

доплерографии, является критическим показателем угрозы РН у недоношенного ребенка [4].

Пятым фактором и причиной задержки созревания ауторегуляции сосудов является сопутствующая патология недоношенного ребенка. Созревание ауторегуляции сосудов задерживают не только гестационный возраст, агрессивная роль стекловидного тела и кислородовспоможение, но и сопутствующие заболевания. К ним относятся тяжелые формы респираторного дистресс-синдрома, анемия, неонатальный сепсис, тромбоцитопения, многократные переливания крови, апноэ, внутрижелудочковые кровоизлияния.

Шестым фактором патогенеза первой доклинической фазы РН является стимуляция гипоксией разрастания веретенообразных, мезенхимальных клеток и астроцитов и формирование вала, затрудняющего нормальный рост сосудов и способствующего их выходу в стекловидное тело в другой аваскулярной части сетчатки [67]. В этом заключается первая стадия РН.

Выраженный ангиоспазм приводит к запустеванию части сосудов, вызывает циркуляторные расстройства, вплоть до ишемических некрозов. Циркуляторная гипоксия в васкулярной сетчатке увеличивает зону базовой гипоксии в аваскулярной сетчатке. Выраженный критический ангиоспазм, возникающий даже при нормальной концентрации кислорода в крови, обусловлен неадекватной, незрелой работой ауторегуляции сосудов сетчатки. Эти факторы задерживают ангиогенез в сосудистой части сетчатки и только тогда, когда циркуляторная гипоксия в обеих частях сетчатки займет доминирующее место, т. е. через 3–4 недели жизни ребенка, запоздало включаются механизмы борьбы с циркуляторной гипоксией.

Во второй активной вазопротрофиеративной стадии РН выраженный ангиоспазм, циркуляторные расстройства и циркуляторная гипоксия захватывают оба отдела сетчатки. Гипоксия, пониженная концентрация кислорода перестают разрушать HIF-1. Концентрация HIF-1 возрастает, начинает стимулировать всю систему борьбы с циркуляторной гипоксией и в первую очередь выработку VEGFxxx, IGF-1 и PLGF. Происходит блокировка

трансаминазы, деполяризация стенок сосудов, повышение активности эндотелиальных клеток, выход их за пределы сосудов и образование аномальных сосудов с повышенной проницаемостью. При этом повышается уровень VEGF выше 1300 пг/мл, и четко проявляются его свойства в виде расширения и извитости сосудов, повышения их проницаемости, что проявляется транссудацией, экссудацией и геморрагиями [5, 13].

При прогрессировании РН наблюдаются патологическая неоваскуляризация, фиброз, прорастание новообразованных сосудов в стекловидное тело (интравитреальная неоваскуляризация), что при отсутствии адекватного и своевременного лечения либо при агрессивном течении РН становится причиной развития отслойки сетчатки и необратимого нарушения зрительных функций, вплоть до слепоты.

Несмотря на многочисленные работы, причины развития, прогрессирования и самопроизвольного регресса РН остаются до конца неизученными. Исследования распространенности, естественного течения и этиопатогенеза заболевания доказывают его многофакторность, частота и тяжесть которого могут зависеть от множества пре- и постнатальных факторов риска. Общеизвестными факторами риска развития РН считаются низкая масса тела и малый гестационный возраст на момент рождения, оксигенотерапия [34].

Результаты анализа National Inpatient Sample (США) показывают, что новорожденные с РН нуждаются в более длительном сроке пребывания в стационаре, что говорит о важной роли в развитии РН сопутствующей патологии и общего состояния младенца. По мнению авторов, низкая масса тела на момент рождения достоверно ассоциируется с развитием РН, может быть прогностически значимым наличие респираторного дистресс-синдрома и внутрижелудочковых кровоизлияний [53].

Анализ базы данных New York Statewide Planning and Research Cooperative System (SPARCS) выявил, что у новорожденных с массой тела на момент рождения 1200–1499 граммов риск развития РН в 3,152 раза выше, чем у детей с массой тела на момент рождения более 2000 граммов. При массе тела на момент рожде-

ния в 600–799 граммов этот показатель увеличивается в 22,179 раза. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных на 55 % увеличивают риск развития РН, сепсис и НЭК – на 13 % [36].

По результатам Датского национального исследования, механическая вентиляция легких и переливание крови являются независимыми факторами риска развития РН, требующей лечения [55, 63].

По мнению многих авторов, тяжелая асфиксия, внутрижелудочковые кровоизлияния, синдром дыхательных расстройств, перивентрикулярная лейкомаляция, открытый артериальный проток, анемия, гемотрансфузии, сепсис, задержка внутриутробного развития, генетическая предрасположенность и другие факторы могут иметь прогностическое значение в развитие тяжелых форм РН [53, 56, 57, 61].

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Оценка состояния сетчатки проводится на основании единой пересмотренной Международной классификация ретинопатии недоношенных (2005 г.) [69].

Выделяются 3 фазы РН – активную, регресс и рубцовую.

Активная фаза

1. По стадиям:

Стадия 1: появление демаркационной линии на границе сосудистой и бессосудистой сетчатки в виде белесоватой линии, расположенной в плоскости сетчатки и гистологически представляющей собой скопление гиперплазированных веретенообразных клеток. При плюс-болезни на периферии глазного дна, перед демаркационной линией, сосуды, как правило, расширены и извиты, могут образовывать аномальные разветвления, сосудистые аркады или внезапно обрываться, не проникая в бессосудистую сетчатку за линией (рисунок 1).

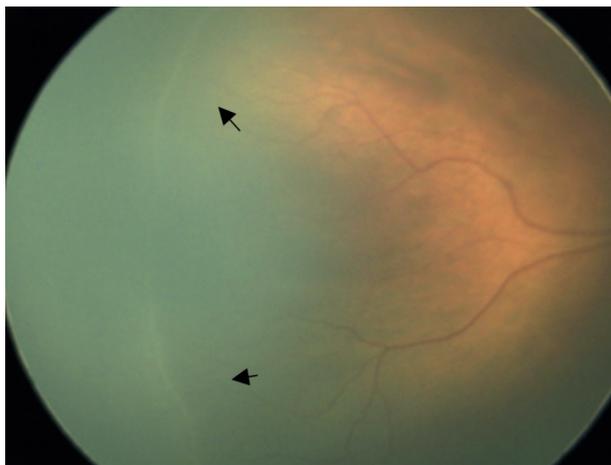


Рисунок 1 – РН активная, стадия 1 зона II (демаркационная линия белесоватого цвета, отделяет васкулярную сетчатку от аваскулярной)

Стадия 2: формирование вала (или гребня) на месте демаркационной линии (рисунок 2). Сетчатка в этой зоне утолщается, проминирует в стекловидное тело, формируя вал сероватого или белого цвета. Иногда он выглядит гиперемированным за счет проникших в него сосудов. При плюс-болезни сосуды сетчатки перед валом, как правило, резко расширены, извиты, беспорядочно делятся и образуют артериовенозные шунты – симптом «щетки» на концах сосудов. Сетчатка в этой зоне отечна, может появляться и перифокальный отек стекловидного тела. Центральнее вала могут присутствовать изолированные пучки неоваскулярной ткани в виде «попкорна».

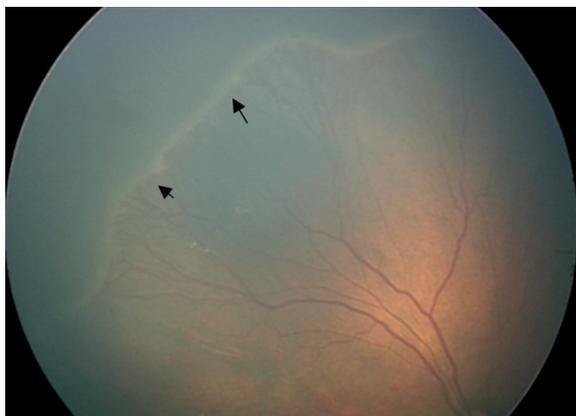


Рисунок 2 – РН активная, стадия 2, зона II с формированием демаркационного вала и пучками неоваскулярной ткани

Стадия 3: появляется гребень с экстраретинальной фиброваскулярной пролиферацией в области вала или неоваскуляризация от гребня в стекловидное тело, «истрепанность» (пролиферативные изменения) заднего края гребня (рисунок 3). В зависимости от распространения экстраретинальной фиброваскулярной ткани, инфильтрирующей стекловидное тело, ее подразделяют на слабо распространенную (3а), средне распространенную (3б) и сильно распространенную (3с). Экстраретинальная пролиферация может иметь вид нежных волокон с сосудами или плотной ткани, расположенных за пределами сетчатки над валом. При этом усилива-

ется сосудистая активность в заднем полюсе глаза, увеличивается экссудация в стекловидное тело, более мощными становятся артериовенозные шунты на периферии, формируя протяженные аркады и сплетения.

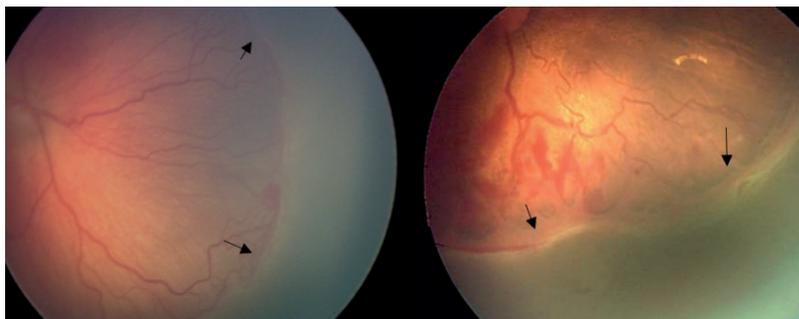


Рисунок 3 – РН активная, стадия 3, зона II с формированием демаркационного вала – гребня с выраженной экстраретинальной пролиферацией и выраженной сосудистой активностью

Стадия 4: частичная отслойка сетчатки без вовлечения в процесс макулярной зоны, экстрафовеальная (4a) (рисунок 4) и с отслойкой сетчатки в макуле экссудативно-тракционного характера (4b) за счет серозно-геморрагического компонента и за счет формирующейся тракции со стороны новообразованной фиброваскулярной ткани (рисунок 5).

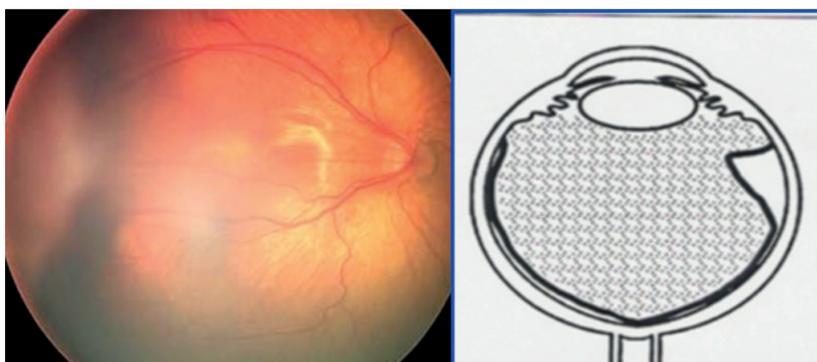


Рисунок 4 – РН активная, стадия 4а, зона II

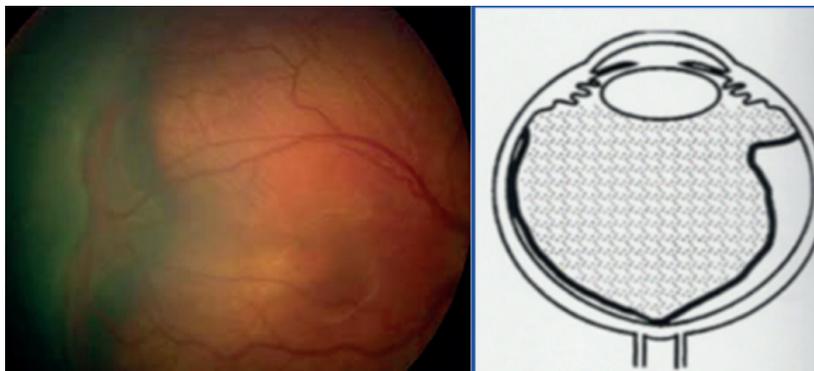


Рисунок 5 – РН активная, стадия 4б,
зона II с экстраретинальной отслойкой макулярной зоны

Стадия 5: полная, или тотальная, отслойка сетчатки. В связи с характерной локализацией новообразованной фиброваскулярной ткани (кпереди от экватора), а также выраженной деструкцией собственно стекловидного тела, появлением в нем полостей, пустот отслойка сетчатки, как правило, носит «воронкообразный» характер. Принято различать открытую, полузакрытую и закрытую формы воронкообразной отслойки сетчатки. При узком и закрытом профиле воронкообразной отслойки сетчатки происходит выраженная клеточная пролиферация между листками сетчатки, их сращение (рисунок 6).

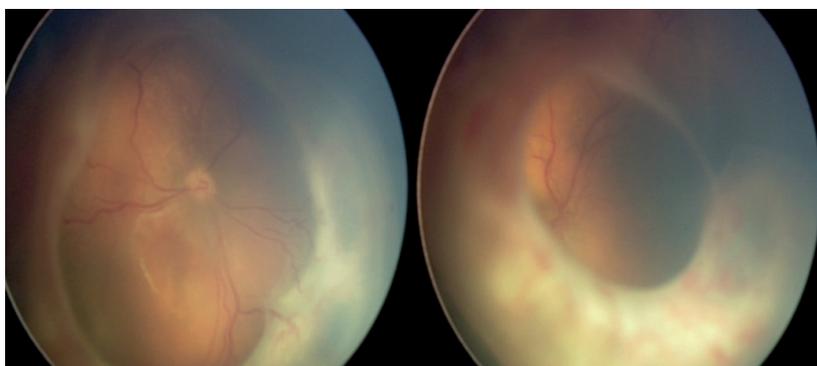


Рисунок 6 – Воронкообразная отслойка сетчатки
при активной РН стадии 5 с выраженной пролиферацией
и массивными тяжами

«Плюс»-болезнь – показатель активности процесса (прогрессирования РН) в 1–3 стадиях заболевания, которая характеризуется расширением и извитостью центральных и концевых сосудов сетчатки в 2-х и более квадрантах глазного дна и тенденцией к прогрессированию заболевания, сопровождающимся расширением сосудов, неоваскуляризацией радужки, ригидностью зрачка, помутнением стекловидного тела (рисунок 7).

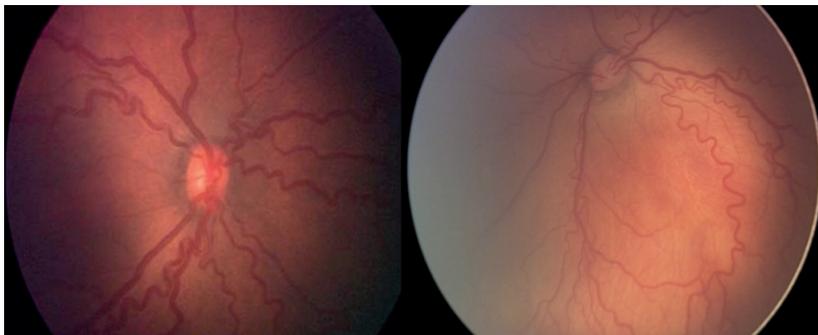


Рисунок 7 – Выраженная «плюс»-болезнь при активной РН (резкое расширение вен и выраженная извитость артерий сетчатки во всех 4-х квадрантах глазного дна)

«Пре-плюс»-болезнь – промежуточная стадия, которая предшествует развитию «плюс»-болезни и характеризует сосудистую активность заболевания: расширение и извитость сосудов сетчатки, недостаточное для диагноза «плюс»-болезнь, но не являющиеся нормой.

Наличие «плюс» или «пре-плюс»-болезни отмечается рядом со стадией (РН активная зона II стадия 2 «+» или «пре+»).

2. По локализации (концентрично ДЗН):

I зона – условный круг с центром в ДЗН и радиусом, равным удвоенному расстоянию от ДЗН до макулы.

II зона – от края первой зоны до зубчатой линии с носовой области (на 3-х часах в правом глазу и на 9-ти часах – в левом).

III зона – полумесяц на височной периферии, кнаружи от второй зоны.

Зоны II и III рассматривают как взаимно исключающие. Если васкуляризация сетчатки достигла зубчатой линии с носовой стороны, имеющиеся изменения с височной стороны определяют, как в зоне III. Если в этом нельзя быть до конца уверенным – как в зоне II.

РН в зоне I протекает значительно тяжелее и имеет худший прогноз.

3. По протяженности (распространенности):

Распространенность РН оценивается по часовым меридианам. Для этого окружность глаза можно разделить как циферблат на 12 часов и определить распространенность патологического процесса по количеству пораженных «часов» (рисунок 8).

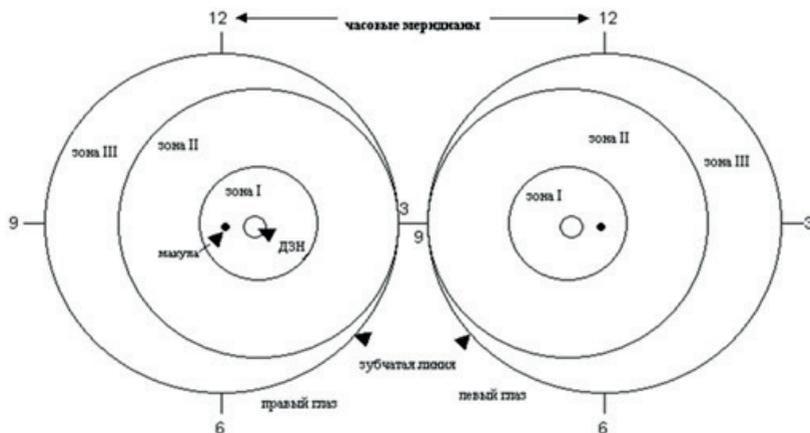


Рисунок 8 – Локализация и протяженность РН

Особо выделяется прогностически неблагоприятная форма течения активной РН, получившая название «**Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН)**». Для неё характерно раннее начало и быстрое прогрессирование процесса в сетчатке: отсутствие четкой стадийности (минуя 1 и 2 стадии), экстраретинальный рост фиброваскулярной пролиферативной ткани, причем не только на границе с аваскулярной сетчаткой, но и нетипичной локализации, более центральной (у ДЗН и по ходу сосудов) зоне.

В процесс, как правило, вовлекается зона I, т. е. задний полюс глаза. ЗАРН протекает с более выраженной сосудистой активностью, резким расширением сосудов сетчатки, их извитостью, образованием мощных сосудистых аркад, кровоизлияниями и экссудативными реакциями. Этой форме РН сопутствуют ригидность зрачка, неоваскуляризация радужки, экссудация в стекловидное тело, что весьма затрудняет детальный осмотр глазного дна. Стерты или отсутствуют классические признаки, характерные для 1–3 стадий. Наличие интратретиальной плоской неоваскуляризации, размытые границы аваскуляризированной и васкуляризированной сетчатки могут стать причиной неправильной интерпретации и «просмотра».

Бурное течение заболевания, неэффективность общепринятых профилактических мероприятий ведут к быстрому развитию терминальных стадий заболевания (рисунки 9–11).



Рисунок 9 – Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (локализация патологического процесса в зоне I–II, выраженное расширение и извитость магистральных сосудов, наличие множества артериовенозных шунтов по всей окружности сетчатки)

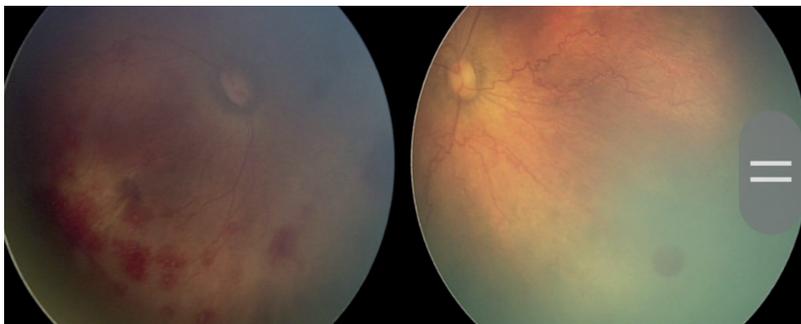


Рисунок 10 – Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (характерная локализация патологического процесса в зоне I, наличие множества концевых ретинальных геморрагий по всей сетчатке, резкая извитость центральных сосудов сетчатки)

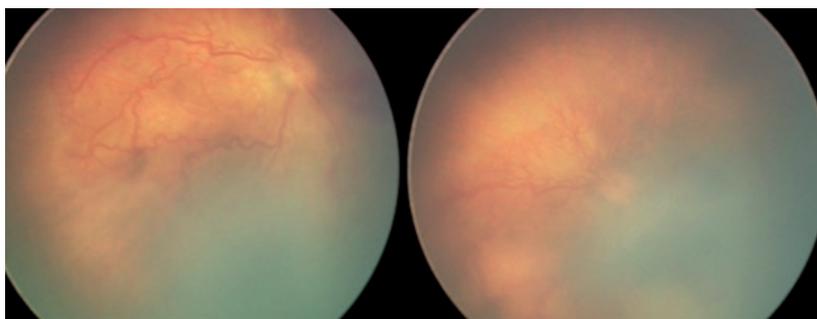


Рисунок 11 – Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (характерная локализация заболевания в зоне I, резкое расширение и извитость сосудов во всех 4-х квадрантах, наличие обширной аваскулярной зоны на протяжении 12 часовых меридианов сетчатки)

ЗАРН (см. рисунки 9–11) – быстро прогрессирующая форма заболевания с злокачественным, молниеносным течением. Характерны задняя локализация заболевания (зона I, задняя зона II), резкое расширение и извитость сосудов во всех 4-х квадрантах, наличие сосудистых циркулярных шунтов по всей области сетчатки и быстрое развитие экстраретинальной пролиферации и отслойки сетчатки. Стерты или отсутствуют классические признаки, характерные для 1–3 стадий. Наличие интратретинальной

плоской неоваскуляризации, размытые границы аваскуляризированной и васкуляризированной сетчатки могут стать причиной неправильной интерпретации и «просмотра».

Регресс РН

Регресс РН характеризуется прекращением прогрессирования и продвижением васкуляризации к периферии. Критериями регресса активной РН являются отсутствие нарастания тяжести заболевания, полное или частичное регрессирование, редукция «пре-плюс»/«плюс»-болезни, переход сосудов через демаркационную линию и начало процесса замещения активных проявлений РН рубцовой тканью, изменение цвета вала от лососево-розового до белого.

Рубцовая фаза

В рубцовой фазе РН характеризуется изменениями в заднем полюсе глазного яблока: тракционной деформацией ДЗН, смещением макулы, образованием складок сетчатки и субретинальных мембран, тракционно-регрматогенной отслойкой сетчатки. На периферии сетчатки могут диагностироваться патологическая пигментация, истончение, решетчатая дегенерация, разрывы и отслойка сетчатки, образование телеангиоэктазий и сосудистых разветвлений. Также могут быть изменения переднего отрезка – передние и задние синехии, измельчение передней камеры, помутнения роговицы, вторичная глаукома, осложненная катаракта [43, 70]. Чем тяжелее форма РН в активной фазе, тем больше вероятность развития серьезных остаточных изменений в ее рубцовой фазе.

СКРИНИНГ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Офтальмологический скрининг недоношенных новорожденных или активное выявление заболевания в декретированные сроки является единственным способом своевременной диагностики РН (рисунок 12).

Скрининг РН направлен на раннее выявление и своевременное лечение РН для предупреждения развития у детей необратимой слепоты и для оказания консультативной помощи родителям (законным представителям или опекунам) по вопросам РН, офтальмологического скрининга, лечения и реабилитации [2, 37].

Беседу с законным представителем младенца проводят до начала скрининга, объясняют цель, правила и суть офтальмологического скрининга, возможные исходы. Кроме устной информации, родителям желательно предоставлять письменную информацию о предстоящем скрининге (Приложение 1).

Скрининг РН проводит врач-офтальмолог, подготовленный в области диагностики и лечения РН.

Желательно присутствие на осмотре законных представителей ребенка.

Ассистирующий медицинский персонал должен иметь опыт работы с недоношенными детьми и при изменениях общего состояния ребенка во время осмотра своевременно сообщать об этом врачу.

Офтальмологический скрининг недоношенных новорожденных проводят путем бинокулярной непрямой офтальмоскопии и/или цифровой ретиноскопии.

Обязательным условием качественного скрининга РН является наличие адекватного мидриаза. С этой целью за 1 час до осмотра глазного дна начинают закапывать глазные капли фенилэфрин 2,5 % + циклопентолат 0,5 % или фенилэфрин 2,5 % + тропикамид 0,5 %. Закапывания глазных капель повторяют 2–4 раза с 10–15-минутным интервалом, прижимая слезоотводящие пути и удаляя излишки препаратов с кожи вокруг глаз.

При инстилляций мидриатиков важно следить за использованием минимально возможной концентрации и дозы для достижения эффективного мидриаза и уменьшения возможной абсорбции [44].

Для облегчения визуализации периферии сетчатки используют неонатальные векорасширители и склеродепрессоры (крючок для косоглазия).

Скрининг РН может оказывать кратковременное влияние на артериальное давление, частоту сердцебиения и респираторную функцию недоношенных детей. Осмотр должен проводиться максимально быстро, с соблюдением всех необходимых мер предосторожности, позволяющих реагировать на экстренные ситуации быстро и эффективно [44].



Рисунок 12 – Офтальмологический скрининг ретинопатии недоношенных

В различных странах используются различные критерии скрининга РН. Так, британское руководство рекомендует скрининг всех новорожденных недоношенных с массой тела на момент рождения ≤ 1500 г и/или гестационным возрастом ≤ 31 нед [44]. Американское руководство проводит скрининг РН у всех новорожденных с массой тела на момент рождения < 1500 г и/или гестационным возрастом ≤ 30 недель [60]. В России группу риска развития РН составляют новорожденные с массой тела на момент рождения < 2000 г и/или сроком гестации < 35 недель [53]. В Казахстане, согласно клиническому протоколу диагностики и лечения РН группу риска по развитию РН, составляют недоношенные новорожденные с массой тела на момент рождения до 2000 г и/или с гестационным возрастом до 34 недель и/или имею-

щие отягощенный перинатальный анамнез и нестабильное клиническое состояние [6].

Начало офтальмологического скрининга РН должно основываться на постконцептуальном возрасте ребенка, который определяет степень его зрелости.

Постконцептуальным возрастом считают возраст ребенка в неделях от начала последнего менструального цикла матери.

Постконцептуальный возраст = гестационному возрасту ребенка при рождении + хронологический возраст.

Первый осмотр при скрининге РН проводят на [6, 44, 60]:

- на 30–31-й неделе ПКВ у новорожденных с гестационным возрастом на момент рождения до 27 недель;
- на 4-й неделе постнатального возраста у новорожденных с гестационным возрастом на момент рождения 27 недель и более.

Состояние глазного дна на момент скрининга РН определяет необходимость и частоту последующих осмотров в динамике. Так, доступные руководства по скринингу РН и клинические протоколы рекомендуют проводить осмотры в динамике с интервалом ≤ 1 неделя [5, 44, 60] при:

- наличии аваскулярной сетчатки в зоне I, в задней зоне II;
- РН 1–2 стадии в зоне I;
- наличии признаков «плюс» или «пре-плюс»-болезни;
- ЗАРН или подозрение на ЗАРН;
- РН 3 стадии в любой зоне;
- регрессирующая РН в зоне I.

Во всех других случаях, пока не будут достигнуты критерии прекращения скрининга, рекомендуют проводить осмотры в динамике как минимум 1 раз в 2 недели [6, 44, 60].

Мониторинг РН в зависимости от типа течения

Частота обследований	Тип РН (зона локализации, стадия)
2 раза в неделю	<p><i>Tun I РН:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Зона I: любая стадия РН с «плюс»-болезнью – Зона I: стадия 3 без «плюс»-болезни – Зона II: стадия 2 и 3 с «плюс»-болезнью
1 раз в неделю	<p><i>Tun II РН:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Зона I: стадия 1 или 2 без «плюс»-болезни – Зона II: стадия 3 без «плюс»-болезни

Запись в медицинскую документацию ребенка делают после каждого офтальмологического осмотра, детализируют зону, стадию и протяженность РН, наличие любых признаков «пре-плюс»-или «плюс»-болезни, рекомендации о времени следующего офтальмологического осмотра (в случае необходимости) [6, 44, 60].

Цифровые изображения глазного дна могут быть полезным инструментом для документации результатов осмотров, для обучения персонала и родителей.

Критериями прекращения скрининга РН у новорожденных являются [3, 6, 44, 60]:

- васкуляризация сетчатки до зоны III без предшествующих признаков РН в зонах I или II;
- полная васкуляризация сетчатки;
- регресс РН.

Эффективная стратегия диагностики и лечения РН должна быть заложена в организационную структуру, с определением круга лиц, несущих индивидуальную ответственность [44].

ПРОФИЛАКТИКА РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Профилактика РН заключается в первую очередь в профилактике недонашивания беременности и совершенствовании неонатальных протоколов выхаживания недоношенных детей, особенно с ЭНМТ при рождении.

Известно, что степень недоношенности (незрелости) ребенка является определяющей в частоте возникновения РН, в то время как характер течения заболевания в большей мере зависит от условий выхаживания младенца и наличия клинических факторов риска (респираторные и гемодинамические нарушения, повреждения головного мозга, инфекция и др.), отражающих соматическую отягощенность. Патологические состояния неонатального периода требуют длительного пребывания ребенка в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в том числе на аппарате ИВЛ с повышенным содержанием кислорода во вдыхаемой смеси, что ухудшает прогноз РН.

В этой связи роль реаниматолога-неонатолога в предотвращении развития тяжелых форм РН является доминирующей и заключается в оптимизации условий выхаживания глубоко недоношенных новорожденных (применение сурфактантов, рациональная оксигенотерапия и контроль уровня сатурации кислорода в крови, создание охранительного режима и др.) и своевременном лечении патологических состояний перинатального периода.

ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Консервативная терапия активной РН с доказанной эффективностью отсутствует, и единственным общепризнанным способом лечения активной прогрессирующей РН и профилактики развития тяжелых форм заболевания является лазерная и/или криокоагуляция аваскулярной сетчатки.

Механизм воздействия коагуляции заключается в деструкции ишемических зон аваскулярной сетчатки (источника ишемических стимулов), в результате чего происходит перерождение сетчатки в тонкую глиальную ткань с атрофией пигментного эпителия, обнажением мембраны Бруха и атрофией подлежащих сосудов хориоидеи, капилляров (образование хориоретинального рубца) [26, 43, 66, 68]. Для эффективного воздействия необходимо заблокировать на сетчатке не менее 75 % аваскулярных зон.

Лазерная и/или криокоагуляция сетчатки должна проводиться не позднее 72-х часов после выявления медицинских показаний. Коагуляция сетчатки при активной РН осуществляется:

1) в медицинском учреждении, имеющем в своем составе отделение патологии новорожденных, специально подготовленным врачом-офтальмологом;

2) при выписке ребенка из отделений выхаживания недоношенных – в специализированном офтальмологическом центре или многопрофильной детской клинике, имеющих лицензию на оказание лечебной помощи детям, необходимое оборудование и специально подготовленного врача-офтальмолога.

Родители (законные представители) ребенка должны быть информированы о предстоящем лечении.

Лазерное лечение ретинопатии недоношенных

На сегодняшний день золотым стандартом лечения активной РН остается транспупиллярная диодная лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки [26, 43, 66]. Преимуществами лазерного лечения являются наименьший риск развития офтальмологиче-

ских и системных послеоперационных осложнений, а также минимальный риск повреждения прилежащих тканей с достоверно лучшей корригированной остроты зрения [43, 66, 68].

Классически показанием к лазерному лечению является «пороговая» РН – экстраретинальная пролиферация (РН стадии 3) на 5 последовательных и 8 суммарных меридианах [70].

Исследовательская группа ETROP [43] предлагает рассматривать «предпороговую» РН в 2-х группах (таблица 1): РН I типа (с высоким риском прогрессирования) и РН II типа (с низким риском прогрессирования).

Таблица 1 – Определение ретинопатии недоношенных I типа и II типа (ETROP)

РН I типа	– Зона I, любая стадия РН с «плюс»-болезнью – Зона I, стадия 3 с/без «плюс»-болезни – Зона II, стадия 2 или 3 с «плюс»-болезнью
РН II типа	– Зона I, стадия 1 или 2 без «плюс»-болезни – Зона II, стадия 3 без «плюс»-болезни

И данные специалисты рекомендуют проводить лазерную коагуляцию сетчатки при РН при любых из нижеперечисленных состояний [65]:

- зона I, любая стадия РН с «плюс»-болезнью;
- зона I, стадия 3 с/без «плюс»-болезни;
- зона II, стадия 2 или 3 с «плюс»-болезнью.

Лазерное лечение РН проводят при наличии подписанного одним законным представителем младенца информированного согласия на проведение лазерной коагуляции сетчатки при активной РН [6, 44].

Транспупиллярная лазеркоагуляция

Транспупиллярная диодлазерная коагуляция с помощью на-лобного бинокулярного офтальмоскопа (НБО) рекомендована в качестве первого метода лечения РН в связи с обеспечением оптимальных для ребенка условий (положение на спине, бескон-

тактная методика, лучший контроль анестезиолога за состоянием ребенка и т. д.). Кроме того, полупроводниковые лазеры по причине их экономичности за счет высокого коэффициента полезного действия (до 60–80 %), малогабаритности, надежности и невысокой стоимости предпочтительнее к использованию в практике.

В случае отсутствия условий для проведения диодлазерной коагуляции не следует задерживать лечение РН, в этой ситуации могут быть использованы другие доступные методики (аргонлазерная коагуляция или трансклеральные методики).

Большое внимание следует уделять правильному дозированию процедуры. Передозировка (особенно при трансклеральных методах коагуляции) приводит к выраженной экссудации, кровоизлияниям, избыточной пролиферации, тракции сетчатки и поздним отслойкам сетчатки. Гипокоагуляция не позволяет полностью заблокировать аваскулярную сетчатку и стабилизировать процесс.

Одним из основных условий коагуляции является наличие максимального мидриаза, необходимого для более полной блокады аваскулярных зон и для осуществления офтальмологического контроля при при транспупиллярной лазеркоагуляции.

Во избежание глазо-сердечных и глазо-легочных рефлексов и осложнений со стороны общесоматического состояния коагуляцию целесообразно проводить в условиях медикаментозного сна в присутствии анестезиолога-реаниматолога.

При транспупиллярной лазеркоагуляции с фиксацией на НБО для иммобилизации век используются специальные веко-расширители для новорожденных детей. В зависимости от силы преломления асферической линзы (20 или 28 дптр) подбирается фокусное расстояние от глаза хирурга до сетчатки пациента и устанавливается фиксационная лазерная метка. Нужно добиться четкости изображения наводочной метки на сетчатке (регулируется путем изменения положения головы хирурга). Правильно сфокусированная на сетчатке метка имеет четкие границы, а при изменении фокусного расстояния «расплывается». Лазерный луч следует направлять перпендикулярно плоскости коагулируемой сетчатки.

Коагуляты ставятся от вала к периферии; расстояние между коагулянтами должно составлять 0,5–1 размера коагулянта. Они должны занимать всю аваскулярную сетчатку (не менее 75 %) и иметь округлую форму и бледную (но не белую) окраску. При обширных аваскулярных зонах целесообразно проводить сливную коагуляцию. При задней агрессивной РН следует дополнительно проводить коагуляцию зон сосудистых аркад перед границей с аваскулярной сетчаткой. Следует отметить, что коагуляты в дальнейшем увеличиваются в размере, могут сливаться. Параметры коагуляции подбираются индивидуально: мощность варьирует от 120 до 1000 мВт, время экспозиции составляет 0,1–0,3 сек. Число коагулятов зависит от площади аваскулярных зон и методики коагуляции (рисунок 13).

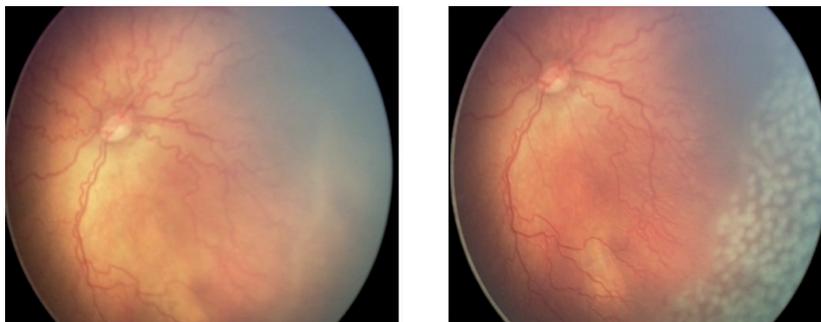


Рисунок 13 – Ретинопатия недоношенных.
2 стадия. Зона I–II «плюс»-болезнь до операции и через 30 минут после операции, отмечается реактивное расширение магистральных сосудов сетчатки

Коагуляция на стационарной лазерной установке через щелевую лампу

Ребенок находится под наркозом в положении лежа на боку, голова ребенка фиксируется анестезиологом или ассистентом.

Начинать лазерную коагуляцию следует от вала и далее к зубчатой линии последовательно по секторам, добиваясь коагуляции всех доступных аваскулярных зон.

Для лазерной коагуляции недоношенных младенцев через щелевую лампу используются различные виды контактных линз

(трехзеркальная педиатрическая 13 мм, трехзеркальная для недоношенных младенцев 10 мм и широкоугольные контактные линзы, обеспечивающие широкий угол обзора). Число коагулятов зависит от размеров лазерного пятна (200–400 мкм) и площади аваскулярных зон и варьирует при различных методиках коагуляции от 250 до 2000. Параметры коагуляции зависят от вида лазера и используемого оборудования.

Возможные осложнения транспупиллярных методик

1. Кератопатия.
2. Ожог роговицы, радужки, хрусталика.
3. Геморрагии.
4. Витреоретинальная пролиферация в отдаленном периоде.

Достоинства транспупиллярных методик

1. Возможность лучшего дозирования процедуры.
2. Более полная коагуляция аваскулярных зон.
3. Офтальмологический контроль за лечением.
4. Меньшее число осложнений, чем после транссклеральной коагуляции.
5. Возможность коагуляции центрально расположенных аваскулярных зон.

Недостатки транспупиллярных методик

1. Невозможность использования методики при непрозрачных средах.
2. При ригидном зрачке, зрачковой мембране недоступны для коагуляции периферические отделы сетчатки.
3. Проведение коагуляции требует более длительного времени операции, удлиняется время наркоза.
4. Наличие возможных осложнений.

Транссклеральные методики коагуляции

1. Транссклеральная криокоагуляция осуществляется в зонах проекции аваскулярных зон сетчатки между наружными

прямыми мышцами. Коагуляты наносятся в шахматном порядке на расстоянии 2 мм от лимба и далее к заднему полюсу глаза под контролем офтальмоскопа. Время экспозиции подбирается индивидуально (до появления участка побледнения на сетчатке при офтальмоскопическом контроле) и составляет 3–6 сек. Число коагулятов зависит от диаметра наконечника и от площади аваскулярных зон (от 8 до 30 коагулятов). Для криокоагуляции используются криоустановки с педиатрическими (1 мм) и ретинальными (2–3 мм) наконечниками.

2. Трансклеральная лазеркоагуляция с использованием диодного лазера с длиной волны 810–814 нм и фиксацией на НБО является альтернативой криокоагуляции. Показания, принцип ее проведения и возможные осложнения практически идентичны. Количество коагулятов зависит от протяженности аваскулярных зон и варьирует от 50 до 200. Оптимальные параметры излучения подбираются индивидуально. В среднем мощность импульса составляет от 300 до 800 мВт, время экспозиции – 0,1–0,3 сек.

Возможные осложнения трансклеральных методик

1. Ухудшение соматического состояния ребенка в процессе лечения (апноэ, тахикардия, брадикардия, цианоз и др.).
2. Осложнения со стороны глаз:
 - отек, хемоз, мацерация конъюнктивы;
 - геморрагии (субконъюнктивальные и ретинальные);
 - повышение внутриглазного давления;
 - витреоретинальные осложнения в отдаленном периоде.

При ухудшении соматического состояния ребенка, а также появлении массивных кровоизлияний из сосудов сетчатки коагуляцию следует прекратить.

Достоинства трансклеральных методик коагуляции

1. Процедура менее продолжительная, что сокращает время пребывания ребенка под наркозом.
2. Возможность коагуляции сетчатки при непрозрачных средах, ригидном зрачке.
3. Доступность для коагуляции периферических аваскулярных зон.

4. Портативность и транспортабельность аппаратуры (особенно диодного лазера), что позволяет осуществлять коагуляцию непосредственно в отделениях выхаживания недоношенных.

Недостатки транссклеральных методик коагуляции

1. Трудность дозирования крио- и лазерного воздействия.
2. Недоступность для транссклеральных методик центрально расположенных аваскулярных зон сетчатки.
3. Возможные осложнения.

Комбинированные методики коагуляции

При обширных аваскулярных зонах, РН зоны I и ЗАРН, а также при недостаточном мидриазе возможно использование комбинированной методики лечения РН: транссклеральные (крио- или диодлазерная) + транспупиллярная лазеркоагуляция (аргоновая или диодная) сетчатки.

Возможно проведение лечения в два этапа одной процедурой):

1 этап – транспупиллярная лазеркоагуляция центрально расположенных аваскулярных зон по вышеописанной методике.

2 этап – транссклеральная крио- или диодлазерная коагуляция периферических зон.

При этом число лазеркоагулятов варьирует от 350 до 1000, криокоагулятов – от 15 до 20.

Достоинства метода

1. Более полная блокада аваскулярных зон.
2. Сокращение вредного воздействия методик коагуляции на состояние глаза, что уменьшает частоту осложнений.
3. Сокращение длительности воздействия и времени пребывания ребенка под наркозом.

Для оценки регрессии заболевания и определения при необходимости показаний к повторному лечению важное значение имеет послеоперационный мониторинг.

Осмотр после лазерного лечения РН проводят на 5–7-е сутки и продолжают до регресса заболевания. Повторную лазерную коагуляцию сетчатки проводят при отсутствии признаков регрессии РН, чаще всего такая необходимость возникает через 10–14 дней [6, 44, 60].

Индикаторы эффективности лечения

К индикаторам эффективности лечения относятся [3, 6, 43, 44, 60]:

- регресс сосудистой активности в заднем полюсе глаза;
- нормализация хода и калибра ретинальных сосудов, начальный регресс артериовенозных шунтов;
- рост ретинальных сосудов в зону лазерной коагуляции (ранее аваскулярную зону);
- регресс ретинальных кровоизлияний, начальное уплощение демаркационного вала, изменение его цвета до бледно-серого на 14-е сутки (рисунок 14);
- регресс «вала», полный регресс экстраретинальной вазопротрафии на 30-е сутки (рисунок 15).

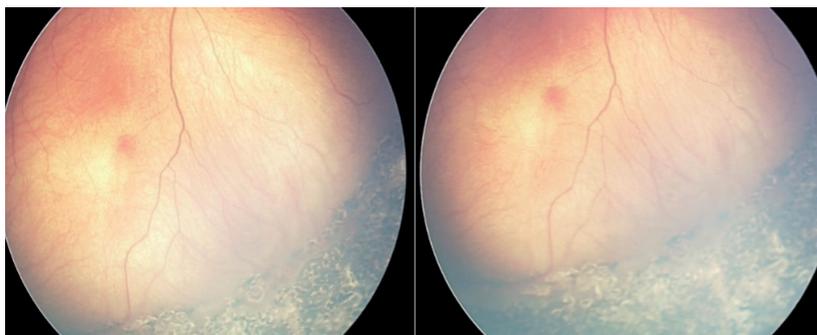


Рисунок 14 – Состояние сетчатки на 14-е сутки после транспупиллярной лазеркоагуляции, фаза регресса заболевания (уплощение элементов демаркационного вала, проращение сосудов в зону коагуляции)

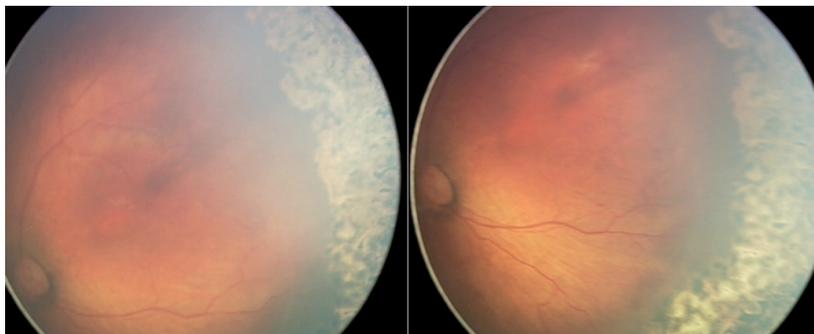


Рисунок 15 – Состояние сетчатки на 30-е сутки после транспупиллярной лазеркоагуляции, формирование зоны хориоретинальной атрофии с неоднородной пигментацией соответственно аваскулярной зоне сетчатки

Анти-VEGF-терапия при ретинопатии недоношенных

На сегодняшний день в мире существует альтернатива лазеркоагуляции сетчатки при агрессивных и молниеносных формах РН – интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. В отличие от лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки при интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза не повреждается периферическая часть сетчатки и во многих случаях продолжается ее нормальная васкуляризация.

По данным последних исследований, при лечении РН проводят как изолированное интравитреальное введение препаратов, обладающих антиангиогенным действием (бевацизумаб), так и в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки и витреальной хирургией [70]. Полученные результаты говорят о целесообразности внедрения в практику новых и более щадящих методов лечения, позволяющих повысить эффективность качества жизни недоношенных детей.

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза выполняется путем хирургической манипуляции: инъекционной иглой производят прокол склеры в области плоской части цилиарного тела с последующим введением препарата в стекловидное тело. В результате этого создается депо лекарственного вещества в тканях глаза. В стекловидном теле остается до 51,4 % вводи-

мого препарата, в сетчатку и сосудистую оболочку проникает 13,2 % введенной дозы. При проведении данной процедуры при ЗАРН происходит размыкание артериовенозных шунтов по всей сетчатке, уменьшение сосудистой активности заболевания [56]. По данным цифровой морфометрии, улучшается состояние калибра ретинальных сосудов, уменьшается извитость и рассасывание множественных кровоизлияний, что, в итоге, приводит к регрессу заболевания [43].

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при некоторых формах РН является сравнительно новым направлением, и в настоящее время интерес к нему неуклонно растет, появляются все новые области его применения.

Во многих странах продолжают мультицентровые исследования BLOCK-ROP, BEAT-ROP – out of label, целью которых является изучение возможности применения блокаторов ангиогенеза при лечении РН и эффективности комбинированного применения лазерной коагуляции сетчатки и интравитреального введения блокаторов ангиогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) остается одной из основных потенциально предотвратимых причин детской слепоты [41].

Частота и тяжесть заболевания может зависеть от множества пре- и постнатальных факторов риска [34, 61, 76].

В основе благоприятного исхода и предупреждения развития необратимой слепоты у детей при РН лежат своевременное выявление и эффективная тактика лечения. Активное выявление заболевания – скрининг РН в декретированные сроки является единственным способом ранней диагностики РН [3, 6, 44, 60].

В различных странах используются различные критерии скрининга РН. В большинстве стран группу риска развития РН (подлежат обязательному скринингу РН) составляют недоношенные новорожденные с массой тела на момент рождения до 2000 г и/или с гестационным возрастом на момент рождения до 34-х недель и/или имеющие отягощенный перинатальный анамнез и нестабильное клиническое состояние [6].

Стандартным методом лечения активной РН остается транспупиллярная диодная лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки (лазерное лечение РН) [43, 44, 60]. При определении показаний к проведению лазерной коагуляции сетчатки при РН важное значение имеют рекомендации ETROP [43].

Интравитреальное введение ИА при некоторых формах РН является сравнительно новым направлением, и в настоящее время интерес к ней неуклонно растет, появляются все новые области ее применения [56].

Ретинопатия недоношенных требует общих усилий офтальмологов, неонатологов, смежных специалистов, медицинских сестер, родителей [37]. Улучшение качества ухода за недоношенными детьми для профилактики развития РН и качества скрининга и лечения заболевания остаются приоритетными вопросами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бунин А.Я.* Гемодинамика глаза и методы ее исследования / А.Я. Бунин. – М.: Медицина, 1971. – 196 с.
2. Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». – М., 2013. – 31 с.
3. *Зальцман Г.Л.* Основы гипербарической физиологии / Г.Л. Зальцман, Г.А. Кучук, А.Г. Гургенидзе. – М., 1979. – 320 с.
4. *Зубарева Е.А.* Доплерография перинатальных поражений головного мозга / Е.А. Зубарева, И.В. Дворяковский, А.Р. Зубарев, А.Б. Сугак. – М.: Видар, 1999. – 96 с.
5. *Катаргина Л.А.* Значение нарушений цитокинового статуса в патогенезе поздних витреоретинальных осложнений ретинопатии недоношенных / Л.А. Катаргина, О.С. Слепова, М.В. Белова, А.Е. Андришин // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. – № 2. – С. 14–17.
6. Клинический протокол диагностики и лечения ретинопатии недоношенных. URL: <http://www.rcrz.kz>
7. *Корниловский И.М.* Роль нарушений ауторегуляции внутриглазного кровообращения в развитии дистрофических изменений в тканях глаза / И.М. Корниловский // Офтальмологический журнал. – 1982. – № 8. – С. 477–480.
8. *Николаева Г.В.* Формирование ауторегуляции кровотока сетчатки у недоношенных новорожденных / Г.В. Николаева // Российская детская офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 13–16.
9. *Николаева Г.В.* Роль изменения кровотока в глазной артерии в патогенезе ретинопатии недоношенных / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко // Российская детская офтальмология. – 2015. – № 4. – С. 20–25.
10. *Николаева Г.В.* Изменение содержания кислорода в крови и стекловидном теле при проведении анестезиологического пособия у детей с ретинопатией недоношенных / Г.В. Николаева, Л.И. Амханицкая, Н.А. Соколова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58. – № 6. – С. 38–41.

11. *Николаева Г.В.* Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка / Г.В. Николаева, Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – № 12 (173). – С. 240–243.

12. *Николаева Г.В.* Изучение биохимической ауторегуляции кровотока в системе внутренней сонной артерии у недоношенных детей / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко, М.Р. Гусева, О.А. Бабак // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 10-1. – С. 90–93.

13. *Осипова Н.А.* Клинико-экспериментальное изучение патогенеза ретинопатии недоношенных: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Осипова. – М., 2016. – 25 с.

14. *Сидоренко Е.И.* Новая концепция патогенеза ретинопатии недоношенных / Е.И. Сидоренко // Российская детская офтальмология. – 2020. – № 3. – С. 5–12.

15. *Сидоренко Е.И.* Карбогенотерапия при высокой миопии у детей / Е.И. Сидоренко, Е.Е. Кенарская // Вестник офтальмологии. – 2004. – Т. 120 (3). – С. 16–18.

16. *Сидоренко Е.И.* Биохимическая ауторегуляция сосудов глазного дна и ЦНС как фактор риска развития РН / Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 7–10.

17. *Сидоренко Е.Е.* Опыт применения блокатора ангиогенеза при задней агрессивной ретинопатии недоношенных с экссудативной отслойкой сетчатки / Е.Е. Сидоренко, Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко [и др.] // Российская детская офтальмология. – 2017. – № 2. – С. 16–19.

18. *Сидоренко Е.И.* Оксигенотерапия в офтальмологии / Е.И. Сидоренко. – М., 1995. – 131 с.

19. *Сидоренко Е.И.* Эффективность различных способов повышения оксигенации тканей глаза / Е.И. Сидоренко // Вестник офтальмологии. – 1979. – № 4. – С. 103–105.

20. *Сидоренко Е.И.* Карбогенотерапия в офтальмологии / Е.И. Сидоренко, И.П. Зернова, И.А. Косточкина // Вестник офтальмологии. – 1979. – № 2. – С. 51.

21. *Сидоренко Е.И.* Изменение гемодинамики глаза при ингаляции кислорода и карбогена в эксперименте / Е.И. Сидоренко, И.А. Косточкина, И.Н. Зернова // Офтальмологический журнал. – 1978. – № 1. – С. 62.

22. *Сидоренко Е.И.* Новые аспекты патогенеза ретинопатии недоношенных с позиции гомеостаза стекловидного тела / Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева, Л.И. Амханицкая [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 53–55.

23. *Сидоренко Е.И.* Гипербарическая оксигенация в офтальмологии / Е.И. Сидоренко, М.А. Парцхалава // Вестник офтальмологии. – 1979. – № 4. – С. 42–44.

24. *Фомичев М.В.* Респираторная поддержка в неонатологии / М.В. Фомичев. – Екатеринбург: Уральское издательство, 2002. – 284 с.

25. *Шарипова А.У.* Оптимизация ранней диагностики ретинопатии недоношенных: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.У. Шарипова. – Алматы, 2010. – С. 103.

26. *Axer-Siegel R., Maharshak I., Snir M., Friling R., Ehrlich R., Sherf I. et al.* Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes // *Retina*. – 2008. – Vol. 28. – P. 839–46.

27. *Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A., Takagi H., Iwamoto M.A.* Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells // *Arch Ophthalmol*. – 1995. – Vol. 113. – P. 1538–1544.

28. *Alon I., Hemo T., Itin A.* Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity // *Nat Med*. – 1995. – Vol. 1. – P 1024–1028.

29. *Amkhanitskaya L.I., Nicolaeva G.V., Kuznetsova Y.D., Sidorenko E.E.* The investigation of vitreous' acid-base balance at proliferative retinopathy of prematurity // *European journal of medical research*. – 2010. – Vol. 15. – Suppl. I. – P. 146–147.

30. *Amkhanitskaya L.I., Nikolaeva G.V., Sokolova N.A.* Changes in Oxygen Partial Pressure in the Vitreous Body and Arterial Blood of Rabbits Depending on Oxygen Concentration in Inspired Mixture //

Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2015. – V. 159. – № 3. – P. 331–333.

31. *Ashton N.* Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. The XX Francis I. Proctor Lecture / N. Ashton // *Am. J. Ophthalmol.* – 1966. – Vol. 62. – № 3. – P. 412–435.

32. *Ashton N.* Studies on developing retinal vessels / N. Ashton // *Br. J. Ophthalmol.* – 1954. – Vol. 38. – P. 433.

33. *Bas A.Y., Koc E., Dilmen U.* ROP Neonatal Study Group Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey // *Br J Ophthalmol* 2015; 99:1311–1314.

34. *Cavallaro G., Filippi L., Bagnoli P. et al.* The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge // *Acta Ophthalmologica.* – 2014. – Vol. 92. – № 1. – P. 2–20.

35. *Chen Y.I., Li X.X., Yin H., Gilbert C., Liang J.H., Jiang Y.R., Zhao M.W.* Beijing ROP Survey Group. Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China // *Br J Ophthalmol* 2008; 92:326–331.

36. *Chiang M.F., Arons R.R., Flynn J.T. et al.* Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database // *Ophthalmology* 2004; 111:1317–25.

37. *Darlow B.A., Gilbert C.E., Quiroga A.M.* Setting up and improving retinopathy of prematurity programs: interaction of neonatology, nursing, and ophthalmology // *Clin Perinatol.* 2013; 40 (2):215–27.

38. *Darlow B.A., Lui K., Kusuda S., Reichman B., Håkansson S., Bassler D., Modi N., Lee S.K., Lehtonen L., Vento M., Isayama T., Sjors G., Helenius K.K., Adams M., Rusconi F., Morisaki N., Shah P.S.* International Network for Evaluating Outcomes of Neonates // *Br J Ophthalmol* 2017;0:1–6.

39. *Dollery C.T., Buljutt C.J., Kohner E.M.* Oxygen Supply to the Retinal Choroidal at Normal and Increased Arterial Oxygen Tensions // *Invest. Ophthalmol.* – 1969. – Vol. 8. – № 6. – P. 588–594.

40. *Fleck B., Stenson B.J.* Retinopathy of Prematurity and the Oxygen Conundrum // *Clin Perinatol.* 2013; 40: 229–240.

41. *Gilbert C., Fielder A., Gordillo L., Quinn G., Semiglia R., Visintin P., Zin A.* Characteristics of infant with severe retinopathy of prematurity in country with low, moderate and high levels of development: implication for screening programs // *Pediatrics.* 2005; Vol. 115. No.5:518–525.

42. *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 (2):77–82.

43. *Good W.V.* Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2004; 102:233–48.

44. Guideline for the Screening and Treatment of the Retinopathy of Prematurity // *Retinopathy of Prematurity Guideline.* May, 2008.

45. *Harnett M.E.* Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122. – № 200. – P. 10.

46. *Hellstrom A., Engstrom E., Hard A.L.* Postnatal serum insulin like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112. – № 5. – P. 1016–1020.

47. *Helmström G., Hellström A., Jakobsson P.* Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP – a national quality register // *Acta Ophthalmol* 2014. Published Online First: 18 July 2014.

48. *Helmström G.E., Hellström A., Jakobson P.G., Lundgren P., Tornqvist K., Wallin A.* Swedish national registry for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden // *Arch Ophthalmol* 2012; 130:1418–24.

49. *Hellström A., Perruzzi C., Ju M., Engstrom E., Hard A.L., Liu J.L. et al.* Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98:5804–8.

50. *Hellström A., Smith L.E.H.* Dammann O. Retinopathy of prematurity // *Lancet.* 2013 Oct 26. – Vol. 382 (9902): 1445–1457.

51. *Isaza G., Arora S., Bal M. et al.* Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors among premature infants at a neonatal intensive care unit in Canada // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013; 50: 27–32.

52. *Kong L., Fry M., Al-Samarraie M. et al.* An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide // *J AAPOS* 2012; 16 (6): 501–7.

53. *Lad E.M., Nguyen T.C., Morton J.M., Moshfeghi D.M.* Retinopathy of prematurity in the United States // *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92; 320–325

54. *Lashkari K., Hirose T., Yazdany J., McMeel J.W., Kazlauskas A., Rahimi N.* Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity // *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 337–44.

55. *Löfqvist C., Andersson E., Sigurdsson J., Engström E., Hård A., Niklasson A. et al.* Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* 2006; 24:1711–8

56. *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. – Vol. 364. – P. 603–15.

57. *Mutlu F. et al.* Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options // *Ind J Ophthalmol.* 2013; 6 (2): 228–36.

58. *Nishijima K., Ng Y.S., Zhong L.* Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – P. 53–67.

59. *Saito Y. et al.* Activated NAD(P)H Oxidase from Supplemental Oxygen Induces Neovascularization Independent of VEGF in Retinopathy of Prematurity Model // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – № 4. – P. 1591–1598.

60. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and

American Association of certified ophthoptists // Pediatrics 2013; 131:189–195.

61. *Shah P.K., Prabhu V., Karandikar S.S., Ranjan R., Narendran V., Kalpana N.* Retinopathy of prematurity: Past, present and future // Word Clin Pediatr 2016; 5 (1): 35–46.

62. *Shah P.K., Prabhu V., Karandikar S.S., Ranjan R., Narendran V., Kalpana N.* Retinopathy of prematurity: past, present and future. Pediatric Retina and Ocular Oncology Department, Aravind Eye Hospital and Postgraduate Institute of Ophthalmology, Coimbatore, Tamilnadu, India.

63. *Slidsborg C., Jensen A., Forman J.L., Rasmussen S., Bangsgaard R., Fledelius H.C., Greisen G., la Cour M.* Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity: A Danish National Study // Ophthalmology. – 2016; 123(4):796–803.

64. *Smith L.E.* IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant // Biol. Neonate. 2005; 88: 237–44.

65. *Smith L.E., Hard A.L., Hellström A.* The Biology of Retinopathy of Prematurity. How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment // Clin Perinatol. 2013; 40: 201–214.

66. *Steinmetz R.L., Brooks H.L.* Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity // Retina. – 2002. – Vol. 22. – P. 48–52.

67. *Piang M.F. et al.* Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis // Arch. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124. – P. 322–327.

68. *Rezai K.A., Elliott D., Ferrone P.J. et al.* Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity // Arch Ophthalmol 2005. 123: 621–626PubMedGoogle Scholar.

69. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123. – P. 991–9.

70. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group // Arch. Ophthalmol. 1994; 112: 903–12.

71. *Tong J.P., Chan W.M., Liu D. et al.* Aqueous Humor Level of VEGF and PEDF in Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Choroidal

neovascularization // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 465–462.

72. *Umeda N., Ozaki H., Hayashi H., Miyajima-Uchida H., Oshima K.* Colocalization of Tie2, angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in fibrovascular membrane from patients with retinopathy of prematurity // *Ophthalmic Res.* 2012; 35: 217–23.

73. *van Sorge A.J., Schalijs-Delfos N.E., Kerkhoff F.T. et al.* Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria // *Br J Ophthalmol* 2013; 97:1143–7.

74. *Villegas-Becerril, González-Fernández R., Perula-Torres L., Gallardo-Galera J.M.* IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP) // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2006; 86:641–6.

75. *Zhang Y.* Role of Astrocytes in the Control of Developing Retinal Vessels / *Y. Zhang, J. Stone* // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1997. – Vol. 38. – № 9. – P. 1653–1666.

76. *Zin A. and Gole G.A.* Retinopathy of prematurity-incidence today // *Clin. Perinatol.* 2013; Vol.40. № 2:185–200.

РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

Информация для родителей недоношенных детей

У недоношенных детей существует риск развития особого заболевания глаз – ретинопатии недоношенных (РН).

Сетчатка – это нежная светочувствительная ткань, которая выстилает внутреннюю поверхность глаза и отвечает за зрение. При РН нарушается нормальное развитие сосудистой системы сетчатки.

Никто не знает точно, почему развивается РН. Основная причина заболевания – недоношенность. Чем раньше родился ребенок, чем меньше его масса тела при рождении, тем больше риск развития РН.

Скрининг РН – осмотры глазного дна недоношенных детей – проводят с целью раннего выявления заболевания. В Казахстане скрининг РН проводят всем недоношенным новорожденным, родившимся раньше 34-й недели гестации и/или с массой тела на момент рождения до 2000 г.

Первый осмотр глазного дна проводят на 4–6-й неделях жизни ребенка. Предварительно за 1 час до осмотра ребенку начинают закапывать специальные глазные капли для того, чтобы расширить зрачки. Во время осмотра врач туго пеленает ребенка, использует специальные инструменты и глазные обезболивающие капли. Обследование проводят с помощью налобного офтальмоскопа и/или специальной камеры. Осмотр глаз может сопровождаться определенными некомфортными ощущениями у ребенка, и поэтому дети могут плакать. Вас могут попросить принять участие или помочь, насколько это возможно.

Если по определенным причинам осмотр глазного дна не проводился, важно не откладывать обследование надолго, чтобы не упустить возможность своевременного лечения. Узнайте у лечащего врача нужен ли вашему малышу осмотр глазного дна, когда и куда привести ребенка на осмотр.

При легких формах РН осмотры глазного дна повторяют каждые две недели. При наличии более тяжелых форм заболевания осмотры глазного дна проводят чаще, обычно еженедельно. Тяжелые формы РН нуждаются в своевременном лечении. Они могут стать причиной серьезного нарушения зрения и слепоты.

Если ваш малыш нуждается в лечении РН, вам предоставят дополнительную информацию, врач объяснит суть лечения, попросит ознакомиться, обсудить содержание и подписать информированное согласие на проведение лечения.

Очень важно соблюдать рекомендации по скринингу РН и дальнейшему наблюдению ребенка. Риск прогрессирования РН сохраняется до полного развития сосудистой системы сетчатки. Даже при самопроизвольном регрессе заболевания у детей существует риск развития различных патологий глаз.

За дополнительной информацией можете обратиться к лечащему врачу вашего малыша.

***Михаил Анатольевич Медведев,
Марта Казиевна Дикамбаева,
Лайла Борисовна Гогаева,
Чинара Сатыбалдиевна Базарбаева,
Нурлан Айтбаевич Тургунбаев,
Александр Иванович Островерхов***

**РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Учебное пособие

Редактор *Н.В. Шумкина*
Компьютерная верстка *А. Рахмановой*

Подписано в печать 10.09.2021
Печать офсетная. Формат 60 × 84 ¹/₁₆.
Объем 4,0 п. л. Тираж 100 экз. Заказ 25

Издательство КРСУ
720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек. ул. Анкара, 2а