

**ОБЗОРЫ**

---

© Раджабова А.Б., Карим-Заде Х.Д., 2014  
УДК 617.735-053.32

**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА  
РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

*А.Б. РАДЖАБОВА, Х.Д. КАРИМ-ЗАДЕ*

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино,  
г. Душанбе

---

**DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS  
OF RETINOPATHY OF PREMATURITY**

*A.B. RADZHABOVA, H.D. KARIM-ZADE*

Tajik State Abu Ali ibn Sino Medical University

*В обзоре литературы представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике, методах профилактики и лечения ретинопатии недоношенных. Исследования показали, что основной причиной возникновения ретинопатии недоношенных является общая недоношенность новорожденных, которая представлена малым гестационным возрастом, малым весом новорожденного и продолжительной оксигенотерапией.*

*Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, новорожденный, недоношенный, гестационный возраст.*

---

*The article is a review of state-of-the-art literature regarding etiology, pathogenesis, diagnostics, methods of prophylaxis and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). According to literature review one of the main causes of ROP is general prematurity of prematurely-born infants small for their gestational age, very low birth weight and those with continuous oxygen therapy.*

*Key words: retinopathy of prematurity, infants, premature, gestational age.*

---

### Введение

Ретинопатия недоношенных (РН) – это вазопротрофирующее витриоретинальное заболевание глаз, приводящее к слабовидению, миопии различной степени, страбизму, дегенеративным изменениям сетчатки, вторичной глаукоме, отсроченной отслойке сетчатки, а также способствует высокой степени развития слепоты ( $\geq 47\%$ ) в нелеченых случаях заболевания. Сосудистая система сетчатки в норме к 40 неделе гестации полностью сформирована. Какое-либо повреждение сосудов, развивающееся в сетчатке во время беременности, в процессе родов, а также в раннем послеродовом периоде стимулирует образование новых сосудов с последующим развитием РН. Она может продолжиться регрессом или образованием неоваскулярной мембраны в стекловидном теле с последующим рубцеванием и отслойкой сетчатки [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]

#### ***Частота встречаемости РН***

Частота РН зависит от структуры недоношенности, особенностей выхаживания, социальных условий в различных странах и регионах, и составляет в среднем 19- 30% от числа недоношенных детей [9].

#### ***Факторы риска***

Среди факторов риска отмечают общую недоношенность (низкая масса тела при рождении и малый гестаци-

онный возраст), а также продолжительную оксигенотерапию. Однако, известно, что прогрессирование заболевания, является мультифакторным и может быть ассоциировано с другими факторами риска, как: многоплодная беременность, апное, внутричерепные кровоизлияния, сепсис, продолжительная ИВЛ (искусственная вентиляция легких), множественные гемотрансфузии и воздействие света [10], дефицит витамина Е [9]. Несмотря на это, определенная роль каждого из этих факторов в развитии РН на данный момент не установлена [10].

Педиатр к.м.н Ревта А. в своей работе описывает следующие методы профилактики РН: для исключения повреждающего воздействия света на сетчатку недоношенных новорожденных рекомендовано искусственное ограничение длительности светового дня в летний период времени, а также тщательное соблюдение правил безопасности при проведении фототерапии у новорожденных детей [14].

Исследование Jorge ЕС и соавт. показало, что яркий свет не способствует развитию РН, а снижение его воздействия не влияет на частоту развития РН у недоношенных детей [10].

Известно, что чем менее зрелым и с меньшим весом будет плод при рождении, а так же чем тяжелее будет его клинический анамнез, тем вероятнее развитие РН и её тяжёлых форм.

Однако, имеется множество фактов благоприятного течения заболевания у детей даже с массой тела при рождении менее 1000 г., когда РН не развивается, или подвергается самопроизвольному регрессу на ранних стадиях, в том числе и без проведения профилактического лечения [14].

#### ***Недоношенные***

Недоношенным принято считать ребёнка, родившегося ранее 37-й недели беременности (гестации) с весом менее 2700г [13]. Для недоношенного ребёнка характерен риск поражения практически всех систем организма. Орган зрения также является мишенью. По данным различных исследований у детей раннего возраста, родившихся прежде срока, заболевания глаз и аномалии развития органа зрения выявляются в 5 – 10 раз чаще, чем у рожденных в срок [14].

В целом, недоношенные дети характеризуются глубокой анатомической и функциональной незрелостью жизненно важных систем организма, которая проявляется в невозможности адекватного взаимодействия с окружающей средой и развитием нарушений постнатальной адаптации [13].

Вместе с тем практическое значение для развития инвалидности по зрению имеет не столько частота РН, сколько удельный вес её терминальных стадий. Несмотря на достижения профилактического лечения, в США из-за тяжелых исходов РН ежегодно

слепнут свыше 500 детей, а в Великобритании регистрируется 50-100 случаев слепоты вследствие РН в год [12].

#### ***Стадии заболевания РН***

Стадии РН (Международная Классификация РН, 1987).

I стадия-появление демаркационной линии

II стадия-гребень. За гребнем видны мелкие новообразованные сосуды

III стадия-гребень с экстраретинальной неоваскуляризацией

IV стадия-субтотальная отслойка сетчатки:

(а) экстрафовеолярная;

(б) фовеолярная.

V стадия-тотальная отслойка сетчатки, имеющая воронкообразную конфигурацию:

(а) открытая воронка;

(б) закрытая воронка

Плюсболезнь (предполагает стремительное течение):

(а) расширение сосудов радужки и сетчатки;

(б) помутнение стекловидного тела;

(в) затруднение расширения зрачка.

Согласно существующей на сегодняшний день единой международной классификации РН, самый неблагоприятный прогноз в отношении тяжести и скорости течения активной РН наблюдается в случаях развития задней агрессивной РН (AP-ROP) – наиболее опасной, быстро прогрессирующей (молниеносной), злокачественной формы заболевания с харак-

терной локализацией патологического процесса в 1 зоне глазного дна. Для AP-ROP типичны резкое расширение и извитость сосудов во всех 4-х квадрантах глазного дна, наличие шунтов по всей васкуляризированной сетчатке, быстрое развитие экстраретинальной пролиферации без характерного для классического течения РН перехода от I к III стадии болезни, симметричное поражение обоих глаз, отсутствие тенденции к самостоятельному регрессу [16].

#### **Диагностика РН**

Недоношенные дети любой степени зрелости подлежат обязательному осмотру офтальмолога в периоде новорожденности. Особое внимание должно быть уделено детям с тяжелыми респираторными нарушениями в раннем неонатальном периоде (синдромом дыхательных расстройств с оценкой по шкале Сильвермана свыше 5 баллов и многократными приступами апноэ), подвергшимся длительной дыхательной реанимации посредством кислородной палатки (продолжительностью свыше 5 суток) и искусственной вентиляции легких (более 3 суток). Первичный офтальмологический осмотр необходимо провести не позднее 4 недели, повторный не позднее 6 недели жизни (34 – 36 неделя гестации). Особенно тщательно недоношенные дети должны быть обследованы в период предполагаемых срочных родов (38-40 неделя гестации) [14].

Итак, новорожденные с массой ниже 1500 г при рождении и гестационным возрастом менее 32 недель являются группой риска для развития РН и слепоты, таким образом они подлежат рутинному офтальмологическому осмотру. Данный процесс причиняет дискомфорт и боль недоношенным младенцам [17].

В связи с этим были произведены исследования, направленные на снижение болезненности у недоношенных во время проведения офтальмологического обследования. Исследование, проведенное Dempsey E., Creery Mc K. показало, что применение Тропико – пропаракаина за 30 минут до офтальмологических манипуляций способствовало снижению болезненности особенно при наложении веко-расширителя. Однако, не смотря на лечение, офтальмологический скрининг остается болезненной процедурой, требующей дальнейших рандомизированных исследований [17].

Для диагностики РН на данный момент в мире используется комплексное обследование включающее: стандартное офтальмологическое исследование (осмотр, прямая и обратная офтальмоскопия), ультразвуковое сканирование глазного яблока, ретиноскопию и морфометрию сетчатки с использованием ретинальной педиатрической системы «RetCam-120», а также электроретинографии (ЭРГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ).

Появление новых методов исследования в офтальмологии таких как: Ret Cam-120, а также ЭРГ и ОКТ значительно облегчило диагностику РН благодаря следующим преимуществам данных методов: Выявленные изменения амплитудно-временных параметров ЭРГ, в зависимости от стадии РН и гестационного возраста ребенка ЭРГ (снижение амплитуды и удлинение латентности волн "а" и "в"), позволяют определить степень повреждения наружных слоев сетчатки, объективно оценить течение заболевания и использовать их в качестве дополнительных прогностических критериев в ранней диагностике активной РН [13].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет неинвазивным способом оценить структурные изменения сетчатки и диска зрительного нерва при различных патологических состояниях благодаря комплексному анализу отражений низкокогерентного излучения от исследуемых тканей. Выявленная с помощью ОКТ различная степень морфологических нарушений в ДЗН и макулярной области сетчатки, в зависимости от стадии РН (расширение экскавации ДЗН, уменьшение толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне и увеличение толщины сетчатки в fovea centralis), позволяет использовать этот метод в комплексной диагностике и прогнозе течения ранних стадий РН, начиная с первых недель жизни ребенка [13].

### *Лечение РН*

На сегодняшний день для лечения РН используются такие методы как: лазер, криотерапия в случае развития отслойки сетчатки, курс лечения совмещается с хирургическими процедурами на склере и витрэктомией [18]. В активную фазу ретинопатии недоношенных рекомендовано применение разработанной схемы кортикостероидной терапии, снижающей риск развития синдрома Иценко-Кушинга и других осложнений (рекомендуемые суммарные дозы дексаметазона. Так как, консервативное лечение РН в виде кортикостероидной монотерапии малоэффективно и сопровождается развитием осложнений у 16,3% пациентов: синдрома Иценко-Кушинга (12,1%), вторичной глаукомы (2,6%), кортикостероидной атрофии кожи и подкожной клетчатки в параорбитальной области (1%) и осложненной катаракты (0,5%). Модифицированная схема лечения позволила повысить эффективность консервативного лечения активной фазы заболевания до 58,5% и уменьшить суммарный процент осложнений до 3,8 [14].

В ходе новейших исследований было выявлено влияние фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), вырабатываемого в результате гипоксии, на ангиогенез и неоваскуляризацию. Таким образом, при РН применяется введение в стекловидное тело ингибиторов фактора роста сосудов эндотелия (в 85

странах мира, таких как ранибизумаб (Луцентис) и бевацизумаб (Авастин) используются в качестве дополнения или лечения в сочетании с лазерной терапией или хирургическим вмешательством, однако существуют много споров на эту форму лечения. В последнее время наблюдается интерес к интравитреальному применению триамцинолона и других экспериментальных веществ, ингибирующих фибрино-сосудистую пролиферацию РН на моделях мыши. Надежды, связанные с высокой эффективностью лечения РН, также связаны с использованием генной терапии, бета-блокаторов, насыщением Омега-3кислотами, ингибитора миматричной металлопротеиназы-2, наночастицами золота-GNP и летального токсина сибирской язвы [18].

Разработан метод инфразвукового вакуумного пневмомассажа для профилактики и лечения ретинопатии недоношенных. Создана специальная глазная микро барокамера для недоношенных новорожденных детей. Доказана возможность стимуляции направленного кровотока ваваскулярную зону сетчатки недоношенных детей при помощи вакуумного инфразвукового пневмомассажа. Инфразвуковой вакуумный пневмомассаж создает направленный кровоток по сосудам их зачаткам от заднего отрезка глаза к переднему, в аваскулярную зону [19].

Результаты исследования Andersen C. и Phelps D. показали, что

периферическая коагуляция сетчатки снижает риск развития ранних осложнений на сетчатке с 47.9% до 28.1% [2].

Трансклеральная лазеркоагуляция сетчатки у недоношенных детей с классическим течением ретинопатии показана при прогрессировании процесса до пороговой стадии, у детей с «плюс» – болезнью целесообразно проведение операции в предпороговой стадии заболевания. Диодная трансклеральная лазерная коагуляция сетчатки является наиболее простым, безопасным и эффективным методом лечения пороговой стадии заболевания [15].

Несмотря на то, что РН изучается учеными разных стран уже более 60 лет, выявлены основные факторы риска, доказана важная роль ангиогенных стимулов от аваскулярной сетчатки и широко распространены в клинической практике разнообразные методики коагуляции сетчатки, стабилизирующие процесс, до сих пор число ослепших от этой патологии продолжает расти. Дискутабельными остаются вопросы о сроках и методике проведения лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки при задней агрессивной форме, эффективность лечения которой по-прежнему остается невысокой. Для достижения адекватного мидриаза перед проведением лазерного лечения при задней агрессивной форме рекомендуем сочетать 3 мидриатических препарата [15].

Комплексная схема лечения детей с ретинопатией недоношенных, включающая назначение ретиналами на 2,5 мл п/б №10, кортексина 10,0 мг в/м №10, электростимуляции, магнитотерапии №10 улучшает морфометрические показатели сетчатки [4].

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения задней – агрессивной РН является методика тотальной ЛКС (комбинация транссклеральной и транспупиллярной коагуляции), в ходе которой вся площадь её аваскулярной зоны, являющейся местом выработки факторов роста сосудов, покрывается «сливными» коагулятами. Учитывая трудность дозирования и сложность проведения данного вмешательства при локализации патологического процесса в 1-й зоне глазного дна, как правило, через 1-2 недели после первичной процедуры считается целесообразным выполнение дополнительной транспупиллярной ЛКС с использованием налобного офтальмоскопа. Из-за молниеносного течения AP-ROP, ЛКС в подавляющем проценте случаев проводится в случаях уже высокой активности и выраженности патологического процесса, проявляющегося в резком расширении и повышенной извитости магистральных сосудов сетчатки и наличии распространенной экстраретинальной пролиферации. Результативность такого комбинированного вмешательства (регресс забо-

левания) составляет около 60%. При этом, тотальная ЛКС часто сопровождается реактивным расширением всех сосудов глазного дна, а также появлением новых и нередко достаточно массивных интра- и преретинальных кровоизлияний из новообразованных сосудов [16].

Следует уточнить, что некоторые авторы отдают предпочтение еще более «агрессивному» лечению AP-ROP с использованием панретинальной ЛКС, когда коагулируется не только аваскулярная сетчатка, но и её васкуляризованная зона между магистральными сосудами за исключением макулярной области. Другие исследователи рекомендуют сочетать тотальную ЛКС с инсталляциями кортикостероидов, парабульбарными инъекциями ретиналамина или интравитреальным введением авастина, считающегося наиболее эффективным ингибитором эндотелиального фактора роста сосудов – VEGF [16].

Нельзя не отметить, что в последние годы в литературе появились единичные публикации о высокой эффективности (до 94,5%) лечения пороговой стадии активной РН методом прямой транспупиллярной ЛКС сетчатки с использованием контактной роговичной линзы. С точки зрения авторов, этот метод обеспечивает оптимальную визуализацию аваскулярной сетчатки, легкость доступа, точность коагуляции, адекватное дозирование мощности ла-

зерного воздействия без повреждений склеры и конъюнктивы, практического отсутствия кровоизлияний в стекловидное тело, интра- и преретинальных геморрагий. Также при проведении анестезиологического пособия во время прямой транспупиллярной ЛКС отсутствует необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что существенно снижает риск развития соматических осложнений у недоношенных младенцев. Однако, данные об использовании этой методики ЛКС в лечении задней агрессивной РН отсутствуют [16].

Что касается оптимальных сроков проведения ЛКС в случае задней агрессивной РН, то мнение авторов по этому вопросу также неоднозначно. Так, ряд отечественных авторов считает целесообразным проводить лазерное лечение только при первых признаках экстраретинального роста, поскольку более раннее вмешательство чревато побочными эффектами, ведущими к поздним осложнениям: ишемизации тканей, усилению сосудистой реакции и др. Другие исследователи отдают предпочтение проведению ЛКС тогда, когда появляется отграничение аваскулярной сетчатки, т.е. ее демаркация. Авторы указывают на необходимость более ранней ЛКС при локализации патологического процесса в 1-й зоне глазного дна и наличии симптомов плюс-болезни при отсутствии признаков демаркации и экстраретинальной проли-

ферации [16]. В последних исследованиях ряда зарубежных авторов указывается, что фотокоагуляция сетчатки при ретинопатии недоношенных со сроком гестации >40 недель, может привести к развитию экссудативной отслойки сетчатки [20].

### Заключение

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют об отсутствии единого подхода не только в вопросах своевременной диагностики, но и адекватного лечения РН, что требует дальнейшего поиска оптимальных способов их решения. В первую очередь, это касается раннего скрининга и мониторинга заболевания, а также выбора оптимальной методики ЛКС и сроков её проведения, учитывая молниеносность течения и неблагоприятный прогноз задней агрессивной РН.

### Литература

1. Альперина О.Н. Клинические особенности и методы патогенетической коррекции перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с ретинопатией: автореф. дис. канд. мед. наук. – Е., 2011.
2. Andersen C. Peripheral retinal ablation for threshold retinopathy of prematurity in preterm infants / C. Andersen, D. Phelps // Cochrane Database of Systemic Reviews. – 1999. – Issue 3. – DOI: 10/1002/ 14651858. CD001693.



3. Хватова А.В. Основные направления ликвидации устранимой детской слепоты // Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ: Материалы Российского симпозиума. – Уфа, 2003. – С. 53-59.
4. Рудник А.Ю. Комплексная оценка состояния органа зрения детей в рубцовом периоде ретинопатии недоношенных: автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – С. 25.
5. Narayanan SP. Arginase in retinopathy / SP Narayanan // *Prog Retin Eye Res.* – 2013 Jul 3. pii: S1350-9462(13)00041-4. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.06.002. [Epub ahead of print]
6. Sun H. The Use of the WINROP Screening Algorithm for the Prediction of Retinopathy of Prematurity in a Chinese Population / H Sun [et al.] // *Neonatology.* – 2013 Jul 24; 104 (2): 127-132. [Epub ahead of print].
7. Li R. Effect(s) of Preterm Birth on Normal Retinal Vascular Development and Oxygen-Induced Retinopathy in the Neonatal Rat / R Li [ et al.] // *Curr Eye Res.* – 2013 Jul 25. [Epubaheadofprint]
8. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – №7. – P. 991-999.
9. Давлатшина А.Г. Диагностика и прогнозирование течения ретинопатии недоношенных в рубцовой фазе: автореф. дис. канд. мед.наук. – Ч., 2010.
10. Jorge EC. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants / EC Jorge [et al.] // *Cochrane Database of systemic reviews.* – 2013. – Issue 8. – DOI:10.1002/14651858.CD000122.Pub2.
11. Zin A. The increasing problem of retinopathy of prematurity / A. Zin // *J Comm Eye Health.* – 2001; 14(40): 58-59.
12. Скрипец П.П. Прогнозирование и профилактика тяжелых исходов ретинопатии недоношенных (РН): автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2004.
13. Трифаненкова И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008.
14. Ревта А.М. Оптимизация мониторинга диагностики, лечения и исходов активной ретинопатии недоношенных: автореф. дис. канд. мед. наук. – А., 2004.
15. Кулакова М.В. Лазеркоагуляция сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных с различными вариантами течения: автореф. дис. канд. мед. наук. – Ч., 2008.
16. Терещенкова М.С. Тактика лазерного лечения ранних проявлений задней агрессивной ретинопатии недоношенных с использованием транспиллярной контактной лазерной коагуляции сетчатки: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2010.
17. Dempsey E. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity / E. Dempsey, Mc K. Creery // *Cochrane Database of*

systemic reviews. – 2011. – Issue 9. – DOI:10.1002/14651858CD007645.Pub2.

18. Monika M. Present-day conservative treatment retinopathy of prematurity // M. Monika, KK. Katarzyna, K. Leszek // Klin Oczna. – 2013; 115(1): 65-8.

19. Николаева Г.В. Профилактика ретинопатии у недоношенных де-

тей: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008.

20. Moshfeghi DM. Exudative retinal detachment following photocoagulation in older premature infants for retinopathy of prematurity. Description and Management / D.M. Moshfeghi, R.A. Silva, A.M. Berrocal // Retina. – 2013; 251(2): 559-66.

---

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджабова А.Б. – очный аспирант кафедры офтальмологии Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе.

Тел.: (+992)901005558.

E-mail: a.rajabova@yahoo.com,a.rajabova@gmail.com.

Карим-Заде Х.Д. – доцент кафедры офтальмологии Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе.

Тел.: (+992)934458236.

E-mail: khakima2000@yahoo.com, kh.karimzade@gmail.com.