

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛАЗЕРНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Э.И. Сайдашева^{1,2}, С.В. Буяновская^{1,2}, Ф.В. Ковшов^{1,2}, Ю.В. Левадnev²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

² Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

Представлены сравнительные результаты диагностики и лазерного лечения 63 глубоко недоношенных младенцев с задней агрессивной формой ретинопатии недоношенных, разделенных на две группы: 1(основную) – 39 (62%) детей, которым кроме стандартных офтальмологических методов обследования была выполнена ФАГ сетчатки с помощью ретинальной камеры RetCam3; 2 (контрольную) группу составили 24 (38%) ребенка без ФАГ. Определены ангиографические признаки, позволяющие диагностировать начало заболевания и его рецидив. Установлена разница в эффективности лазерного лечения в группах наблюдения: 87,2% в 1 группе и 79,2% во 2 группе. Показана безопасность и высокая информативность метода ФАГ в лечебно-диагностическом процессе задней агрессивной ретинопатии у младенцев со сроком гестации 22-30 недель.

Ключевые слова: задняя агрессивная ретинопатия недоношенных, флюоресцентная ангиографии, диагностика, лазерное лечение, младенцы.

Введение. В результате огромных достижений в области современной перинатальной медицины, интенсивного развития высоких технологий в реанимации новорожденных сохранение жизни глубоко недоношенных детей становится достаточно обнадеживающим мероприятием, о чем свидетельствует последовательное снижение младенческой смертности в РФ [1]. Одновременно актуальной представляется проблема сохранения зрительных функций у данной категории младенцев, представляющих группу высокого риска развития тяжелой ретинопатии недоношенных (РН), в частности задней агрессивной (ЗАРН), которая чаще других форм приводит к развитию терминальных стадий заболевания и необратимой слепоте с раннего детства. Этому способствуют как сложности в диагностике ЗАРН в связи с ее ранним атипичным развитием и молниеносным течением, так и трудности в лазерном лечении, связанные с определением сроков, объема хирургического вмешательства и контроля за его эффективностью [2,3]. Поэтому поиск возможностей оптимизации лечебно-диагностического процесса при ЗАРН остается чрезвычайно актуальной задачей офтальмопедиатрии, решение которой позволит существенно снизить уровень детской инвалидности по зрению по причине РН.

С начала 1960-х годов методика флюоресцентной ангиографии (ФАГ) стала основой диагностики в лечении сосудистых заболеваний сетчатки и широко применяется в офтальмологической практике [4]. Благодаря возможности

использования ретинальных педиатрических камер (RetCam) технология ФАГ в последние годы стала доступной в неонатальной офтальмологии [5-9], а в ряде зарубежных клиник данная методика включена в лечебно-диагностический стандарт оказания офтальмологической помощи недоношенным детям с активной РН. Учитывая отсутствие в отечественной научной литературе публикаций, посвященных опыту целенаправленного применения внутривенной ФАГ у глубоко недоношенных младенцев с ЗАРН считаем представление результатов нашего многолетнего исследования актуальным и своевременным.

Цель. Оценить роль ФАГ в лечебно-диагностическом процессе при ЗАРН у глубоко недоношенных младенцев.

Материал и методы. Настоящее проспективное исследование проводилось в условиях крупнейшего в РФ неонатального центра (на 188 коек, в том числе 68 коек – реанимационные) при ДГБ №1, где выхаживается 78% глубоко недоношенных новорожденных Санкт-Петербурга. В период с июля 2012 г. по июль 2016 г. под нашим наблюдением находились 63 недоношенных ребенка с ЗАРН. Гестационный возраст (ГВ) пациентов варьировал от 22 до 30 недель (средний ГВ – $26,2 \pm 2,0$ недель), средняя масса тела (МТ) при рождении составляла $890,9 \pm 264,5$ г, а минимальная – 490 г. Абсолютное большинство детей – 49 (77,8%) родились с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), менее 1000 г.

Исследуемые пациенты были разделены на две группы: 1 – основную и 2 – контрольную. В 1 (основную) группу включены 39 (62%) детей с ЗАРН, которым кроме стандартных офтальмологических методов обследования была выполнена ФАГ сетчатки до и после хирургического вмешательства с целью уточнения показаний к проведению ЛКС и контроля за её результатами; 2 (контрольную) группу составили 24 (38%) ребенка также с ЗАРН, которым скрининг, мониторинг РН и ЛКС осуществляли стандартно, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» (2013) и без использования ангиографии сетчатки. Исследуемые группы сравнения были равнозначны по основным клиническим характеристикам (таб. 1).

Таблица 1

**Сравнительные характеристики детей
в группах исследования**

Группа детей	Количество детей	ГВ средний (нед.)	МТ при рождении средняя (г)
1 (основная)	39 (62%)	26,4±2,0	903,2±258,8
2 (контрольная)	24 (38%)	25,9±1,9	871,1±277,9
Всего:	63 (100%)	26,2±2,0	890,9±264,5

Офтальмологическое обследование включало: офтальмоскопию с помощью непрямого бинокулярного офтальмоскопа («Heine», Германия) и набора асферичных линз; широкопольную ретинальную педиатрическую камеру экспертного класса RetCam3 («Clarity», США), оснащенную блоком для проведения флуоресцентной ангиографии сетчатки и линзой с углом обзора глазного дна 130°. Максимальный мидриаз достигался однократной инстилляцией в оба глаза пациента лекарственного препарата «Мидримакс» (комбинация тропикамида 0,8% и фенилэфрина 5%) за 30 минут до начала процедуры.

Лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС) проводили транспупиллярным (ТП) доступом с помощью аппаратов «IRIDEX» (США) с длиной волны 532 нм и 810 нм через налобный бинокулярный офтальмоскоп в неонатальной операционной или непосредственно в условиях кувеза и не позднее 72 часов после выявления медицинских показаний. Параметры подбирались индивидуально: мощность в среднем составляла 200-250 мВт, время экспозиции – 0,1-0,2 сек. Применялась только панретиальная (сливная) методика ЛКС, а количество коагулятов зависело от площади ава-

скулярной сетчатки. Оценку результатов лазерного лечения проводили через 5-7 дней, через 4-6 недель и через 12 недель. Анестезиологическую поддержку хирургического лазерного вмешательства осуществляли с использованием эндотрахеальной методики (кислород+севаран), местно – инстилляцией 0,4% раствора инокаина.

В качестве дополнительного метода исследования в основной группе пациентов мы проводили ФАГ сетчатки до и/или после лазерного лечения. Все манипуляции, связанные с применением ФАГ, выполнялись поэтапно, согласно утвержденному внутриведомственному протоколу: получение разрешения главных профильных специалистов Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (неонатолог, детский офтальмолог) и Этического Комитета учреждения до начала исследования, заключение консилиума (в составе не менее двух врачей-офтальмологов, лечащего врача пациента и заведующего отделением) о необходимости проведения процедуры, оформление информированного согласия родителя.

Отбор детей для выполнения ФАГ осуществлялся во время скрининга и мониторинга РН. К процедуре допускались только дети в стабильном соматическом состоянии и после постановки пробы на определение чувствительности больного к флуоресцеину натрия (отсутствие аллергической реакции). Исследование выполнялось в условиях специализированного офтальмологического кабинета и в присутствии врача неонатолога-реаниматолога и не требовало общей анестезии. Дополнительно резервировалась койка в отделении интенсивной терапии новорожденных для быстрого купирования неблагоприятной системной реакции в случае ее возникновения.

Программное обеспечение RetCam3 позволяет получать цифровой видеоролик высокого качества в реальном времени, проводить кадровый просмотр, документирование и сохранение персональных ангиографических данных (изображений) пациента. Техника проведения ФАГ: после инстилляцией местного анестетика и установки неонатальных векорасширителей, в локтевую вену ребенка через тefлоновый катетер в виде болуса вводился 10% раствор флуоресцеина натрия, после чего катетер промывали 2 мл физиологического раствора. Доза красителя подбиралась индивидуально, в зависимости от фактической МТ ребенка (минимальная МТ на момент проведения ФАГ составляла 1230 г) из расчета в среднем 7,5 мг/кг. Вся процедура, включая подготовку к ней, длилась в среднем 10 минут. В момент введения контраста начинали

непрерывную видео регистрацию всех фаз ангиографии. Интерпретация полученных ангиограмм основывалась на выявлении феноменов флюоресценции, которые отличаются от проявлений при нормальной ангиографии, в частности – гипо-и гиперфлюоресценции [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили по программе Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение. Первичная ЛКС (№1) была проведена при достижении пациентами обеих групп в среднем $33,8 \pm 1,4$ недель постконцептуального возраста (ПКВ). Среднее количество потребовавшихся лазеркоагулятов на один глаз пациентов в группах сравнения

было достаточно велико, но различалось незначительно, что свидетельствует о локализации патологического процесса в зоне I глазного дна и широкой площади аваскулярной сетчатки, характерных для ЗАРН. Статистически значимая разница наблюдалась в длительности операции (табл. 2). Так на выполнение коагуляции в основной группе в среднем затрачивалось $45,1 \pm 6,4$ минут, что на 30% ($13,6 \pm 3,2$ мин.) меньше, чем в группе контроля – $58,7 \pm 9,6$ минут. Однако эффективность ЛКС, характеризующаяся индуцированным регрессом заболевания, в исследуемых группах достоверно различалась: 87,2% в 1 группе и 79,2% во 2 группе (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительные данные лазерного лечения в группах исследования

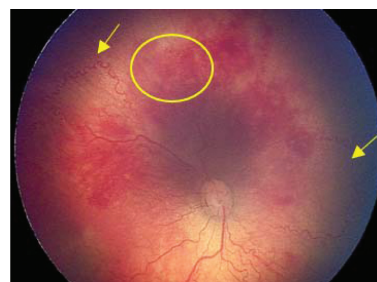
Группа детей	Количество детей	ПКВ при ЛКС №1 (нед.)	Кол-во лазерных коагулятов (среднее /1глаз)	Длительность операции (мин.)	Эффективность ЛКС
1	39 (62%)	$33,8 \pm 1,2$	$2420,9 \pm 572,5$	$45,1 \pm 6,4$ *	34 (87,2%) *
2	24 (38%)	$33,8 \pm 1,7$	$2399,8 \pm 758,9$	$58,7 \pm 9,6$	19 (79,2%)
Всего	63 (100%)	$33,8 \pm 1,4$	$2413,2 \pm 640,7$	$51,9 \pm 8,0$	53 (84,1%)

Примечание. * - отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,05$.

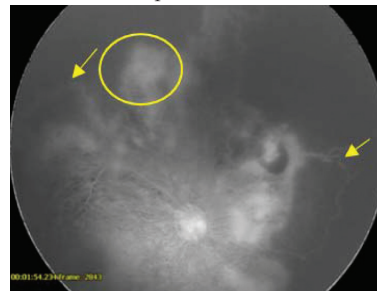
Несмотря на то, что использовалась единая методика проведения коагуляции (панретинальная ТП ЛКС), сроки выполнения хирургического лечения и объем существенно не отличались в исследуемых группах эффективность лечения в 1 группе была на 8,0% выше, чем во 2 группе. Более высокий результат первичного лазерного лечения в 1 группе был достигнут благодаря применению ФАГ до ЛКС, что позволило в ходе исследования обнаружить ряд значимых для ранней диагностики РН сосудистых изменений сетчатки, которые невозможно было объективно определить стандартными способами обследования. В частности, на флюоресцентных ангиограммах легко определялись границы васкуляризированной и аваскулярной сетчатки, обозначалась конкретная площадь патологического процесса. Это повлияло на выбор тактики хирургического вмешательства с проведением адресной ЛКС и дополнительной коагуляцией областей ишемии сетчатки и зоны у сосудистых аркад перед фиброваскулярной пролиферацией, благодаря чему нам удалось сократить не только время операции, но и длительность наркоза.

Наиболее значимым ангиографическим признаком ЗАРН было появление множественных локальных участков гиперфлюоресценции – «клубочки Флинна», описанных G. Anselmetti,

P.E. Bianchi et al. (2008). Данный феномен подтверждает наличие перфузии – повреждение эндотелия новообразованных сосудов с просачиванием красителя в стекловидное тело и указывает на максимальную активность и агрессивность процесса (рис. 1).



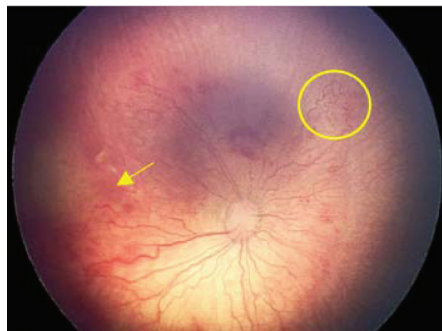
Цветное изображение глазного дна



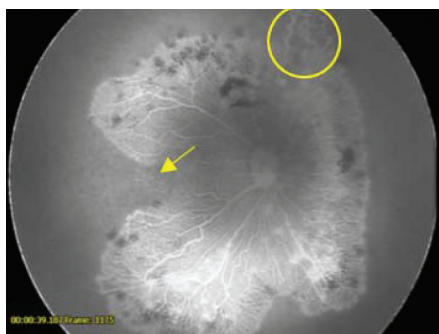
Ангиограмма сетчатки, поздняя венозная фаза

Рис. 1. Задняя агрессивная РН, активная фаза, зона 2 (контуром показаны сливные участки гиперфлюоресценции – клубочки Флинна; стрелки указывают на артериовенозные шунты)

Одним из характерных ранних признаков развития ЗАРН стало формирование «обнаженных» артериовенозных шунтов (рис. 1,2), местонахождение которых четко просматривалось на ангиограммах и позволило менее травматично выполнить коагуляцию данных участков без развития интра- и послеоперационных осложнений (геморрагий и экссудации).



Цветное изображение глазного дна



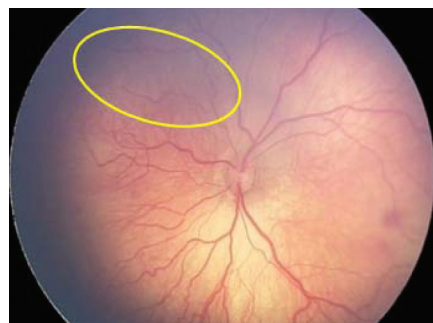
Ангиограмма сетчатки, поздняя венозная фаза

Рис. 2. Задняя агрессивная форма РН, активная фаза, зона 1 (стрелкой показана макулярная зона, контуром – участок ишемии сетчатки и артериовенозные шунты)

Кроме того, с помощью ФАГ мы смогли объективно оценить состояние макулярной зоны глазного дна. У большинства детей с ЗАРН определялась неоваскуляризация в макуле (рис. 2), которая сохранялась и после полного регресса РН. По данным D. Lepore, F. Molle (2011), сосуды в макуле полностью не исчезают у детей с ГВ менее 30 недель, что впоследствии может являться анатомическим признаком глубокой незрелости ребенка. Другим проявлением заболевания в этой зоне были очаги гиперфлюоресценции, свидетельствующие об экссудации, т.е. вовлечении макулы в патологический процесс. Установленные особенности принимались во внимание при проведении ЛКС, так как известно, что повреждение макулы может отрицательно повлиять на формирование зрительных функций ребенка в будущем [11].

Иногда на ангиограммах были видны участ-

ки гипофлюоресценции, окруженные ореолом гиперфлюоресценции (рис. 3). Эти «окончатые» дефекты отражали неравномерное заполнение сетчатки красителем, являющиеся признаком нарушения периартериального капиллярного русла сетчатки [8]. Отсутствие ретинальных сосудов в этой области свидетельствовало об ишемии сетчатки. Такие зоны легко можно было пропустить при непрямой бинокулярной офтальмоскопии и при выполнении ЛКС. Наш опыт показал, что впоследствии, именно на «пропущенных» участках появлялась репролиферация, указывающая на дальнейшее прогрессирование процесса и приводящая к развитию терминальных стадий болезни.



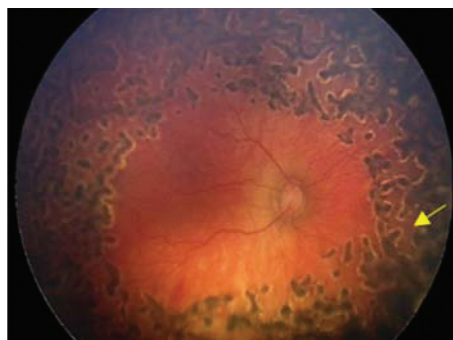
Цветное изображение глазного дна



Ангиограмма сетчатки, фаза рециркуляции

Рис. 3. Задняя агрессивная форма РН, активная фаза, зона 2 (контуром показана зона ишемии сетчатки).

Сравнительный анализ ангиограмм и цветных изображений глазного дна, полученных с помощью RetCam3, у исследуемых детей демонстрирует преимущество в своевременном обнаружении начала репролиферации (рис.4). В основной группе по данным ангиографических изображений у 21 (53,8%) ребенка была выявлена плоская неоваскуляризация как рецидив РН, что потребовало проведения дополнительной коагуляции пациентам в среднем ПКВ – $37,1 \pm 5,1$ недель. После второго этапа хирургического вмешательства у абсолютного большинства 17 (81,0%) детей произошел индуцирован-



Цветное изображение глазного дна



Ангиограмма сетчатки, поздняя венозная фаза

Рис. 4. Задняя агрессивная форма РН, состояние через 1 месяц после ЛКС №1, прогрессирование процесса (стрелками указана неоваскуляризация).

ный регресс. Во 2 группе повторному лазерному лечению было подвергнуто 3 (12,5%) ребенка с прогрессирующим течением РН, завершившемся регрессом в 2 (66,7%) случаях. Таким образом, с помощью контроля ФАГ при повторной ЛКС в основной группе благоприятный исход был на 14,7% выше, чем в группе сравнения. В 91,7% случаев второй этап лазерного лечения выполнялся под местной анестезией в виду минимального объема и времени проведения хирургического вмешательства (на локальные участки сетчатки), но в присутствии врача-реаниматолога.

При выполнении всех серий ФАГ сетчатки у 39 пациентов с глубокой незрелостью организма ни в одном случае не было зарегистрировано серьезных осложнений, связанных с побочным эффектом красителя. Отмечалось лишь временное (в течении суток) окрашивание кожных покровов и склеры глаз, изменение цвета мочи.

Заключение. В результате проведенного исследования, установлена безопасность и высокая информативность метода ФАГ у младенцев с РН, в том числе с ЭНМТ при рождении. Выявлены уникальные особенности ангиографической картины сетчатки, типичные для глубоко недоношенных детей с тяжелой задней агрессивной формой РН, учет которых позволяет в

более ранние сроки объективно визуализировать и диагностировать начало болезни, четко определить признаки рецидива или регресса РН и своевременно, в полном объеме осуществлять этапы лазерного хирургического лечения. Данный подход к лечебно-диагностическому процессу ЗАРН обеспечивает повышение благоприятных исходов лечения, сохранение зрительных функций и, в целом, улучшение качества жизни данной сложной категории пациентов и их семей.

Литература

1. Сайдашева, Э.И. Принципы организации офтальмонеонатальной помощи в Санкт-Петербурге / Э.И. Сайдашева [и др.] // Рос. педиатр. офтальмол., 2012. – № 2. – С. 39-43.
2. Катаргина, Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ / Л.А. Катаргина // Рос. педиатр. офтальмол., 2012. – №1. – С. 5-7.
3. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель / Э.И. Сайдашева [и др.] // Рос. педиатр. офтальмол., 2015. – №2. – 28-32.
4. Дитмар, С. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии / С. Дитмар, Ф.Г. Хольц; пер. с англ. под ред. проф. М.М. Шишкина, А.А. Казарян. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С. 126-130.
5. Ng, E. Fundus Fluorescein Angiography in the screening for and management of Retinopathy of Prematurity / E. Ng, B. Lanigan, M. O'Keefe // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 2006. – Vol. 43. – №3. – 85-90.
6. Anselmetti, G. Retinopathy of Prematurity / G. Anselmetti, P.E. Bianchi, E. Giacosa // Atlas ophthalmoscopy and fluorescein angiography, 2008. – P. 27-29.
7. Azad, R.I. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity / R.I. Azad [et al.] // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2008; 45 (10): 36–9.
8. Lepore, D. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity / D. Lepore [et al.] // Ophthalmol., 2011. – Vol. 118. – №1. – P. 168-175.
9. Сайдашева, Э.И. Информативность флюоресцентной ангиографии сетчатки в диагностике ретинопатии недоношенных / Э.И. Сайдашева [и др.] // Сб. науч. тр. науч.-практ. конференции с международным участием «Ретинопатия недоношенных». М., 2013. – С. 118-121.

10. Федеральные клинические рекомендации (Национальный протокол) «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» // Рос. педиатр. офтальмол., 2015. – №1. – С. 54-60.

11. Коголева, Л.В. Структурно-функциональное состояние макулы при ретинопатии недоношенных / Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина, Я.Л. Рудницкая // Вестник офтальмол., 2011. – №6. – С. 25-29.

Э.И. Сайдашева

Тел.: +7 911 236 45

E-mail: esaidasheva@mail.ru

Э.И. Сайдашева, С.В. Буяновская, Ф.В.Ковшов, Ю.В. Леваднев. Современные подходы к диагностике и лазерному лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 42-47.

THE MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND LASER TREATMENT OF AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

E.I. Saidasheva^{1,2}, S.V. Buynovskaya^{1,2}, F.V. Kovshov^{1,2}, Y.V. Levadnev²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

² Children's Hospital №1, Saint Petersburg, Russia

Presented of comparative results of diagnostics and laser treatment of 63 very premature born babies with aggressive posterior form of retinopathy of prematurity, divided into two groups: 1 (main) – 39 (62%) children to whom except standard ophthalmologic methods of research it was fluorescein angiographic of a retina with the pediatric retinal camera RetCam3; 2 (control) group made 24 (38%) the child without FA. The angiographic signs allowing to diagnose the beginning of a disease and its recurrence are defined. Installed the difference in efficiency of laser treatment in groups: 87,2% in 1 group and 79,2% in the 2nd group. FA is a safety and high informational method in diagnostic and treatment process of aggressive posterior retinopathy at babies with the term of a gestation of 22-30 weeks is shown.

Keywords: aggressive posterior retinopathy of prematurity, fluorescein angiography, diagnostic, laser treatment, babies.

Authors

E.I. Saidasheva

Tel.: +7 911 236 45

E-mail: esaidasheva@mail.ru

E.I. Saidasheva, S.V. Buynovskaya, F.V. Kovshov, Y.V. Levadnev. The modern approaches to diagnosis and laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 42-47.