

1. Функциональные исходы IV б и V стадии ретинопатии недоношенных

Коникова О.А., Дискаленко О.В.

Актуальность. Высокая частота встречаемости ретинопатии недоношенных детей является одной из нерешенных проблем современной офтальмологии. Эта проблема актуальна как для России, так и для стран Западной Европы и США [7,10]. Несмотря на разработанные хирургические методы лечения, такие как крио- и лазеркоагуляция сетчатки – на ранних стадиях заболевания, а также витреоретинальные пособия – при развитии и прогрессировании отслойки сетчатки, функциональные результаты в исходе ретинопатии недоношенных, особенно ее поздних стадий, не всегда оказываются удовлетворительными [7].

Как известно, в основе ретинопатии недоношенных лежит нарушение васкулогенеза в ткани сетчатки вследствие попадания преждевременно рожденного ребенка в условия окружающей среды, отличные от внутриутробных. Так, парциальное давление O_2 в артериальной крови маточного кровотока составляет в среднем 30 мм.рт.ст., в то время, как в других органах и тканях, в артериовенозном кровотоке, этот показатель колеблется в пределах 55-107 мм.рт.ст. [3]. Для сравнения, в атмосферном воздухе он составляет, в среднем, 150-160 мм.рт.ст. Таким образом, внутриутробно плод находится в условиях физиологической гипоксии. Это необходимо для эффективной стимуляции выработки различных факторов роста, в том числе и факторов роста сосудов сетчатки [8,9]. Следовательно, преждевременно рожденный ребенок всегда попадает в условия гипероксии в окружающей среде, вне зависимости от наличия или отсутствия дополнительной кислородной нагрузки и длительности реанимационного пособия, которое, в ряде случаев, усиливает гипероксию до критической. Гипероксия приводит к торможению развития нормального сосудистого русла, т.к. происходит облитерация уже имеющихся кровеносных сосудов. Эти изменения приходятся на I фазу развития ретинопатии недоношенных [4]. Задержка развития собственной сосудистой сети, в свою очередь, приводит к тому, что та оказывается не в состоянии удовлетворить возрастающие потребности нейросенсорной сетчатки в кислороде. В сетчатке формируются локальные зоны гипоксии, которая еще больше усиливается после отмены кислородной нагрузки, если она была. Следующим компенсаторным механизмом в ответ на гипоксию и ишемию служит включение процесса избыточной вазопролиферации. В результате развивается неоваскуляризация, затем - фиброз стекловидного тела и, как следствие, тракционная отслойка сетчатки, являющаяся основной причиной крайне неблагоприятного функционального исхода заболевания. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что основным фактором патогенеза ретинопатии недоношенных является не сама гипероксия или тканевая гипоксия, а переменная концентрация кислорода в тканях организма. На прогрессирование патологического процесса влияет не

столько высокая концентрация кислорода в окружающей среде, сколько колебания окружающей сетчатку гипоксии, как следствия облитерации ретинальных сосудов в ответ на избыточное поступление кислорода [4]. В целом, неоваскуляризация сетчатки глаза является общим итогом цепочки патологических состояний различного генеза, таких, как ретинопатия недоношенных, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация и др., когда в ответ на гипоксию различного генеза в ретинальной ткани нарушается баланс между стимуляторами и ингибиторам ангиогенеза.

Однако ретинопатия недоношенных существенно отличается от других вазопротрофических заболеваний глаз, прежде всего в силу полиорганности поражений при критических состояниях у новорожденных. Ретинопатия недоношенных, как правило, сопровождает развитие таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия, язвенно-некротический колит, интерстициальный нефрит, в этиопатогенез которых существенный вклад также вносит тканевая гипоксия и ишемия. Могут утяжелять течение ретинопатии недоношенных также свойственные недоношенным детям повышенная кровоточивость на почве тромбоцитарной дисфункции, частые гемодинамические, метаболические и дыхательные нарушения.

Также развитие ретинопатии недоношенных приходится на период активного роста всех органов и систем, что сопровождается естественным высоким базовым уровнем в плазме крови соматотропного гормона. Как следствие, увеличивается роль этого гормона в активации вазопротрофии в незрелой сетчатке.

Помимо существенных нарушений формирования сосудистого русла, страдает и нейросенсорная сетчатка. Активные процессы накопления родопсина в фоторецепторах с одновременным удлинением их дистальных отделов начинаются внутриутробно после 30-й недели гестации. Основной пик накопления зрительного пигмента происходит в период с 32 до 45 недели гестации, когда фоторецепторы накапливают половину от концентрации родопсина в сетчатке взрослого человека [6,7]. На эти же сроки приходится начало и развитие активных стадий ретинопатии недоношенных, что не может не отразиться на функционировании в первую очередь периферических отделов сетчатки в дальнейшем.

Остаточная незавершенность формирования вторичной сосудистой сети на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки [5] может быть причиной формирования периферической витреохориоретинальной дегенерации в рубцовый период ретинопатии недоношенных с развитием вторичных осложнений в виде разрывов и регматогенной отслойки сетчатки.

Таким образом, даже ранние стадии ретинопатии недоношенных не проходят бесследно для анатомо-функционального состояния органа зрения в отдаленный период. Однако наиболее неблагоприятным фактором в отношении зрительных функций служит развитие отслойки сетчатки, особенно с захватом ее макулярной зоны, т.е. прогрессирование ретинопатии до ее поздних стадий.

Значимость рассматриваемого заболевания существенно возрастает в связи с переходом неонатологической службы нашей страны на международные критерии ВОЗ, согласно которым регистрация живых маловесных новорожденных в настоящее время осуществляется, начиная с массы тела ребенка 500г. Это обстоятельство способствует дальнейшему увеличению частоты развития ретинопатии недоношенных. Для детей с экстремально низкой массой тела эта проблема сохраняет свою актуальность даже несмотря на умеренные параметры оксигенотерапии. Для них характерно злокачественное, молниеносное течение заболевания со стремительным развитием тотальной отслойки сетчатки без отчетливой стадийности патологического процесса (рис.1). И связан такой вариант развития заболевания в большей степени уже с глубокой функциональной незрелостью всех органов и систем недоношенного ребенка, а не с избыточной нагрузкой детей кислородом.

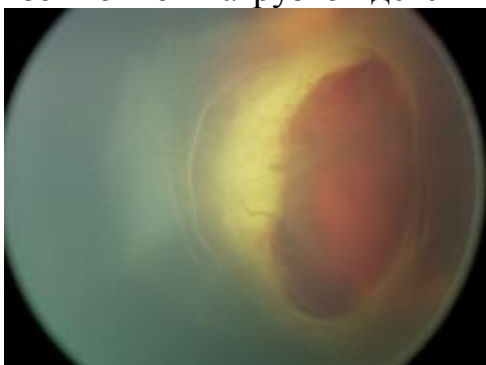


Рис.1. Глазное дно ребенка с молниеносной формой ретинопатии недоношенных.

Несмотря на четко декретированные сроки наблюдения пациентов, существующие в большинстве перинатальных центров нашей страны, процент развития поздних стадий ретинопатии недоношенных остается стабильно высоким. В то же время остается спорным вопрос о тактике хирургического лечения детей с V стадией ретинопатии недоношенных, а также о сроках его проведения.

Несмотря на удовлетворительные анатомические результаты витреоретинальных вмешательств на поздних стадиях ретинопатии недоношенных, остается до конца не изученным вопрос о непосредственных и отдаленных функциональных исходах хирургического лечения отслойки сетчатки у таких детей.

Решение этого вопроса осложняется трудностями визометрии у детей раннего возраста и сопутствующими неврологическими заболеваниями недоношенных детей.

Кроме того, существующие таблицы для рутинной визометрии не всегда применимы для оценки остроты зрения у детей с грубой задержкой психомоторного развития. Эти обстоятельства требуют использования в рассматриваемых целях преимущественно объективных методов исследования зрительных функций, среди которых наиболее

распространенным является электрофизиологическое исследование зрительного анализатора.

К тому же испытывается потребность в прогнозировании перспектив и, соответственно, определению показаний к оперативному лечению детей с IV и V стадиями ретинопатии недоношенных.

Цель исследования: на основании комплексного клинического и электрофизиологического обследования, изучить отдаленные функциональные результаты хирургического лечения детей с IVб и V стадиями ретинопатии недоношенных.

Материал и методы. Обследованы 142 ребенка (190 глаз), из них 111 детей (156 глаз) с V стадией ретинопатии недоношенных и 31 ребенок (34 глаза) с IVб стадией заболевания. Все дети были прооперированы по поводу тотальной и субтотальной отслойки сетчатки в отделении микрохирургии глаза Ленинградской областной детской клинической больницы. Возраст обследованных колебался от 2 до 11 (5.0 ± 2.5) лет. Сроки наблюдения составили от 2 до 10 лет.

Критерием включения пациентов в исследование явилось полное или частичное анатомическое прилегание сетчатки в результате витреоретинального хирургического пособия. Дети, послеоперационный период у которых был осложнен развитием офтальмогипертензии, были исключены из исследования.

Для оценки остроты зрения использовали как рутинную визометрию с использованием таблицы Орловой, так и метод предпочтительного разглядывания, при помощи которого возможно проведение визометрии у младенцев. Для реализации метода предпочтительного разглядывания пациентам предъявляли два экрана монитора одинаковой яркости. При этом один экран оставался однотонно белым, а на втором предъявлялся шахматный паттерн с различным диаметром ячеек. Далее ребенка просили указать на монитор, на котором присутствует изображение, или наблюдали за его взором, в зависимости от неврологического статуса обследуемого. Помимо традиционного офтальмологического исследования (визометрия, стереоофтальмоскопия, рефрактометрия), у 62 пациентов (78 глаз, из них 52 глаза (40 детей) с V стадией заболевания и 26 глаз (у 24 детей) с IVб стадией) был исследован максимальный ответ стандартной электроретинограммы (рекомендации ISCEV) в мезопических условиях на электрофизиологической установке Tomey EP1000pro.

Результаты исследования. В отдаленные (2-10 лет) сроки после оперативного вмешательства острота зрения у детей, прооперированных по поводу IVб и V стадии ретинопатии недоношенных, оставалась крайне низкой, несмотря на анатомическое прилегание отслоенной сетчатки. Так, на V стадии заболевания острота зрения от 0.01 до 0.1 была достигнута только у 10 больных (10 глаз, 6%). У 17 пациентов (17 глаз, 11%) она варьировала в диапазоне от 0.001 до 0.005, у 84 на 94 глазах (60%) сохранилось светоощущение с правильной проекцией света (77 детей, 87

глаз) и неправильной проекцией (7 больных, 7 глаз). На 35 глазах (23%) у 35 детей восприятие света отсутствовало полностью.

Результаты визометрии детей с V стадией ретинопатии недоношенных представлены графически на рис. 2.

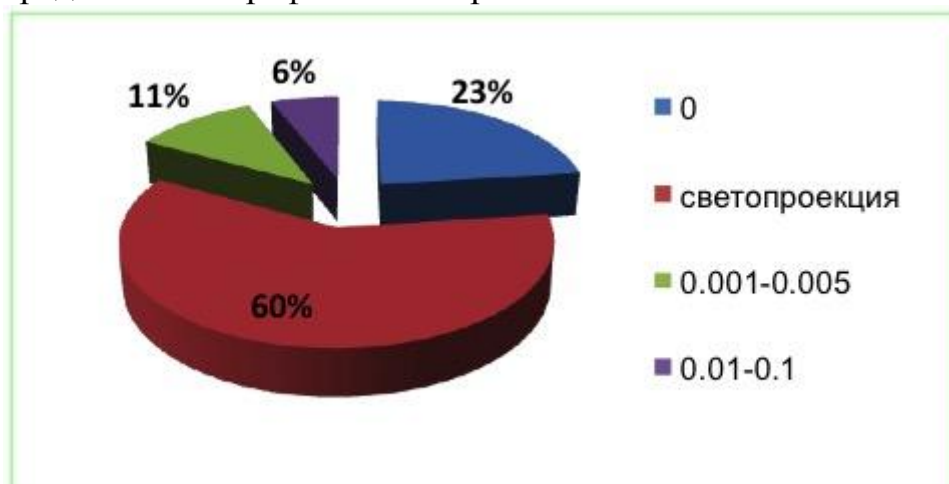


Рис.2. Удельный вес различных визуальных исходов витрэктомии у детей, прооперированных по поводу V стадии ретинопатии недоношенных, в отдаленные сроки после операции.

У детей, прооперированных на стадии субтотальной отслойки сетчатки, острота зрения в исходе также оставалась крайне низкой, однако элементы форменного зрения присутствовали у каждого обследованного пациента. Так, острота зрения более 0.1 была достигнута у 2 больных (2 глаза, 6%). У 7 пациентов (7 глаз, 20%) она варьировала в диапазоне от 0.06 до 0.1, у большинства (19) обследованных (22 глаз, 65%) острота зрения составила 0,01-0,05, у 3 (на 3 глазах, 9%) этот показатель составил 0,001-0,005.

Результаты визометрии детей с IVб стадией ретинопатии недоношенных представлены на диаграмме (рис 3).

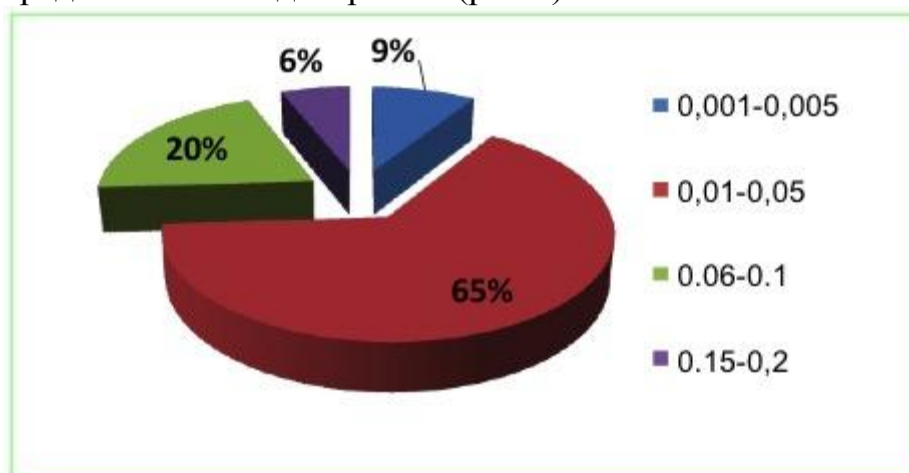


Рис.3. Удельный вес различных визуальных исходов витрэктомии у детей, прооперированных по поводу IVб стадии ретинопатии недоношенных, в отдаленные сроки после операции.

По результатам электрофизиологического обследования резко субнормальный максимальный ответ стандартной электроретинограммы был зарегистрирован у 22 пациентов (54%) обследованных с V стадией

заболевания (на 28 из 52 глаз) и у 21 пациента (87%) с IVб стадией (24 глаза из 26).

При этом характерной особенностью кривой электроретинограммы у всех обследованных пациентов было практически полное отсутствие или резкая редукция а-волны, в формировании которой, как известно, участвуют, в первую очередь, фоторецепторы сетчатки. Так, резидуальная а-волна была выделена у 4 больных (4 глаза; 10%) с V стадией заболевания, амплитуда ее составила $7,0 \pm 4,0$ мкВ (при норме $80,0 \pm 24,0$ мкВ) и у 12 (13 глаз; 48%) – при IVб стадии, однако ее амплитуда у таких больных оказалась заметно выше и составила $30,0 \pm 16,0$ мкВ.

Амплитуда b-волны максимальной ЭРГ составила $30,0 \pm 11,0$ мкВ при V стадии заболевания и $47,0 \pm 36,0$ мкВ при IVб стадии, что значительно ниже нормального показателя, который составляет $138,0 \pm 30,0$ мкВ у детей данной возрастной группы.

Заключение. При прогрессировании ретинопатии недоношенных до IVб и V стадий, даже после анатомического прилегания сетчатки в результате хирургического лечения, зрительные функции остаются крайне низкими. Этот факт диктует необходимость проведения витреоретинального хирургического пособия в максимально ранние сроки от начала развития отслойки сетчатки [1, 2].

У всех детей по результатам электрофизиологического исследования обнаружено общее нарушение электрогенеза сетчатки, на фоне которого обращает на себя внимание преимущественное поражение фоторецепторного слоя сетчатки у детей, прооперированных как на IVб, так и на V стадии ретинопатии недоношенных, с выраженной редукцией а-волны электроретинограммы. Данные изменения можно объяснить процессами ремоделирования дистальных отделов сетчатки после ее отслойки, и они тем более выражены, чем позднее осуществлено хирургическое лечение.

Факт резкого нарушения электрогенеза сенсорной сетчатки является крайне неблагоприятным прогностическим признаком в отношении зрительных функций у детей с поздними стадиями ретинопатии недоношенных, несмотря на хороший анатомический результат таких вмешательств. Выраженное глиальное перерождение нейросенсорной ткани в активный период патологического процесса не позволяет надеяться на высокие зрительные функции в исходе заболевания (рис. 4).



Рис.4. Глазное дно пациента с ретинопатией недоношенных после хирургического лечения субтотальной отслойки сетчатки. ДЗН бледный, сохраняется тракционная деформация его височных отделов, сосуды сужены, сетчатка с явлениями фиброзного перерождения, множественные участки хориоатрофии, перераспределения пигмента.

И чем больше площадь отслоенной сетчатки, тем более выражено необратимое ремоделирование ее дистальных отделов (рис. 5).

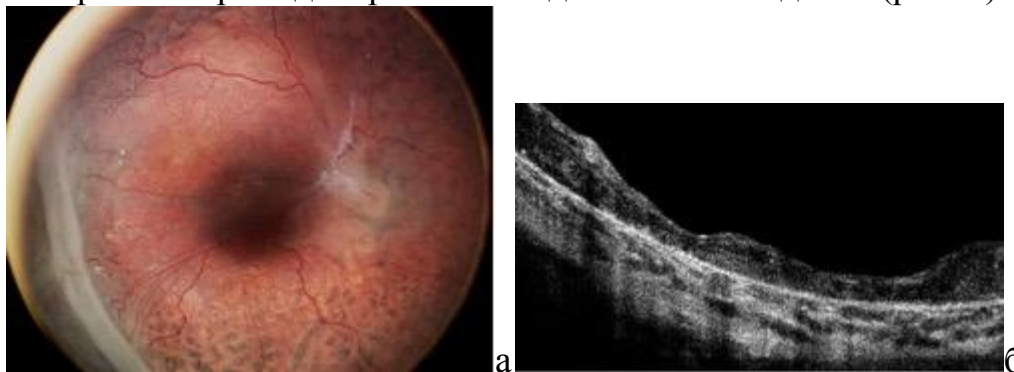


Рис.5. Глазное дно ребенка с ретинопатией недоношенных после хирургического лечения тотальной отслойки сетчатки. а – офтальмоскопическая картина сетчатки с выраженным фиброзным перерождением, сосуды сужены, местами склерозированы, субретинально множественные глыбки липидов, пигмента. б – ОКТ: нарушение архитектоники сетчатки, множественные ретинальные микрокисты, участки отслоения нейроэпителия.

Однако низкая острота зрения у пациентов с IVб и V стадией ретинопатии недоношенных зачастую связана не только с морфологическими изменениями в сетчатке, но и с длительной бездеятельностью зрительного анализатора в период развития активного патологического процесса. После анатомического прилегания сетчатки острота зрения повышается крайне медленно, но долго, что необходимо учитывать при динамическом наблюдении пациентов.

Литература

1. Дискаленко О.В., Бржеский В.В. Хирургическое лечение ретинопатии недоношенных. Методика и тактика // Современные проблемы детской офтальмологии: Материалы юбил. науч. Конференции СПбГПМА. – СПб., 2005. – С. 155 – 156.
2. Дискаленко О.В., Трояновский Р.Л. Результаты хирургического лечения поздних форм ретинопатии недоношенных. // Сборник материалов симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». – М., МНИИ ГБ им. Гельмгольца, 2000. - С. 65-69.
3. Чарный А.М. Патофизиология гипоксических состояний – М.: «Медгиз», 1961. – 363 с.
4. Cringle S.J., Yu Dao-Yi. Oxygen supply and consumption in the retina: implications for studies of retinopathy of prematurity // Doc. Ophthalmol. – 2010. – Vol.120. – P.99-109.

5. Fruttiger M. Development of the mouse retinal vasculature: angiogenesis versus vasculogenesis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2002. – Vol. 43. – P.522-527.
6. Fulton A.B., Hansen R.M., Petersen R.A., Vanderveen D.K. The rod photoreceptors in Retinopathy of Prematurity // Arch. Ophtalmol. – 2001. – Vol.119. – P.499-505.
7. Fulton A., Hansen R., Moskowitz A., Akula J. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity // Progress in Retinal and Eye Research. – 2009. – Vol.28. – P.452-482.
8. Gao G., Li Y., Gee S. et al. Down-regulation of vascular endothelial growth factor and up-regulation of pigment epithelium-derived factor: a possible mechanism for the anti-angiogenic activity of plasminogen kringle 5 // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P.9492–9497.
9. Loewen N., Chen J., Dudley V.J. et al. Genomic response of hypoxic Muller cells involves the very low density lipoprotein receptor as part of an angiogenic network // Exp. Eye Res. – 2009. – Vol.88. – P.928-937.
10. Smith L. Pathogenesis of retinopathy of prematurity // Growth Hormone & IGF Research. – 2004. – Vol.14. - P.140-144.