

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТЕРЕЩЕНКО АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

**СОВРЕМЕННАЯ СИСТЕМА
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ОРГАНИЗАЦИИ
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
ДЕТЯМ С АКТИВНЫМИ СТАДИЯМИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

14.01.07. – глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Белый Юрий Александрович

Москва – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Этиология и патогенез ретинопатии недоношенных	17
1.2. Современная классификация ретинопатии недоношенных	21
1.3. Скрининг ретинопатии недоношенных	24
1.4. Цифровые методы в мониторинге ретинопатии недоношенных	25
1.5. Электрофизиологические исследования и оптическая когерентная томография в диагностике ретинопатии недоношенных	28
1.6. Крио- и лазерная коагуляция в лечении активной ретинопатии недоношенных	30
1.6.1. Криокоагуляция в лечении активной ретинопатии недоношенных	30
1.6.2. Лазеркоагуляция в лечении активной ретинопатии недоношенных	33
1.7. Витреоретинальная хирургия в лечении ретинопатии недоношенных	44
1.8. Отдаленные результаты лечения ретинопатии недоношенных	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
2.1. Общая характеристика клинического материала	51
2.2. Методы офтальмологического обследования	57
ГЛАВА 3. КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА «ROP-MORPHOMETRY» ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СЕТЧАТКИ И РЕТИНАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПРИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	65
3.1. Математическая модель поверхности сетчатки глаза	66
3.2. Разработка математического аппарата для расчета морфометрических показателей сетчатки и ретинальных сосудов	68
3.3. Проецирование двухмерных цифровых изображений глазного дна на сферическую поверхность глазного яблока	71
3.4. Расчет площади сетчатки и ее зон	76
3.5. Расчет морфометрических показателей ретинальных сосудов	77

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦИФРОВОЙ МОНИТОРИНГ РАННИХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	81
4.1. Результаты цифрового динамического мониторинга при преретинопатии в 1-й группе наблюдения	82
4.2. Результаты цифрового динамического мониторинга при I стадии РН в 1-й группе наблюдения	91
4.3. Результаты цифрового динамического мониторинга при II стадии РН в 1-й группе наблюдения	95
4.4. Результаты цифрового динамического мониторинга при III стадии РН в 1-й группе наблюдения	101
4.5. Результаты цифрового динамического мониторинга при задней агрессивной РН в 1-й группе наблюдения	107
4.6. Прогностическая модель исхода течения РН	111
4.7. Клинико-морфометрическая классификация РН	116
4.8. Результаты цифрового динамического мониторинга РН во 2-й группе наблюдения	134
ГЛАВА 5. ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	139
5.1. Общая характеристика клинического материала	139
5.2. Технология паттерновой лазерной коагуляции сетчатки	144
5.3. Результаты лазерной коагуляции активной РН	149
5.4. Эффективность лазерной коагуляции сетчатки	169
ГЛАВА 6. РАННЯЯ ВИТРЕАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ АКТИВНЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПОСЛЕ ЛАЗЕРКОГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ	185
6.1. Общая характеристика клинического материала	186
6.2. Хирургическая техника ранней витрэктомии в зависимости от вида отслойки сетчатки	191
6.2.1. Особенности хирургической техники витрэктомии при локальной тракционной отслойке сетчатки	193
6.2.2. Особенности хирургической техники витрэктомии при подковообразной отслойке сетчатки	195
6.2.3. Особенности хирургической техники витрэктомии при кратерообразной отслойке сетчатки	196
6.3. Результаты ранней витрэктомии	197

ГЛАВА 7. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АКТИВНЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	205
7.1. Общая характеристика клинического материала	205
7.2. Отдаленные результаты лечения II стадии РН с неблагоприятным типом течения (1-я группа)	207
7.3. Отдаленные результаты лечения III стадии РН с неблагоприятным типом течения (2-я группа)	213
7.4. Отдаленные результаты лечения задней агрессивной РН (3-я группа)	221
7.5. Отдаленные результаты ранней витрэктомии (4-я группа)	229
7.6. Статистический анализ отдаленных результатов ЭРГ	239
7.7. Статистический анализ отдаленных результатов ОКТ	243
ГЛАВА 8. ОРГАНИЗАЦИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕТИНОПАТИЕЙ НЕДОНОШЕННЫХ	247
Заключение	255
Выводы	273
Список литературы	276

Список сокращений

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДЗН – диск зрительного нерва

ЗА РН – задняя агрессивная ретинопатия недоношенных

КИ – коэффициент извитости

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОС – отслойка сетчатки

ПЗО – передне-задняя ось

ПКВ – постконцептуальный возраст

РН – ретинопатия недоношенных

ФВТ – фиброваскулярная ткань

ФГБУ – федеральное государственное бюджетное учреждение

ЦНС – центральная нервная система

ЭРГ – электроретинография

D – диоптрия

ВВЕДЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) является тяжелым вазопролиферативным заболеванием, поражающим сетчатку глаз недоношенных и особенно глубоконедоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела и малым гестационным возрастом. Среди глазной патологии РН до сих пор считается одной из основных причин детской слепоты и слабовидения [32, 56, 170, 234].

В разных странах мира отмечается достаточно значительный разброс данных в распространенности РН (10-66%) у недоношенных новорожденных, составляющих группу высокого риска развития этой глазной патологии. Данное обстоятельство, в первую очередь, обусловлено различным определением в этих странах группы риска развития РН среди новорожденных по срокам гестации и массе тела при рождении. Так, в Дании РН выявляется в 10% случаев у недоношенных со сроком гестации <32 недель и массе тела при рождении <1750 грамм, в Швеции – в 40% случаев у недоношенных со сроком гестации <32 недель и массе тела при рождении <1500 грамм, в США – в 66% при сроке гестации <28 недель и массе тела при рождении <1500 грамм [129].

В России недоношенными считаются новорожденные со сроками гестации до 37 недель. По последним данным, их выживаемость, благодаря совершенствованию реанимационной службы, достигает 94,6%, из них глубоконедоношенных – 73%. При этом несвоевременная диагностика РН из-за отсутствия в регионах России специализированных медицинских центров, занимающихся РН, объясняет низкий процент ее выявляемости (9,4-37,4%) и увеличение числа детей с тяжелыми и далеко зашедшими инвалидизирующими формами заболевания [18, 31, 39, 63].

Частота слепоты от РН в мире варьирует в зависимости от степени развития общества, уровня неонатальной помощи, а также своевременной диагностики и лечения заболевания в конкретной стране. В высокоразвитых

странах этот показатель не превышает 8%, а в развивающихся – составляет 40%, достигая в некоторых регионах 60% [174, 275].

На сегодняшний день очевидно, что для предотвращения тяжелых исходов РН и осуществления адекватного высокотехнологичного лечения заболевания необходимо проведение раннего активного скрининга и динамического диагностического мониторинга для своевременного выявления начальных проявлений патологического процесса и признаков его вероятного прогрессирования.

В этой связи необходимо подчеркнуть огромную актуальность и социальную значимость создания в 1998 году и внедрения в клиническую практику высокоинформативной широкопольной ретинальной цифровой педиатрической видеосистемы «RetCam-120» (Massie Research Laboratories Inc., США), позволяющей осуществлять мгновенную визуализацию сетчатки глаз недоношенных детей в режиме реального времени и проводить цифровую ретиноскопию и морфометрию сосудов глазного дна на самом высоком уровне, получая высококачественные изображения глазного дна и регистрируя в динамике все стадии и клинические проявления РН [124, 147, 240, 249].

Однако при всей значимости современных результатов использования «RetCam» в диагностике РН, в литературе нет данных о существовании системы раннего скрининга и динамического цифрового мониторинга заболевания, а также зависимости состояния сетчатки и ее сосудов от степени тяжести РН для использования этих показателей в целях прогнозирования течения заболевания, что требует дальнейшего изучения этих вопросов.

В настоящее время ни у кого уже не вызывает сомнений высокая эффективность обширной лазерной коагуляции аваскулярной зоны сетчатки в лечении РН. Однако до сих пор в зарубежной и отечественной литературе нет единого мнения по многим аспектам лазерного лечения РН, включая показания к лечению, сроки и объем его выполнения, а также выбор оптимальной методики лазерной коагуляции, способной значительно снизить

риск дальнейшего прогрессирования патологического процесса или полностью его предотвратить [132, 134, 183, 214, 229].

Много нерешенного остается и в вопросах проведения витреоретинальной хирургии в случаях продолжающегося прогрессирования РН после выполнения лазерной коагуляции сетчатки недоношенных новорожденных. Также как и в лазерном лечении РН, до сих пор не определены оптимальные сроки и объем хирургии при различных состояниях отслойки сетчатки и фиброваскулярной ткани, отсутствует дифференцированный подход к проведению хирургических вмешательств в зависимости от стадии процесса и формы отслойки сетчатки [82, 109, 228, 236].

В этой связи следует подчеркнуть, что на базе Калужского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» в 2003 году создана высокотехнологичная межрегиональная служба, объединяющая в единую централизованную систему мероприятия по раннему скринингу, лечению и диспансерному наблюдению детей с РН в четырех областях Центрального региона России – Калужской, Тульской, Орловской и Брянской. В рамках данной программы разрабатываются и внедряются в клиническую практику инновационные скрининговые технологии, а также новые диагностические и лечебные методики.

Накопленный в Калужском филиале ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» огромный и длительный опыт по диагностике, лечению и организации офтальмологической помощи недоношенным детям с РН в различных стадиях болезни, был положен в основу данной работы.

Цель исследования – создать современную систему диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Создать систему раннего активного скрининга и диагностического цифрового мониторинга ретинопатии недоношенных, основанного на количественной оценке состояния сетчатки и ретинальных сосудов, и

оценить их информативность в прогнозировании течения ранних стадий заболевания.

2. Для количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов разработать компьютерную программу на основании трехмерной модели глазного яблока.

3. Разработать прогностическую модель исходов различных стадий ретинопатии недоношенных для увеличения достоверности прогноза их течения на основании результатов динамического цифрового мониторинга и математического моделирования.

4. На основании объективных количественных критериев прогрессирования или регресса заболевания разработать клинко-морфометрическую классификацию ретинопатии недоношенных, определяющую тактику ведения детей с данной патологией.

5. Разработать дифференцированный подход к проведению паттерновой лазеркоагуляции сетчатки в зависимости от стадии и формы заболевания, тяжести его течения и степени сосудистой активности и оценить его эффективность.

6. Оптимизировать технологию ранней витрэктомии у недоношенных младенцев в зависимости от сроков развития и формы отслойки сетчатки при прогрессировании заболевания после лазеркоагуляции сетчатки и оценить ее эффективность.

7. Определить показания и противопоказания к разработанным технологиям паттерновой лазеркоагуляции сетчатки и ранней витрэктомии в лечении различных стадий активной ретинопатии недоношенных.

8. Проанализировать отдаленные анатомические и клинко-функциональные результаты лазерного и хирургического лечения активных стадий ретинопатии недоношенных.

9. На основании полученных результатов разработать систему этапного оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи недоношенным детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных, учитывающую

преемственность между перинатальными центрами и специализированными офтальмологическими учреждениями.

Научная новизна

1. Впервые разработана организационная система оказания высокотехнологичной межрегиональной офтальмологической помощи недоношенным детям с активными стадиями РН, основанная на этапности оказания медицинской помощи, обеспечивающая преемственность между перинатальными центрами и специализированным офтальмологическим учреждением с соблюдением единых подходов к срокам и критериям активного скрининга, методикам цифрового диагностического мониторинга и математического моделирования течения процесса, а также технологиям лазерного и хирургического лечения заболевания, что позволяет достичь регресса заболевания в 98,5% случаев, сохранить зрение и создать условия для развития нормального рефрактогенеза у детей.

2. Впервые разработана система раннего активного скрининга и цифрового диагностического мониторинга РН, основанная на оригинальной компьютерной программе «ROP-MORPHOMETRY», созданной на базе трехмерной модели глазного яблока. Система позволяющая с высокой точностью систематизировать морфометрические и клинические критерии течения процесса, обеспечивает своевременное выявление РН на ранних стадиях развития заболевания.

3. Впервые разработана высокоинформативная прогностическая модель исхода течения активных стадий РН, позволяющая оценить вероятность самопроизвольного регресса заболевания, и в сочетании с анализом общей клинической картины определить возможный риск дальнейшего развития РН для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

4. Впервые разработана клинико-морфометрическая классификация активных стадий РН, учитывающая объективные количественные данные состояния ретинальных сосудов и сетчатки, которая предусматривает

выделение в каждой стадии активного периода РН благоприятного и неблагоприятного типов течения и определяет дифференцированный подход к ведению детей с данной патологией.

5. Впервые в России разработаны и апробированы дифференцированный подход к проведению паттерновой лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки, основанный на учете стадии и формы заболевания, локализации процесса, тяжести его течения и степени сосудистой активности, а также методики ранней витрэктомии при прогрессировании активной РН после лазеркоагуляции сетчатки с использованием современной аппаратуры и инструментария 25-27 G, учитывающие сроки развития и формы отслойки сетчатки.

Практическая значимость

1. Внедрение в клиническую практику системы активного скрининга и цифрового диагностического мониторинга РН с использованием разработанной нами компьютерной программы «ROP-MORPHOMETRY» и прогностической модели исхода течения заболевания позволяет с высокой точностью систематизировать морфометрические и клинические критерии течения процесса, обеспечивая своевременное выявление РН на ранних стадиях, достоверный прогноз дальнейшего развития заболевания и выбор оптимальной тактики лечения.

2. Внедрение в клиническую практику разработанной и апробированной технологии паттерновой лазеркоагуляции сетчатки при активной РН, адаптированной по срокам проведения, методике выполнения и энергетическим параметрам в зависимости от стадии, формы и типа течения заболевания, с учетом степени сосудистой активности, позволяет минимизировать риск послеоперационных осложнений, значительно повысить эффективность лечения, практически исключить риск развития неблагоприятных анатомо-функциональных исходов при своевременном выполнении, а также существенно сократить время пребывания

недоношенного ребенка в наркозе, что, в свою очередь, способствует уменьшению риска общесоматических осложнений.

3. Внедренные в клиническую практику разработанные нами технологии ранней витрэктомии в зависимости от сроков развития и формы отслойки сетчатки обеспечивают результативность лечения локальной тракционной отслойки сетчатки в 100% случаев, подковообразной отслойки сетчатки – в 93,5%, кратерообразной отслойки сетчатки – в 86,2%.

4. Разработанная организационная система оказания высокотехнологичной межрегиональной офтальмологической помощи недоношенным детям с активными стадиями РН позволяет значительно повысить медицинскую и социальную реабилитацию тяжелого контингента больных, обеспечить им полноценное будущее и сохранить государственные средства, которые были бы затрачены на социальную адаптацию слепых детей, их обучение, трудоустройство и обеспечение.

Положения, выносимые на защиту

1. Система раннего активного скрининга и цифрового диагностического мониторинга РН с использованием оригинальной компьютерной программы «ROP-MORPHOMETRY» и прогностической модели исхода РН позволяет с высокой точностью систематизировать морфометрические и клинические критерии течения процесса и обеспечивает своевременное выявление РН на ранних стадиях заболевания.

2. Разработанная клинико-морфометрическая классификация активной РН, учитывающая морфометрические данные состояния ретинальных сосудов и сетчатки, предусматривает выделение в каждой стадии активного периода РН благоприятного и неблагоприятного типов течения, что обеспечивает дифференцированный подход к ведению детей с данной патологией.

3. Впервые разработанная и апробированная технология паттерновой лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки при различных стадиях РН

предполагает проведение дозированной паттерновой лазеркоагуляции в зависимости от стадии и формы заболевания, локализации процесса и выраженности сосудистой активности. Оптимизация паттерновой лазерной коагуляции в зависимости от вышеперечисленных факторов определяется степенью интенсивности коагуляции (мощность, экспозиция, диаметр пятна); плотностью коагуляции, т.е. интервалом между лазерными аппликациями; видом и конфигурацией используемых паттернов.

4. Разработанные и апробированные технологии ранней витрэктомии при прогрессировании процесса после лазеркоагуляции в зависимости от сроков развития и формы отслойки сетчатки с использованием современной аппаратуры и инструментария 25-27 G обеспечивают результативность лечения локальной тракционной отслойки сетчатки в 100% случаев, подковообразной отслойки сетчатки – в 93,5%, кратерообразной отслойки сетчатки – в 86,2%.

5. Раннее выявление и своевременное проведение лазерного и хирургического лечения активных стадий РН по разработанным нами технологиям обеспечивает во всех случаях в отдаленном периоде наблюдения до 4 лет достижение благоприятного анатомического исхода заболевания с высокими функциональными результатами в 72% случаев.

6. Разработанная система организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями РН позволяет достичь регресса заболевания в 98,5% случаев, сохранить зрение и создать условия для развития нормального рефрактогенеза у детей, благодаря этапности оказания медицинской помощи, базирующейся на преемственности между перинатальными центрами и специализированным офтальмологическим учреждением, и соблюдению единых подходов к срокам, критериям и стандартизации раннего активного скрининга, методикам цифрового диагностического мониторинга и прогнозирования течения процесса, а также технологиям лазерного и хирургического лечения заболевания.

Внедрение в практику

Разработанная комплексная система диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных внедрена в клиническую практику Калужского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, головной клиники ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Чебоксарского и Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Основные положения и выводы диссертации включены в программу цикла тематического усовершенствования врачей по теме «Современные методы диагностики и лечения ретинопатии недоношенных» Научно-педагогического центра ФГБУ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Международном конгрессе «Euretina» (Монако, Монте-Карло, 2007), Международной научно-практической конференции «Федоровские чтения-2007» (Москва, 2007), Всероссийских научно-практических конференциях «Ерошевские чтения» (Самара, 2007, 2012), II Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных» (Екатеринбург, 2007), Республиканской конференции «Новые технологии в офтальмологии» (Казань, 2008), Российской научно-практической конференции офтальмологов с международным участием «Ижевские родники-2008» (Ижевск, 2008), III Общероссийском медицинском форуме «Медицина за качество жизни» (Москва, 2008), Всероссийской научно-практической конференции «Ретинопатия недоношенных. Современный взгляд на проблему» (Калуга, 2008), Региональной научно-

практической конференции «Актуальные проблемы детской офтальмологии» (Челябинск, 2009), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2009» (Москва, 2009), XX Конгрессе офтальмологов Сербии (Сербия, Новый Сад, 2009), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Калуга, 2009), II Всероссийском конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2009), XIV Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2010), IX Съезде офтальмологов России (Москва, 2010), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения – 2011» (Москва, 2011), Международном конгрессе «The 2nd World Congress of Paediatric Ophthalmology and Strabismus» (Италия, Милан, 2012), Научно-практической конференции «Инновации XXI века в офтальмологии» (Краснодар, 2012), XI Научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2013» (Москва, 2013), Научно-клинической конференции в ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» (Москва, 2013).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.07 – «Глазные болезни (медицинские науки)», охватывающей проблемы диагностики и лечения глазных заболеваний, в диссертационном исследовании создана система раннего активного скрининга и диагностического цифрового мониторинга ретинопатии недоношенных, основанного на количественной оценке состояния сетчатки и ретинальных сосудов, разработан дифференцированный подход к проведению паттерновой лазеркоагуляции сетчатки в зависимости от стадии и формы заболевания, тяжести его течения и степени сосудистой активности, оптимизирована технология ранней витрэктомии у недоношенных младенцев в зависимости от сроков развития и формы отслойки сетчатки при прогрессировании ретинопатии

недоношенных после лазеркоагуляции сетчатки, что позволяет достичь регресса заболевания, сохранить зрение и создать условия для развития нормального рефрактогенеза у детей.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 147 научных работ, из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, изданы 3 монографии. Основные положения диссертации защищены 6 патентами РФ на изобретение, одним свидетельством о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 304 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 113 рисунками, содержит 59 таблиц. Список литературы включает 275 авторов, из них 68 отечественных и 207 зарубежных источников.

Работа выполнена в ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Генеральный директор – д.м.н., профессор А.М. Чухраёв), отделениях патологии новорождённых, реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Калужской области «Детская городская больница» (главный врач – В.М. Кондюков), отделении выхаживания недоношенных детей ГУЗ «Городская больница № 1 г. Тулы» (главный врач – И.В. Рублевская), отделении патологии недоношенных ГБУЗ «Брянская областная детская больница» (главный врач – В.И. Алекса), отделении выхаживания недоношенных детей БУЗ Орловской области «Детская областная клиническая больница» (главный врач – В.И. Круглый).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез ретинопатии недоношенных

Среди глазной патологии, выявляемой у недоношенных новорожденных, ретинопатия считается тяжелым вазопролиферативным заболеванием сетчатки, являющимся одной из основных причин слабовидения, необратимой слепоты и инвалидизации с самого раннего детства [32, 46, 170, 234].

Исходное название этого заболевания, обнаруженного у преждевременно рожденных глубоконедоношенных детей с массой тела менее 1500 граммов, звучало как «ретролентальная фиброплазия», из-за наличия плотных фиброзных мембран за прозрачным хрусталиком [99, 207, 219, 242, 251]. Впоследствии оно было заменено на термин «ретинопатия недоношенных» (РН), более точно характеризующий изменения глазного дна недоношенного младенца при этой патологии [149].

Этиопатогенез заболевания до сих пор не вполне ясен, хотя результаты многих разносторонних исследований указывают на его мультифакторный характер.

К настоящему времени доказано, что возникновение РН происходит в антенатальном периоде, вследствие срыва нормального развития сосудов сетчатки плода, происходящего в виде двух сменяющих друг друга фаз – васкулогенеза и ангиогенеза. Васкулогенез несет ответственность за формирование основных сосудистых аркад и завершается к 21-й неделе беременности [119, 169, 195]. После чего, по мнению Lutty G.A., Hasegawa T., Baba T. с соавт. (2010), включается ангиогенез, контролирующий процесс образования оставшихся сосудов сетчатки, в том числе капилляров [186].

В ходе многочисленных исследований последних лет установлено, что ангиогенез контролируется кислород-регулируемыми и кислород-нерегулируемыми сосудистыми медиаторами. К первым относятся

эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), ко вторым – инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1). Все они вносят свой вклад в развитие как нормальных, так и новообразованных сосудов сетчатки [196, 238, 262].

Гипотеза механизма развития РН была сформулирована на основании результатов исследований, проведенных на модели новорожденных животных. В ней основная роль отводится преимущественному нарушению регуляции сосудистых медиаторов. Выяснилось, что активная РН развивается в ходе последовательной смены двух фаз. Так, сначала после преждевременного рождения младенца происходит подавление нормального роста ретинальных сосудов и, как следствие, нарастающая гипоксия сетчатки (фаза 1), вследствие чего происходит высвобождение факторов, стимулирующих рост новообразованных сосудов (фаза 2) [196, 238, 262].

Будучи главным кислород-регулируемым фактором, VEGF стимулирует проангиогенезную активность эндотелиальных клеток, необходимых для ангиогенеза. После выхода из тканей, находящихся в состоянии гипоксии, VEGF проникает в сосуды, где на эндотелиальных клетках связывается с соответствующими рецепторами. Активация эндотелиальных клеток обуславливает пролиферацию эндотелия и приводит к формированию кровеносных сосудов. По завершении формирования сосудистой сети гипоксия исчезает, экспрессия VEGF снижается и ангиогенез останавливается. При преждевременном рождении новорожденных из условий внутриутробной гипоксии в относительную гипероксию, вследствие незрелости и высокой уязвимости их ретинальных сосудов, наблюдается вазоконстрикция и сужение просвета капилляров. При этом происходит прекращение ретинальной циркуляции и повышение метаболической потребности, инициирующие нарушения регуляции VEGF и стимуляцию неоваскуляризации в сетчатке с формированием фиброваскулярной пролиферации и артериовенозных шунтов. Вследствие этих изменений нормальный рост сосудов к периферии останавливается и направляется

непосредственно в стекловидное тело, в результате чего формируются ретинальные тракции, приводящие к отслойке сетчатки [34, 187, 246].

Второй по значимости кислород-регулируемый фактор FGF, находясь в клетках внутреннего ядерного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки и существуя в щелочной (b-FGF) и кислой (a-FGF) формах, оказывает митогенное и хемотаксическое действие на эндотелиоциты сосудов микроциркуляторного русла. Он стимулирует пролиферацию клеток пигментного эпителия сетчатки, эндотелиоцитов хориоидальных сосудов и фибробластоподобных клеток при повышении клеточной проницаемости в условиях гипоксии.

Кислород-нерегулируемый фактор роста IGF-1 продуцируется плацентой на 2-3-м триместрах беременности и участвует в регуляции VEGF и активации киназ, оказывающих протекторное действие на эндотелиальные клетки сосудов сетчатки. Считается, что его нормальное содержание в сыворотке крови недоношенных младенцев предупреждает развитие РН. Учитывая, что у недоношенных новорожденных с РН отмечается видимое снижение этого параметра, его следует считать прогностическим критерием развития РН [93, 184, 238, 262, 265].

Необходимо учитывать, что одной из причин, влияющих на развитие РН, считается длительность и концентрация кислорода, используемого при выхаживании недоношенных младенцев. Однако к настоящему времени доказаны и положительные стороны дозированной оксигенации, способной предупредить развитие витреальной неоваскуляризации за счет ускорения восстановления ретинальных сосудов, сохранения астроцитов и мюллеровских клеток в аваскулярной сетчатке [11, 31, 145].

Следует отметить, что в литературе имеются данные о роли в развитии РН и других факторов. Катаргина Л.А., Слепова А.С., Скрипец П.П. (2003) описывают иммунные реакции, индуцированные S-антигеном сетчатки, DeJonge M., Khuntia A., Maisels M. С соавт. (1999) выявили повышенные показатели продуктов малонового диальдегида и гидроперекисей в крови

(ПОЛ), низкие значения антиокислительной активности сыворотки крови, гипербилирубинемия, а такие авторы, как Лозовская Л.С., Охотникова И.М., Парамей О.В. с соавт. (2001) акцентируют внимание на наличии врожденной смешанной вирусной инфекции [17, 21, 117].

По мнению многих исследователей, существенное значение для развития РН имеют разные заболевания матери в период беременности. В первую очередь, это хронические заболевания женских половых органов, гестоз и кровотечения в родах, т.е. состояния, провоцирующие нарушение маточно-плацентарного кровообращения и способствующие возникновению гипоксии плода [31, 32, 39, 68].

Ряд авторов полагают, что не менее значимыми неонатальными факторами риска развития РН считаются тяжелая асфиксия, внутрижелудочковые кровоизлияния, синдром дыхательных расстройств, перивентрикулярная лейкомаляция, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток [18, 25].

Однако, по мнению подавляющего большинства современных исследователей Seiberth V., Linderkamp O. (2000), Zin A., Gole G.A. (2013), основными факторами, обуславливающими развитие и прогрессирование РН, являются гестационный возраст новорожденного и масса тела при его рождении, определяющая степень его недоношенности [228, 275]. Согласно существующей в России классификации, разработанной профессорами Таболиным В.А. и Шабаловым Н.П. (1984), I степень недоношенности отмечается при массе тела при рождении более 2000 г, II степень – при массе 1501-2000 г, III степень – при массе 1001-1500 г, IV степень – при массе тела менее 1000 г [39].

1.2. Современная классификация ретинопатии недоношенных

До настоящего времени офтальмологи, занимающиеся проблемой РН, как правило, пользуются в своих исследованиях Единой Международной Классификацией Ретинопатии Недоношенных (ICROP), разработанной интернациональной группой экспертов по РН: International Committee for the Classification of ROP (1984), International Committee for the Classification of the Late Stages of ROP (1987). Согласно данной классификации, в течении РН выделяют три фазы: активную, регресс и рубцовую. При этом активная фаза РН, в свою очередь, подразделяется по стадиям, локализации и протяженности патологического процесса [159, 160].

В первой стадии активной фазы РН на границе аваскулярной и васкуляризированной зон сетчатки появляется демаркационная линия, расположенная в плоскости сетчатки. Во второй стадии над плоскостью сетчатки определяется проминирующий демаркационный вал, представляющий собой, по данным гистологических исследований, гиперплазию веретенообразных клеток с пролиферацией клеток эндотелия. На этих двух стадиях в 73-80% случаев возможен самопроизвольный регресс РН, при этом остаточные изменения на глазном дне могут отсутствовать или быть минимальными. Третья стадия заключается в появлении в области демаркационного вала экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации. В случае ее распространения на пяти последовательных или восьми суммарных часовых меридианах, выделяют, так называемую, пороговую стадию заболевания, после чего процесс становится практически необратимым. В четвертой стадии определяется частичная отслойка сетчатки экссудативно-тракционного характера, по характеру которой эту стадию уточняют. Так, если имеется отслойка, не доходящая до макулярной зоны, т.е. экстрафовеальная частичная отслойка, то это IVa стадия, а если отслойка диагностируется в макуле, то это IVб стадия. При пятой стадии РН определяется полная отслойка сетчатки, имеющая по мнению Greven С.,

Tasman W. (1990), как правило, воронкообразную форму [143].

Кроме того, в течении РН возможно наличие дополнительных признаков, свидетельствующих о более серьезном характере заболевания. Они обозначаются как «плюс-болезнь» и пре-«плюс»-болезнь. Для обозначения признака «плюс»-болезни к описанным стадиям добавляется знак «+». «Плюс-болезнь» выражается в резком расширении извитости сосудов заднего полюса глаза, выраженном кровенаполнении сосудов радужки, ригидности зрачка и помутнении стекловидного тела, а пре-«плюс»-болезнь считается промежуточной стадией расширения и извитости сосудов, предшествующая непосредственному развитию «плюс»-болезни. Наличие пре-«плюс»-болезни может отмечаться вне зависимости от стадии РН [69, 100, 101, 106].

По локализации патологического процесса в активной фазе РН выделяют три зоны. Они расположены не вокруг макулы, как на стандартных изображениях сетчатки, а концентрично диску зрительного нерва (ДЗН), так как васкуляризация распространяется к зубчатой линии от ДЗН [111, 159, 160].

Первая зона – это окружность с радиусом, равным удвоенному расстоянию от центра ДЗН до центра макулы. Вторая зона распространяется от края первой зоны до переднего края назальной области сетчатки (в правом глазу на 3 часах, в левом – на 9 часах). Третьей зоной является оставшаяся область сетчатки, расположенная кпереди от второй зоны и имеющая серповидную форму. Условно вторая и третья зоны взаимно исключают друг друга. Так, ряд авторов считают, что если васкуляризация затрагивает назальную область на 2 часах к зубчатой линии, то заболевание локализуется в зоне 2 [209].

Протяженность РН на глазном дне оценивается по секторам, представленным часовыми меридианами с 1-го по 12-й (12-часовой сектор распространяется от 12 часов до 1 часа).

По мере накопления опыта по проблеме РН, для более полной

клинической картины РН стал использоваться термин «преретинопатия», т.е. 0 стадии РН, предложенный Фоминой Н.В. в 1999 году [63]. Позднее в существующую классификацию зарубежными офтальмологами: Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) была введена дополнительная форма РН – задняя агрессивная РН (AP-ROP) [111]. Первоначально она обозначалась как «РН 2 типа» или молниеносная (rush) болезнь, но в классификации не имела специального обозначения. Это редкая, быстро прогрессирующая и наиболее опасная форма РН, возникающая у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Для нее характерна задняя локализация процесса, как правило, в зоне 1, резкое расширение и извитость сосудов во всех четырех квадрантах, наличие шунтов по всей области сетчатки и быстрое развитие экстраретинальной пролиферации без характерного перехода от I к III стадии РН. Многие исследователи указывают, что при отсутствии лечения задняя агрессивная РН обычно переходит в терминальную V стадию болезни [168, 239].

Следующая за активной фазой РН – фаза регресса – проявляется в виде продвижения васкуляризации к периферии. Признаки регресса, в первую очередь, наблюдаются в области соединения васкуляризированной и аваскулярной сетчатки.

На смену фазе регресса приходит рубцовая фаза РН, для которой характерен целый ряд клинических признаков и изменений в сосудах задней и периферической частей сетчатки. Так, еще в 1979 году Hittner H., Rhodes L., McPerson M. описывали клинические признаки, проявляющиеся в наличии передних и задних синехий, мелкой передней камеры, помутнения роговицы, вторичной глаукомы, осложненной катаракты [152]. Изменения в заднем полюсе глаза представляют собой тракционную деформацию ДЗН, смещение макулы, образование складок сетчатки и субретинальных мембран, тракционно-регатогенную отслойку сетчатки, а периферические – патологическую пигментацию, истончение, решетчатую дегенерацию

сетчатки, разрывы и отслойку сетчатки, образование телеангиоэктазий и аркад сосудов. При этом Robinson R., O'Keefe M. (1993), Zilis J., deJuan T., Machemer R. (1990) отмечали – чем тяжелее стадия заболевания в активной фазе, тем больше вероятность развития серьезных остаточных изменений в ее рубцовой фазе [222, 274]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на полноту признаков, представленных в международной классификации активных стадий РН, она все же не отражает в полном объеме особенности течения заболевания внутри каждой стадии активной РН, что может затруднять выбор оптимальной тактики ведения и лечения пациентов и требует дальнейшего изучения с большей детализацией данного вопроса.

1.3. Скрининг ретинопатии недоношенных

На сегодняшний день абсолютно очевидна значимость ранней диагностики РН, необходимой для выполнения лечебных мероприятий с целью как можно более ранней реабилитации недоношенных новорожденных. В этих случаях несомненно единственным способом является активный скрининг детей на РН. В тоже время существующие скрининговые программы по РН, как правило, требуют высокой квалификации врача и отличаются дороговизной и трудоемкостью [98, 147, 154].

По мнению многих авторов, существует реальная необходимость регулярного пересмотра критериев скрининга и адаптации скрининговых программ для различных стран, учитывая различия в эпидемиологии РН и уровне неонатальной помощи [98, 105, 208, 237].

Следует уточнить, что до сих пор в мире нет единой точки зрения по критериям отбора новорожденных для скрининга, срокам начала осмотров, используемому инструментарию и аппаратуре.

Так, одни исследователи рекомендуют проводить первый осмотр в возрасте 7-9 или 4-6 недель после рождения [88, 94, 96, 124, 138, 222, 259].

Специалисты American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology (2001) предлагают осматривать новорожденных из группы риска в динамике с использованием непрямого бинокулярного офтальмоскопа (НБО) до тех пор, пока требуется лечение либо, напротив, исчезает риск развития III пороговой стадии РН [73].

Другие считают, что критериями отбора в группу риска для скрининга должны быть не только масса тела при рождении, но и гестационный возраст ребенка, при этом в разных странах мира до сих пор нет единых показаний к выбору этих параметров. Так, в Швеции – это срок гестации <32 недель и/или масса тела при рождении <1500 г; в Дании – <32 недель и/или масса тела <1750 г; в Великобритании – <31 недели и/или масса тела <1500 г; в США – <28 недель и масса тела <1500 г; в Канаде – <30 недель и/или масса тела при рождении <1200 г; в Новой Зеландии – <31 недели и масса тела <1250 г [129]. Группа исследователей из Нидерландов Vinenbaum G., Ying G., Quinn G. (2012), Vinenbaum G. (2013) уверена, что среди факторов риска развития РН необходимо также учитывать наличие в анамнезе недоношенных младенцев искусственной вентиляции легких, сепсиса, некротизирующего энтероколита, а также применение в постнатальном периоде глюкокортикоидов и кардиотонических средств [92, 93].

До сих пор не разработана четкая система раннего скрининга, основанная на использовании в прогнозировании течения болезни высокоинформативных цифровых технологий, позволяющих регистрировать зависимость состояния сетчатки и ее сосудов от степени тяжести РН [43, 98, 106, 154, 164].

1.4. Цифровые методы в мониторинге ретинопатии недоношенных

В ранней диагностике РН важнейшим диагностическим критерием оценки течения активных стадий заболевания является состояние сосудов

сетчатки новорожденных младенцев [43, 48, 49, 60, 101].

Необходимость проведения ранней диагностики РН с обязательным динамическим наблюдением за выраженностью изменений диаметра и извитости сосудов как индикаторов риска развития тяжелых стадий заболевания и разработка скрининговых программ, требующие высокого уровня экспертизы, качественной визуализации и правильной интерпретации изменений сетчатки у недоношенных детей, стимулировали процесс создания видеосистем, отвечающих поставленным целям [240, 249].

Среди них, в первую очередь, следует выделить широкопольную ретинальную цифровую педиатрическую видеосистему «RetCam-120» («Massie Research Laboratories Inc.», США), позволяющую за считанные секунды проводить цифровую ретиноскопию с получением панорамного изображения сетчатки и регистрацией в динамике всех стадий и клинических проявлений РН. Благодаря «RetCam-120» появилась реальная возможность обследования большого числа детей малым количеством специалистов, включающим не только офтальмологов, но и неонатологов, а также проведения телемедицинского дистанционного анализа течения заболевания. Система снабжена сменными оптическими контактными линзами-насадками, имеющими разные углы обзора (130, 120, 80 и 30 градусов). Следует отметить, что линза с углом обзора 130 градусов разработана специально для обследования недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. Для нее характерны меньший размер и увеличенная площадь контакта с роговицей младенца, что позволяет детально осматривать аваскулярные зоны сетчатки и ее крайнюю периферию, включая зубчатую линию [124, 147].

К настоящему времени за рубежом разработаны разные варианты программного обеспечения для оценки глазного дна при РН, основанные на определении числового индекса коэффициента извитости и диаметра сосудов сетчатки [106, 164, 176, 226, 249, 263].

Так, программа «RISA» (Retinal Image multi Scale Analysis) (Великобритания) позволяет в автоматическом режиме определять

коэффициент извитости ретинальных сосудов и диаметр вен сетчатки в пределах окружности радиусом в 600 мкм с центром в ДЗН и, кроме того, используется для дифференцировки морфометрических признаков «плюс»-болезни на основе двухмерной цифровой фотографии глазного дна [106, 107, 121].

Американскими исследователями Johnston S.C., Wallace D.K., Freedman S.F. с соавт. (2009) было разработано программное обеспечение «Vessel Measurement V5.8» (США), которое позволяет определять величину диаметра вен сетчатки в центральной зоне глазного дна на основе его двухмерного изображения, полученного при помощи ретинальной камеры RetCam [166]. Программный пакет «VesselMap» (Германия), разработанный Johnson K.S., Mills M.D., Karp K.A. et al. (2007), применяется для количественного определения диаметра артерий и вен сетчатки центральной зоны глазного дна на основе двухмерного цифрового изображения сетчатки [164, 165].

Программное обеспечение «CAIAR» (Computer-Aided Image Analysis of the Retina), разработанное исследователями из Великобритании Wilson M.C., Cocker K.D., Moseley M.J. с соавт. (2008), используют для дифференцировки «плюс»-болезни на основе увеличенного цифрового изображения центральной зоны глазного дна, выполненного цифровой видеосистемой RetCam [267]. При помощи «ROPtool» (США) возможно определение степени извитости центральных сосудов сетчатки на основе высококачественного контрастного цифрового изображения центральной зоны глазного дна недоношенного ребенка с РН. Данное программное обеспечение применяется для диагностики задней агрессивной РН [69, 100, 166, 171, 263, 264].

Вышеперечисленные программы нашли широкое применение для осуществления автоматического анализа изображений глазного дна при скрининге большого количества недоношенных детей. Однако они использовались, как правило, для диагностики таких стадий РН, на которых невозможен самопроизвольный регресс заболевания, и не позволяли получить полную трехмерную картину глазного дна недоношенного ребенка.

1.5. Электрофизиологические исследования и оптическая когерентная томография в диагностике ретинопатии недоношенных

Согласно данным литературы, электрофизиологические исследования играют немаловажную роль в оценке состояния зрительного анализатора у новорожденных, в том числе недоношенных младенцев [94, 116, 143, 148, 189, 192, 268].

Для проведения электроретинографии (ЭРГ) у недоношенных новорожденных на сроках гестации менее 31 недели ряд исследователей рекомендуют использовать роговичный биполярный зеркальный электродоправу, обладающий стабильной электрической конфигурацией и способностью регистрировать самые высокие амплитуды волн ЭРГ. Другие авторы предлагают применять в ходе ЭРГ у недоношенных детей серебряные нити-электроды [86, 112, 144, 182, 188].

Использованию ЭРГ в активный период РН, начиная со стадии преретинопатии, в современной литературе посвящены единичные работы отечественных авторов Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. (2005).

Зарубежными авторами Brobeck V.H. (1947), Ells A.L., Gole G.A., Lloyd Hildebrand P. с соавт. (2013) обнаружено, что основным местом поражения сетчатки при РН является слой фоторецепторов, при этом в регрессивной стадии РН конфигурация волн в фотопических и скотопических состояниях меняется в сторону роста амплитуды волн. Помимо анатомической и функциональной незрелости фоторецепторов сетчатки недоношенных младенцев с РН, авторы указывают и на их особую восприимчивость к повреждению, отмечая необходимость точного проведения к ним света для получения объективных данных ЭРГ [99, 101, 125, 200]. Для выполнения ЭРГ у недоношенных младенцев с экстремально низкой массой тела от 600 до 1300 г была разработана модифицированная контактная линза-электрод (infant monkey bipolar contact lens electrodes, Hansen Laboratories),

позволяющая безопасно регистрировать функции сетчатки в динамике у маловесных незрелых младенцев [136, 137, 189, 255].

Учитывая, что РН сопутствуют поражения центральной нервной системы, описанные многими офтальмологами Мошетова Л.К., Мосин И.М., Мишустин В.В. и др. (2000), большое значение в этих случаях приобретает регистрация зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП). Этот метод, представляя собой суммарную биоэлектрическую реакцию проекционной области коры головного мозга на раздражение, возникающее первоначально в фоторецепторном слое сетчатки, отражает функциональное состояние всего зрительного пути и зрительных корковых центров. ЗВП регистрируется на паттерн-стимул или вспышку в виде последовательности компонентов, основным из которых уже в первые дни жизни ребенка является P100. На 22-23-й неделе гестации ЗВП у недоношенных новорожденных имеет вид негативной волны с латентностью около 300 мс, а с 30-34-й недели перед волной появляется позитивный компонент с латентностью около 200 мс. Установлено, что спустя некоторое время после рождения ЗВП недоношенных детей становятся более зрелыми, чем у их доношенных сверстников. С точки зрения исследователей, регистрация ЗВП при РН наиболее значима в пролиферативной форме заболевания, когда происходит значительное снижение зрительных функций, а также после оперативного вмешательства по поводу отслойки сетчатки для определения функционального прогноза хирургии [23, 36, 67, 97, 191, 196].

В литературе имеются данные электрофизиологического исследования зрительного пути, выполненные с помощью топографического картирования и трехмерной локализации дипольных источников ЗВП головного мозга у детей с рубцовыми стадиями РН. Авторами Cherry T.A., Lambert S.R., Capone A.J. (1995) доказано, что при I-II стадиях заболевания сохраняется доминирующая активность первичных зрительных корковых центров, что свидетельствует об отсутствии грубых изменений в центральной области сетчатки и высших отделах зрительной системы [104].

В последние годы в диагностике различных патологических изменений сетчатки и ДЗН активно используется оптическая когерентная томография (ОКТ), обеспечивающая морфологическую и количественную оценку изменений сетчатки и зрительного нерва за счет их послойного изображения. Следует уточнить, что в доступной литературе имеются лишь единичные сообщения авторов Сомова Е.Е., Воронцовой Т.Н., Рудник А.Ю. (2005) об использовании ОКТ в начальных стадиях рубцовой фазы РН. Согласно опубликованным данным динамического наблюдения исследователей Baker P.S. и Tasman W. (2010), сначала наблюдается сглаженность макулярной зоны и относительная сохранность внутренних слоев сетчатки, а затем – появление умеренных атрофических изменений хориокапилляров и пигментного эпителия, а также деструктивно-фиброзных изменений внутренних слоев сетчатки. Однако, учитывая высокую информативность ОКТ, авторы отмечают возможность продолжения исследований в этой области для выявления особенностей структур заднего полюса глаза на ранних стадиях активной фазы РН [37, 86, 190].

1.6. Крио- и лазерная коагуляция в лечении активной ретинопатии недоношенных

1.6.1. Криокоагуляция в лечении активной ретинопатии недоношенных

Долгое время практически единственным и общепризнанным методом лечения РН являлась транссклеральная криокоагуляция аваскулярной зоны сетчатки, блокирование которой в ходе вмешательства препятствует выработке вазопротрофических факторов и, соответственно, развитию и прогрессированию экстраретинальной пролиферации [19, 26, 27, 62, 65, 81, 115, 120, 130, 133, 175, 194, 199, 200, 210, 232, 235, 250].

Для криокоагуляции использовались криоустановки с педиатрическими наконечниками, диаметром 1 мм и ретинальными наконечниками, диаметром

2-3 мм. Криовоздействие осуществлялось в зонах проекции аваскулярных зон сетчатки между наружными прямыми мышцами. Криокоагуляты, число которых зависит от диаметра наконечника, а также от площади аваскулярных зон сетчатки, как правило, варьировало от 8 до 30. Их наносили в шахматном порядке на расстоянии 2 мм от лимба и далее к заднему полюсу глаза под контролем офтальмоскопа. Время экспозиции, составлявшее, как правило, 3-6 с, подбирали индивидуально до появления участка побледнения на сетчатке при офтальмоскопическом контроле.

По данным литературы, наиболее обоснованным считалось проведение двухэтапной транссклеральной криокоагуляции на ранних стадиях заболевания. Эффективность вмешательства в этих случаях составляла, по данным разных авторов, 51-87%. Показаниями к лечению II стадии активной РН являлось наличие кровоизлияний и/или расширение магистральных сосудов сетчатки, а также рубцов радужки. Неблагоприятный исход воздействия выявлен в 30% случаев. В отдаленном периоде наблюдения (через 10-15 лет) складки сетчатки в макулярной зоне обнаружены в 4,5% случаев, низкие зрительные функции диагностированы в 44,7% случаев [137, 158, 185, 200, 244].

Криокоагуляция считалась экономически недорогой методикой, отличающейся технической простотой. К ее существенным недостаткам, в первую очередь, относились невозможность дозирования воздействия и сложности доступа в случае локализации патологического процесса в 1-й и задней части 2-й зоны глазного дна. Кроме того, после вмешательства нередко диагностировалось сочетание системных осложнений, например, брадикардии и цианоза с такими местными осложнениями, как хемоз, повреждение конъюнктивы и наружных мышц глаза, кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, а также окклюзия ретинальных артерий [90].

Альтернативой транссклеральной криокоагуляции стала транссклеральная лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) с использованием диодного лазера с длиной волны 810-814 нм. Оптимальные параметры

лазерного излучения подбираются индивидуально. В среднем мощность лазерного импульса составляет 400-800 Вт, экспозиция 0,1-0,3 сек, число коагулятов около 50 [7, 205, 211].

При этом оба транссклеральных вмешательства обладают практически идентичными показаниями, принципами проведения и послеоперационными осложнениями, как общего характера, так и со стороны глаз. К соматическим осложнениям следует отнести апноэ, тахикардию, брадикардию, цианоз и др., к осложнениям со стороны глаз: отек, хемоз и мацерацию конъюнктивы, геморрагии в наружные и внутренние оболочки, образование преретинальных мембран, пролиферацию в зоне ДЗН, макулы и редко на периферии сетчатки, иридоциклиты, повышение внутриглазного давления. Помимо этого в случаях «грубого» проведения ЛКС без четкого соблюдения правил ее выполнения и адекватной медикаментозной подготовки, возможны повреждения глазных мышц и окклюзия центральной артерии сетчатки [130, 175, 194, 199].

Достоинства транссклеральных методик заключаются в малой продолжительности вмешательства, что сокращает время пребывания ребенка под общим наркозом, возможности проводить ЛКС при непрозрачных средах и ригидном зрачке, доступности для ЛКС периферических аваскулярных зон сетчатки, портативности и транспортабельности аппаратуры (особенно диодного лазера), что позволяет осуществлять процедуру непосредственно в отделениях выхаживания недоношенных. К недостаткам следует отнести трудность дозирования крио- и лазерного воздействий, недоступность для выполнения вмешательств центрально расположенных аваскулярных зон сетчатки, а также риск развития серьезных осложнений [74, 80, 205, 211].

В настоящее время показания к проведению криотерапии при РН практически отсутствуют в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику менее инвазивных лазерных методов лечения: трансконъюнктивальной и не прямой транспупиллярной диодной ЛКС,

эффективность которых, по мнению разных авторов, достигает 69-94% [78, 134, 173, 202, 241, 245, 266].

1.6.2. Лазеркоагуляция в лечении активной ретинопатии недоношенных

Многочисленные работы по оценке результатов ЛКС свидетельствуют о неоспоримых преимуществах лазерной коагуляции, ввиду меньшей травматизации тканей глаза и достижения лучших структурных и функциональных исходов лечения [71, 80, 114, 131, 163, 181, 201, 270].

Так, результаты наблюдений Hindle N.W. (1990) за послеоперационным течением ЛКС и/или криокоагуляции аваскулярной сетчатки и/или демаркационного вала при III пороговой и IVa стадиях активной РН свидетельствуют, что регресс заболевания после ЛКС достигнут в 92,1% случаев, в то время как криокоагуляция в проекции демаркационного вала сопряжена с высоким риском дегенеративных изменений в рубцовых стадиях [150].

Данные рандомизированного исследования пациентов с двусторонней пороговой стадией РН, проводимого Connolly B.P., McNamara J.A., Sharma S. с соавт. (1998), в ходе которого на одном глазу выполняли криокоагуляцию, а на парном – транспупиллярную диодную ЛКС, свидетельствуют о том, что за период наблюдения 4,3-7,6 лет эффективность лечения после ЛКС в 6,91 раз превысила таковую после криокоагуляции. При этом после ЛКС пороговой РН отмечаются более высокие зрительные функции [113].

Авторами Paysse E.A., Lindsey J.L., Coats D.K. с соавт. (1999), Steinmetz R.L., Brooks H.L. Jr. (2002) проводился сравнительный анализ структурных и функциональных результатов криокоагуляции и транспупиллярной диодной ЛКС при пороговой стадии РН. Он выявил эффективность криокоагуляции в 56,4%, ЛКС – в 87,5% [213, 245]. При этом формирование симптома «кометы» в отдаленном периоде наблюдения после криокоагуляции зарегистрировано в 7,2 раза чаще [74, 114, 201]. Также исследователями

Steinmetz R.L., Brooks H.L. Jr. (2002) было выявлено, что регресс заболевания с минимальным риском осложнений и благоприятным анатомическим результатом после выполнения диодной транспупиллярной ЛКС отмечен в 96% случаев [245].

В литературе имеется много публикаций, посвященных комбинированному лечению РН, включающему криокоагуляцию и ЛКС, сочетание которых, с точки зрения авторов, позволяет снизить количество осложнений криокоагуляции, ускорить проведение ЛКС и достичь регресса заболевания в значительном проценте случаев [75, 126, 178].

При комбинированном использовании трансконъюнктивальной ЛКС или криокоагуляции периферических отделов аваскулярной сетчатки с транспупиллярной лазерной коагуляцией ее центральных отделов Коголевой Л.В. (2001), Фоминой Н.В. (2005) отмечено повышение эффективности лечения наиболее тяжелых форм РН до 75% [18, 62]. При комбинации транспупиллярной диодной ЛКС в заднем полюсе глаза с криокоагуляцией в передних отделах сетчатки (зоны 2-3) авторами Eustis H.S., Mungan N.K., Ginsberg H.G. (2003) зафиксирован регресс заболевания с высокими зрительными функциями более 20/200 в 81,3% случаев [126].

По данным отечественных исследователей Асташевой И.Б., Сидоренко Е.И., Аксеновой И.И. (2005), после выполнения транспупиллярной ЛКС на диодном лазерном офтальмокоагуляторе с длиной волны 810 нм в случаях пороговой стадии РН регресс заболевания достигнут в 97,9%, при задней агрессивной РН – в 56,6% [4]. У авторов Autrata R., Senkova K., Holousova M. et. al. (2008) при комбинированном лечении (крио- и диодная ЛКС) пороговых стадий РН, а также при локализации патологического процесса в зоне 1, при средней продолжительности одного сеанса 31 минута, регресс заболевания зафиксирован в 87% случаев [75].

Наряду с определением эффективности методик лазерной коагуляции сетчатки в литературе активно обсуждаются вопросы, касающиеся ее оптимальной плотности. Для повышения эффективности лазерного лечения

была предложена методика сливной коагуляции с нанесением не менее 2000 коагулятов на аваскулярную сетчатку.

Так, ряд авторов Vanach M.J., Ferrone P.J., Trese M.T. (2000), выполняя диодную ЛКС аваскулярной зоны при локализации патологического процесса в зоне 1 и 2 при пороговых стадиях РН установили, что при проведении сливной ЛКС частота прогрессирования РН составила 3,6%, а при нанесении лазерных коагулятов на расстоянии 1-1,5 диаметра коагулята – 29%. Полученные результаты указывали на то, что сливная ЛКС приводит к регрессу РН в большем проценте случаев и уменьшает скорость прогрессирования заболевания при локализации процесса в зоне 2 [87]. Аналогичные данные были получены Axer-Siegel R., Snir M., Cotlear D. et al. (2000) при сливной ЛКС аваскулярной сетчатки при локализации РН в зоне 1 и задней части зоны 2, когда регресс заболевания был достигнут в 85,4% [78].

При выполнении сливной ЛКС в случаях пороговой стадии РН при среднем количестве коагулятов 1993 ± 912 прогрессирование заболевания до IV-V стадии отмечено в 44,8% случаев при локализации в зоне 1 и в 3,9% – в зоне 2 ($p=0,01$). В случае нанесения более 2000 коагулятов в зоне 2 было диагностировано выраженное прогрессирование РН. При этом исследователями Fallaha N., Lynn M.J., Aaberg T.M. Jr. et al. (2002) отмечено, что сливная ЛКС практически исключает необходимость проведения дополнительного лазерного лечения, однако может способствовать прогрессированию заболевания и увеличению экссудации в сетчатку из стекловидного тела [127].

Rezai K.A., Elliott D., Ferrone P.J. (2005) проводили сливную ЛКС аваскулярной сетчатки, используя в зоне 1, в среднем, 2534 ± 455 коагулятов (от 2100 до 3378), в зоне 2 – 1850 ± 487 коагулятов (от 1030 до 2689). В результате регресс РН в зоне 2 достигнут в 100% случаев, в зоне 1 – в 70%. Авторы пришли к выводу, что сливная ЛКС уменьшает скорость прогрессирования РН и уменьшает вероятность проведения дополнительных сеансов лазерной коагуляции [221].

В ходе анализа результатов транспуппилярной ЛКС при нанесении, в среднем, 3077 лазерных коагулятов при локализации РН в зоне 1 и 2072 коагулятов – в зоне 2, регресс заболевания достигнут в 90% случаев. В сравнении с данными тех же авторов, Hurley B.R., McNamara J.A., Fineman M.S. et al. (2006) доказали, что увеличение среднего количества лазерных коагулятов на 265% подтверждает эффективность сливной лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки [157].

Одним из проблемных моментов ЛКС при РН, обсуждаемых в литературе, является зона, в которой необходимо проводить лазеркоагуляцию сетчатки. Имеются отдельные работы, обосновывающие необходимость коагуляции не только аваскулярной сетчатки, но и отграничивающего ее демаркационного вала. Так, в ходе сравнительной оценки эффективности только ЛК аваскулярной сетчатки и ЛК аваскулярной сетчатки и демаркационного вала при пороговых стадиях РН оказалось, что в первом случае регресс заболевания достигнут в 94% случаев на $2,98 \pm 1,5$ неделе после вмешательства. Во втором случае регресс РН достигнут в 98% случаев на $3,12 \pm 1,1$ неделе после ЛКС. Полученные результаты позволили прийти к заключению, что лазерная коагуляция демаркационного вала и аваскулярной сетчатки является безопасной и эффективной методикой в лечении пороговых стадий РН. Однако в ходе исследования Uparkar M., Sen P., Rawal A. et al. (2011) не установили, имеет ли данная методика преимущества перед ЛК аваскулярной сетчатки при длительном наблюдении [256].

Ключевым аспектом в вопросе ЛКС при лечении РН являются сроки ее проведения. Так, ряд исследователей Fleming T.N., Runge P.E., Charles ST. (1992) указывают на необходимость проведения ЛКС на допороговых стадиях заболевания при наличии признаков «плюс»-болезни, когда имеется увеличение извитости и расширение магистральных сосудов. Это мнение подтверждается данными других авторов Peralta Calvo J., Abelairas Gómez J. (2001), свидетельствующими, что лечение РН на допороговых стадиях при локализации изменений в зоне 1 и наличии признаков «плюс»-болезни

приводит к наибольшему проценту регресса заболевания [132, 214, 216].

В этой связи следует отметить, что в 1999 году в США начались мультицентровые исследования (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study – ETROP) по лечению РН на ее ранних стадиях, а также в случаях высокого риска развития неблагоприятных исходов заболевания [142]. Согласно полученным результатам, коагуляцию сетчатки следует проводить при развитии 1 типа РН: а) 1-я зона, любая стадия РН с признаками «+» болезни; б) 1-я зона, III стадия РН с или без признаков «+» болезни; в) 2-я зона, II или III стадия РН с признаками «+» болезни. В случаях развития 2 типа РН (1-я зона, I или II стадия РН без «+» болезни или 2-я зона, III стадия РН без «+» болезни) рекомендуется продолжать наблюдение и приступать к лазерной коагуляции лишь при переходе заболевания в 1 тип.

В то же время, некоторые ученые считают неоправданным расширение показаний к раннему лечению РН, учитывая возможность ее самопроизвольного регресса [162, 260].

В литературе описан вариант двухэтапного лечения при прогрессировании РН из III пороговой стадии в IVa. При неэффективности коагуляции в аваскулярной зоне сетчатки офтальмологами DeJonge M.H., Ferrone P.J., Trese M.T. (2000), O'Keefe M., Burke J., Algawi K. et. al. (1995) выполнена дополнительная ЛКС перед демаркационным валом в пределах васкуляризированной сетчатки, в результате чего регресс заболевания достигнут в 60% случаев [118, 206]. При выполнении ЛКС на III пороговой стадии активной РН с использованием диодного лазерного офтальмокоагулятора через НБО при сроках наблюдения 3-23 месяца, в 92% случаев достигнут регресс после однократного сеанса ЛКС, в 4% случаев потребовалось выполнение второго сеанса ЛКС. Авторами Seiberth V., Linderkamp O., Vardarli I. et. al. (1996) установлено, что эффективность лечения на III пороговой стадии РН составляет 98% [229].

Исследователи Foroozan R., Connolly B.P., Tasman W.S. (2001) при сравнении диодной и аргоновой ЛКС при РН установили, что аргоновая ЛКС

не уступает по эффективности диодной ЛКС. В обоих случаях возможно достижение регресса в 91% случаев, хотя при локализации изменений в зоне 1 глазного дна, в сравнении с его локализацией в зоне 2, вероятность прогрессирования РН увеличивается в 3,3 раза, а появление симптома «кометы» – в 13,7 раз [134]. При этом после аргонлазерной коагуляции рядом авторов Benner J.D., Morse L.S., Nay A. et. al. (1993) обнаружены случаи помутнения хрусталика и повреждения *tunica vasculoza*, в то время как после диодной ЛКС – эти изменения отсутствовали [89]. Имеются сведения о выполнении ЛКС с применением лазерной установки с длиной волны 532 нм. Регресс заболевания в этом случае достигнут в 96,7% случаев. По мнению авторов метода Lira R.P., Calheiros A.V., Barbosa M.M. с соавт. (2008), ЛКС с длиной волны 532 нм является эффективной и безопасной альтернативой диодной ЛКС [183].

В последние годы широкое применение в лечении пороговой стадии РН получила методика прямой транспупиллярной контактной ЛКС, после которой регресс заболевания, по данным отечественных офтальмологов, отмечается в 94,5% случаев. К преимуществам методики ЛКС с использованием контактной роговичной линзы авторы относят оптимальную визуализацию патологической аваскулярной сетчатки в режиме реального времени, легкость доступа, точную постановку коагулятов, возможность адекватного дозирования мощности лазерного воздействия, а также обработки всей площади аваскулярной сетчатки, независимо от локализации патологического процесса, исключение повреждений склеры и конъюнктивы, практическое отсутствие пре- и интратретинальных геморрагий [2, 4, 64, 257, 258].

Исследования последних лет свидетельствуют о повышении результативности лечения РН при выполнении тотальной ЛКС в сочетании с интравитреальным введением препарата бевацизумаба, считающегося на сегодняшний день наиболее эффективным ингибитором эндотелиального фактора роста сосудов VEGF, особенно при наличии экстраретинальной

пролиферации [110, 128, 146, 172, 230, 252]. С нашей точки зрения, этот метод весьма перспективен. Однако в настоящее время действие бевацизумаба на ангиогенез сетчатки недоношенных младенцев изучено недостаточно. Кроме того, в России до сих пор не получено разрешения на его использование в детской офтальмологии.

Несмотря на большой опыт использования ЛКС при РН, продолжаются дискуссии и по показаниям к ее проведению. Так, разработанные CRYO-ROP группой показания, к которым, в первую очередь, отнесена III пороговая стадия РН, в настоящее время подвергаются пересмотру. С нашей точки зрения, решением этой проблемы является объективный мониторинг заболевания и поиск точных маркеров, выявление которых будет являться верным показанием к проведению лазеркоагуляции сетчатки.

Особого внимания заслуживает лечение задней агрессивной РН как наиболее злокачественной и стремительно развивающейся формы заболевания, однако по данному вопросу до сих пор нет единого мнения [19, 20, 41, 42, 44, 50, 56].

Так, ряд отечественных и зарубежных авторов считает показанием к лазерному лечению появление разграничительных элементов между васкуляризированной сетчаткой и аваскулярной зоной (преретинальной экссудации на концах сосудистых аркад, или демаркационной линии, или вала пролиферации) [3, 76-78, 247]. Другие указывают на нецелесообразность ЛКС при первых признаках экстраретинального роста, поскольку, несмотря на меньший процент дальнейшего прогрессирования заболевания при раннем выполнении вмешательства возрастает риск побочных эффектов, ведущих к поздним осложнениям: ишемизации тканей, усилению сосудистой реакции и реакции тканей на стресс-усиление перекисного окисления [4, 85, 87, 112, 118, 225]. Помимо этого, увеличивается риск развития общесоматических осложнений (апноэ, брадикардия и др.), требующих повторной интубации. Некоторыми исследователями Axer-Siegel R., Maharshak I., Snir M. et al. (2008), Suk K.K., Berrocal A.M., Murray T.G. et al. (2010) отмечается

необходимость более ранней ЛКС при отсутствии экстраретинальной пролиферации. По результатам исследований Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. (2005) и Peralta Calvo J., Abelairas Gómez J. (2001), основным критерием считается локализация патологического процесса в зоне 1 и наличие симптомов «плюс»-болезни. Частота благоприятных исходов после лазеркоагуляции в случаях задней агрессивной РН не превышает 45% [3, 15, 20, 76, 122, 214, 247].

В настоящее время среди отечественных офтальмологов (Ревта А.М., Ревта Н.В., Абросимова И.В (2013), Фомина Н.В. (2007)) в лечении задней агрессивной РН наиболее распространенной является методика тотальной ЛКС (комбинация транссклеральной и транспупиллярной коагуляции), проводимая при первых признаках экстраретинальной пролиферации. Коагуляты в этих случаях «сливные» и покрывают всю площадь аваскулярной сетчатки. Сначала, как правило, выполняется транссклеральная ЛКС, проводящаяся под местной анестезией и не требующая использования общего наркоза, что делает воздействие на сердечною и дыхательную системы минимальным. Однако основным недостатком данного вмешательства является трудность его дозирования и сложность проведения при локализации патологического процесса в зоне 1 глазного дна. Поэтому считается целесообразным через 1-2 недели после первичной процедуры выполнения дополнительной транспупиллярной ЛКС с использованием налобного офтальмоскопа [29, 61]. Транспупиллярный подход обеспечивает достаточный визуальный контроль операции в режиме реального времени, прицельную обработку аваскулярных зон сетчатки, легкость доступа при локализации процесса в зоне 1 глазного дна. Регресс заболевания после такого комбинированного лечения по данным Коротких С.А., Степановой Е.А., Кулаковой М.В. (2007) составляет около 60-72% [19].

В литературе имеются сообщения Bagdoniene R., Sirtautiene R. (2006) о более «агрессивном лечении» задней агрессивной РН, так называемой панретинальной ЛКС, включающей коагуляцию не только аваскулярной

сетчатки, но и ее васкуляризированной части между магистральными сосудами за исключением макулярной области [85]. Необходимо подчеркнуть, что в зарубежных источниках опубликованы данные, свидетельствующие о повышении результативности лечения задней агрессивной РН при выполнении субтотальной ЛКС в сочетании с интравитреальным введением препарата авастина, считающегося на сегодняшний день наиболее эффективным ингибитором эндотелиального фактора роста сосудов VEGF, особенно при наличии экстраретинальной пролиферации. Согласно представленным результатам, при использовании такого лечения во всех случаях отмечается регресс заболевания при отсутствии системных и офтальмологических осложнений [225, 230, 252].

Однако, несмотря на неплохие во многих случаях анатомические результаты хирургических вмешательств, функциональные результаты лечения, к сожалению, оставляют желать лучшего. При этом множество причин и факторов ведут к таким неудовлетворительным результатам, как недоразвитие фоторецепторов сетчатки и их повреждение в процессе течения самой ретинопатии и при проведении хирургического лечения; наличие тяжелой сопутствующей патологии ЦНС; частое повреждение проводящих зрительных путей и подкорковых центров; невозможность обеспечения адекватного развития зрительных функций в условиях афакии у маленького ребенка. В связи со всем вышесказанным, проблема прогнозирования зрительных функций при решении вопроса о хирургическом вмешательстве является одной из центральных, а поиски способов оценки состояния зрительного анализатора у недоношенных детей с РН и без нее чрезвычайно актуальны [104, 135, 151, 167].

Результаты исследований, посвященных лечению задней агрессивной РН, свидетельствуют об отсутствии единого подхода к решению данной проблемы. В первую очередь, это касается общепринятого метода лечения данной формы РН – лазерной коагуляции сетчатки, а именно, выбора ее оптимальной методики и сроков проведения с целью профилактики развития

необратимого процесса, учитывая молниеносность течения данной формы заболевания и его неблагоприятный прогноз. Поскольку в литературе сведения о показаниях и объеме ЛКС при РН разноречивы, актуальными являются поиск и разработка новых оптимальных технологий лазерного лечения активных стадий РН.

Тенденция к увеличению количества коагулятов и проведению сливной ЛКС влечет за собой большую продолжительность сеанса лазеркоагуляции и наркозного пособия недоношенному ребенку, а также отсутствие дозированной лазерного воздействия (высокая инвазивность, отсутствие точности постановки лазерных коагулятов, эффект гиперкоагуляции).

В этом отношении представляет интерес паттерновая сканирующая лазеркоагуляция сетчатки, внедренная в 2005 году в клиническую практику для лечения диабетической ретинопатии. Разработка фирмой «Оптимедика» (США) совместно с сотрудниками Стенфордского Университета в 2006 году сканирующего лазерного офтальмокоагулятора Паскаль явилась принципиально новым подходом к лазерной коагуляции сетчатки. Технология Паскаль основана на использовании полуавтоматизированного метода паттерновой генерации ультракоротких лазерных импульсов (длительностью 10-30 мс) с длиной волны 532 нм, которые поставляются в определенной последовательности, в соответствии с предварительно заданными «шаблонами» (паттернами), с высочайшей точностью и скоростью (до 56 коагулятов менее чем за 1 секунду), что позволяет значительно сократить продолжительность сеанса лазеркоагуляции [95, 223, 233, 261].

Основными отличиями системы Паскаль от традиционного лазерного коагулятора являются: высокая производительность, обеспечиваемая сканирующим режимом генерации импульсов, современные средства и системы контроля, эксплуатационная надежность и безопасность, прецизионность, инновационный дизайн и эргономичность [224, 243, 272].

Помимо высокой частоты следования импульсов, по мнению Jain A., Blumenkranz M. S., Paulus Y. с соавт. (2008), Paulus Y.M., Jain A., Nomoto H. с

соавт. (2011), важной отличительной особенностью системы Паскаль является их унифицированность (однотипность и прогнозируемость по степени воздействия), а также короткая экспозиция импульсов (20-30 мс), что обеспечивает максимальную дозированность и минимальное повреждение внутренних слоев сетчатки и слоя нервных волокон[161, 212].

Данная технология уже получила широкое распространение за рубежом. Более 450 офтальмологических центров в 35 странах оснащены лазерными установками системы Паскаль. Пролечено более 200 тысяч пациентов с сосудистой и дистрофической патологиями глаза. При этом основной сферой клинического применения сканирующей лазеркоагуляции рассматривается диабетическая ретинопатия, требующая, как правило, большого объема и многократных сеансов лазерного лечения при использовании стандартной технологии.

Применение инновационной технологии паттерновой лазерной коагуляции (Паскаль) в лечении активной фазы РН, несомненно, открывает новые перспективы в повышении эффективности лечения и улучшении анатомических и функциональных исходов заболевания.

В целом, рассматривая проблему лазерного лечения РН, следует отметить, что не определены объективные показания, оптимальные сроки, объем и технологии лазерной коагуляции сетчатки, способные значительно снизить риск дальнейшего прогрессирования патологического процесса или полностью его предотвратить при дозированном воздействии на сетчатку и максимальной безопасности для организма недоношенного младенца [133, 157, 216, 256], что требует проведения дальнейших исследований в данной области.

1.7. Витреоретинальная хирургия в лечении ретинопатии недоношенных

Несмотря на высокую эффективность ЛСК в лечении РН, достигающую 60-98%, прогрессирование заболевания после ее выполнения обнаруживается до 40% случаев, что обуславливает необходимость проведения витреальной хирургии для предотвращения неблагоприятных исходов и, в первую очередь, отслойки сетчатки [5, 6, 8, 82, 215].

Долгое время в случаях диагностики IV и V стадий РН (с наличием отслойки сетчатки) наиболее успешным считалось применение склерального пломбирования [143, 153, 204, 253, 254].

С 80-90-х годов прошлого столетия в хирургии РН наступила эра 2-портовой ленссберегающей витрэктомии, позволяющей добиться успешных анатомических и функциональных результатов на IVa стадии РН. Использование современного 3-портового доступа обеспечивает повышение эффективности лечения [91, 139, 148, 179, 180, 193, 197, 198, 227, 231].

Согласно имеющимся в литературе данным, витрэктомия обладает рядом преимуществ, способствующих быстрому угасанию сосудистой активности после ее проведения при прогрессировании РН в послеоперационном периоде лазерной коагуляции сетчатки.

Во-первых, это оперативное удаление каркаса стекловидного тела, уменьшающее тракционное усилие со стороны фиброваскулярной ткани и угнетающее рост новообразованных сосудов. Уменьшение витреальной тракции позволяет помпе ретинального пигментного эпителия абсорбировать субретинальную жидкость, достичь прилегания сетчатки и исключить стимул для неоваскуляризации.

В исследованиях Micelli Ferrari T., Furino C., Lorusso V. et al. (2007) *in vitro* и *in vivo* установлено, что тракции и растяжение сосудистой стенки приводят к изменениям в ретинальной сосудистой сети, что может ускорить неоваскуляризацию. Однако склеральное пломбирование, по мнению ряда

авторов, не влияет на заднюю агрессивную РН, которая характеризуется обширной быстро прогрессирующей ретинопатией и схожа с диабетической ретинопатией, требующей проведения полной панретинальной лазерной коагуляции и ранней витрэктомии для предотвращения быстрого прогрессирования тракционной отслойки сетчатки. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и другие ангиогенные факторы способствуют формированию неоваскуляризации при РН. Уровни витреального VEGF и стромального клеточного фактора 1-альфа увеличиваются на глазах с активной сосудистой IV стадией РН. Поэтому вторым существенным преимуществом витрэктомии при прогрессировании РН после ЛКС является оперативное вымывание ангиогенных факторов. В ходе витрэктомии Azuma N., Ishikawa K., Nama Y. et al. (2006), Nishina S., Yokoі T., Yokoі T. et al. (2009) указывают на удаление фиброваскулярной ткани и экстраклеточного матрикса, которые являются медиаторами ангиогенеза [82, 193, 203, 273].

Исходя из приведенных выше данных, с точки зрения многих современных исследователей, витрэктомию следует проводить при первых признаках прогрессирования РН после ЛКС и, в первую очередь, для предотвращения развития отслойки сетчатки. В пользу ранней витреальной хирургии свидетельствует и факт быстрого прогрессирования процесса до самых тяжелых стадий заболевания (IVб и V стадий РН), при которых витреальная хирургия, как правило, не приводит к удовлетворительным функциональным результатам [82, 83, 193, 203, 273].

Так, согласно имеющимся публикациям, благоприятные во многих случаях анатомические результаты проведенного хирургического вмешательства на поздних стадиях РН не позволяют достичь соответствующих функциональных результатов лечения в отдаленном послеоперационном периоде. По данным ряда авторов, у 20-25% детей отсутствует предметное зрение, а при исходных IVб и V стадиях РН количество детей с отсутствием предметного зрения достигает 80% и более.

Поэтому в последние годы отмечается устойчивая тенденция к проведению ранних витреальных вмешательств при IVa стадии РН и при ее задней агрессивной форме после неэффективной ЛКС [108, 109, 177, 203, 228, 229, 236, 243].

При этом, с точки зрения авторов, более благоприятные отдаленные результаты прослеживаются при выполнении после ЛКС ранней витрэктомии, в сравнении с хирургией отслойки сетчатки при IV-V стадиях РН [91, 102, 123, 220, 236].

Кроме того, ряд исследователей придерживаются мнения о целесообразности выполнения витреальной хирургии либо при наличии признаков прогрессирования заболевания после ЛКС, но без отслойки сетчатки, либо в случаях, когда развитие отслойки не сопровождается распространением фиброваскулярной ткани до базиса стекловидного тела [83, 193].

Следует отметить, что основной тенденцией в витреоретинальной хирургии РН является переход на малый калибр инструментов 25 G, что позволяет минимизировать хирургическую травму и провести более щадящее вмешательство до развития тяжелых форм отслойки сетчатки с вовлечением макулярной зоны и массивного разрастания фиброваскулярной ткани [83, 103, 177, 193].

В последнее время в зарубежной литературе появляются данные о перспективности применения интравитреальных инъекций бевацизумаба перед проведением витрэктомии при IV стадии РН [79, 248, 269]. В отечественной практике данная методика не применяется из-за отсутствия разрешения на этот препарат.

Однако, несмотря на развитие витреальной хирургии в лечении РН, следует отметить отсутствие дифференцированного подхода к ее проведению при прогрессировании заболевания после ЛКС в зависимости от стадии процесса и формы отслойки сетчатки (ОС). Кроме того, некоторые авторы указывают на то, что не определены оптимальные сроки выполнения

витреоретинальных вмешательств, а также объем хирургии при различных состояниях ОС и фиброваскулярной ткани [273]. Поэтому разработка дифференцированной технологии витреальной хирургии при прогрессировании РН после ЛКС сохраняет свою актуальность и социальную значимость.

1.8. Отдаленные результаты лечения ретинопатии недоношенных

В настоящее время, несмотря на значительный прогресс в мероприятиях реанимации и выхаживания преждевременно рожденных детей, в России по-прежнему отмечен неуклонный рост показателей их заболеваемости и инвалидности, вследствие патологии ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, органа слуха и зрения. Среди глазной патологии, приводящей к необратимым нарушениям зрения в дошкольном возрасте, одно из ведущих мест прочно занимает ретинопатия недоношенных [1, 5, 9, 13, 19, 23, 26, 31, 33, 37].

Распространенность слабовидения и необратимой слепоты вследствие развития тяжелых форм РН сильно варьирует и зависит не только от роста числа недоношенных младенцев с такими формами РН, но и от различий в методах реанимации и выхаживания, а также сроках и методах оказания офтальмологической помощи таким детям. Модернизация медицинского оборудования, а также внедрение новых технологий позволили изменить подходы в лечении РН. Оптимизация методов лечения, сроков и объемов ЛКС в сторону оптимальной визуализации, уменьшения времени лечения, минимизации травмы во время операции улучшает анатомические и функциональные исходы заболевания даже в тяжелых случаях [24, 29, 44, 83, 122].

В последнее время благодаря существенным успехам в диагностике и лечении активной фазы РН, особо актуальным становятся изучение и анализ не только анатомических, но и функциональных результатов и исходов

лечения в дошкольном и школьном возрасте у детей с РН [13, 16, 30, 35-37, 70, 86].

Проведены многочисленные исследования преждевременно рожденных детей в различные сроки наблюдения после самопроизвольного регресса РН, а также после криокоагуляции, транссклеральной и транспупиллярной ЛКС в лечении активной фазы РН. Офтальмологами отмечена нестабильность рефракции в первые годы жизни, диагностирование миопии слабой степени, которая в последующие годы регрессирует. Выявлено преимущественно формирование миопической рефракции в случае индуцированного регресса РН за счет сферофакии и высокой преломляющей силы роговицы, характерных для недоношенных детей. Близорукость регистрируется в 50-77% случаев, высокая степень миопии – в 20-30%. Тем не менее, по мнению Autrata R., Senkova K., Holousova M. с соавт. (2008), Yang C.S., Wang A.G., Sung C.S. с соавт. (2010), более значительным фактором, влияющим на развитие сниженных зрительных функций, является анизометропия (до 47% случаев) [9, 22, 75, 102, 155, 217, 271].

Рудницкая Я.Л., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. (2013) полагают, что немаловажную роль в формировании зрительных функций у недоношенных детей, пролеченных по поводу РН, играет своевременная коррекция аномалий рефракции методом контактной коррекции [30].

Согласно результатам исследований остроты зрения у недоношенных детей в возрасте 6 лет, проведение ЛКС в ранние сроки развития РН положительно влияет на повышение остроты зрения в связи с благоприятным анатомическим исходом заболевания. Для оценки авторы использовали не только данные цифровой ретиноскопии, но и ОКТ, показавшие различные изменения центральной зоны сетчатки: сглаженность фовеа, отсутствие фовеолярной депрессии, утолщение сетчатки в макуле, пре- и интратретинальный фиброз в макулярной области, а также локальный ретиношизис на периферии сетчатки. Был проведен анализ связи анатомических изменений фовеа с развитием зрительных функций. По

мнению авторов, они существенно не влияли на формирование зрительных функций, и острота зрения у таких детей была высокой [16, 29, 86, 142]. В ряде исследований Akerblom H., Larsson E., Eriksson U. с соавт. (2011) было отмечено, что толщина сетчатки в фовеа в отдаленные сроки наблюдения в большей степени зависит от срока гестации ребенка и от степени его недоношенности, нежели от наличия РН [70].

Результаты исследования Quinn G.E., Dobson V., Hardy R.J. с соавт. (2011) полей зрения у недоношенных детей после проведения ранней ЛКС свидетельствовали об их незначительном сужении с выпадением периферических участков, что не оказывало существенного влияния на формирование зрительных функций [218].

По мнению исследователей, сниженные зрительные функции у преждевременно рожденных детей, пролеченных по поводу активных стадий РН, зачастую обусловлены остаточными изменениями сетчатки в рубцовый период заболевания, наличием сопутствующей глазной патологии (аномалиями рефракции, страбизмом, анизометропией, нистагмом, частичной атрофией и гипоплазией зрительных нервов), а также перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксически-ишемического и геморрагического генеза [13, 14, 33, 35, 76, 271].

Таким образом, анализ литературных данных показал отсутствие единых объективных критериев прогрессирования активных стадий РН, подходов к технологиям лазерного лечения и витреоретинальной хирургии, а также к оценке их эффективности. Существующие методы лазеркоагуляции сетчатки у недоношенных младенцев требуют оптимизации по продолжительности и интенсивности лазерного воздействия, поиска более щадящих и безопасных методов в связи с тенденцией к проведению сливной коагуляции аваскулярной сетчатки. Совершенствование техники витреоретинальной хирургии, на наш взгляд, должно быть направлено на улучшение интраоперационной визуализации, учитывая анатомические особенности глаза недоношенного ребенка и достижение быстрого перехода

заболевания из активной стадии в рубцовую с полным анатомическим прилеганием сетчатки, что является залогом формирования высоких зрительных функций.

Все это свидетельствует о целесообразности поиска новой концепции организации высокотехнологичной офтальмологической помощи недоношенным детям с активными стадиями РН, включающей высокоточную диагностику с определением объективных критериев прогрессирования и регресса заболевания, основанных на морфометрическом анализе сетчатки и ее сосудов, а также дифференцированный подход к лечению РН с внедрением новых лазерных технологий в зависимости от тяжести течения процесса и степени сосудистой активности, и методик ранней витреальной хирургии при прогрессировании заболевания после лазеркоагуляции сетчатки, с целью оптимизации и повышения эффективности лечения РН.

Решению указанных проблем посвящены исследования, результаты которых изложены в последующих главах настоящей диссертации.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Клинические исследования базируются на результатах обследования 2519 недоношенных новорожденных (4952 глаза) из разных регионов Российской Федерации за период 2009-2013 гг. Из них:

- 1828 недоношенных новорожденных (3656 глаз) из Калужской области с высоким риском развития активной РН при сроке гестации 25-35 недель и массе тела при рождении 680-2500 грамм;

- 691 недоношенный ребенок (1296 глаз) с уже поставленным диагнозом активной РН в различных стадиях заболевания, обратившихся за медицинской помощью в Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» из других областей Российской Федерации (Брянской, Орловской, Тульской, Смоленской, Пензенской и др.).

Офтальмологическое обследование 1828 недоношенных новорожденных (3656 глаз) из Калужской области включало два этапа.

Первый этап проводился в скрининговом режиме в отделении выхаживания недоношенных ГБУЗ Калужской области «Детская городская больница», где не менее 4-7 недель после рождения находились переведенные из родильных домов недоношенные младенцы. Для выявления РН использовали непрямую бинокулярную офтальмоскопию и цифровую ретиноскопию с цифровой морфометрией сетчатки (рис. 1).

Сроки первичного осмотра определялись соматическим состоянием новорожденных. Так, на 3-й неделе жизни были осмотрены 1002 новорожденных (54,8%) из группы риска развития РН, на 4-й неделе – 434 ребенка (23,7%).



Рис. 1. Проведение непрямой бинокулярной офтальмоскопии в отделении выхаживания недоношенных

Последующие поздние сроки первичного осмотра младенцев, начиная с 5-й недели, были связаны с их исходно тяжелым соматическим состоянием: на 5-й неделе – 226 детей (12,5%), на 6-й неделе – 123 младенца (6,7%) и на 7-й неделе – 43 ребенка (2,3%).

В ходе первичного осмотра 1828 недоношенных новорожденных (3656 глаз) из Калужской области с высоким риском развития РН в 39,9% случаев, у 753 младенцев (1459 глаз), были выявлены различные стадии развития РН.

В настоящем исследовании эти новорожденные составили **первую группу** наблюдения.

По срокам гестации недоношенные новорожденные 1-й группы распределялись следующим образом: 26-28 недель – 86 новорожденных (11,42%), 29-30 недель – 250 новорожденных (33,20%), 31-33 недели – 364 новорожденных (48,34%), 34-35 недель – 53 новорожденных (7,04%). Данные представлены в таблице 1.

Распределение новорожденных с РН из 1-й группы по срокам гестации

Сроки гестации (недели)	Число новорожденных с РН	%
26-28	86	11,42
29-30	250	33,20
31-33	364	48,34
34-35	53	7,04
Всего	753	100

Согласно принятой в России классификации [39], недоношенность 1-й степени (масса тела при рождении более 2000 г) отмечалась в 10 случаях (1,3%), 2-й степени (масса тела 1501-2000 г) – в 223 случаях (29,6%), 3-й степени (масса тела 1001-1500 г) – в 475 случаях (63,1%), 4-й степени (масса тела менее 1000 г) – в 45 случаях (6%). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение новорожденных с РН из 1-й группы по степени недоношенности

Степень недоношенности	Масса тела при рождении в граммах	Число новорожденных с РН	%
1 степень	> 2000	10	1,3
2 степень	1501-2000	223	29,6
3 степень	1001-1500	475	63,1
4 степень	< 1000	45	6
Всего		753	100

В ходе сбора анамнеза у матерей выяснилось, что до преждевременного рождения младенцев у 548 женщин (73%) обнаруживалась различная патология беременности: угроза прерывания беременности, анемия, инфекционные заболевания, отслойка плаценты, гестоз. В 68,4% случаев (515 младенцев) роды прошли самостоятельно через

естественные родовые пути, в 31,6% (238 младенцев) роды проводились посредством кесарева сечения.

У большинства недоношенных новорожденных отмечалась высокая частота сочетания РН с тяжелыми соматическими и неврологическими отклонениями. Так, в 52% случаев диагностировалась асфиксия, в 90% – гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, в 58% – внутрижелудочковые кровоизлияния, в 40% – патология бронхо-легочной системы, в 54% – внутриутробная инфекция, в 31% – перивентрикулярная лейкомаляция, в 11% – пороки развития сердечно-сосудистой системы. Искусственная вентиляция легких в течение 3-28 суток после рождения использовалась у 146 новорожденных (21%).

После выписки из отделения выхаживания недоношенных ГБУЗ Калужской области «Детская городская больница», новорожденным 1-й группы проводился **второй этап** комплексного диагностического обследования непосредственно в Калужском филиале ФБГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» (прямая и непрямая бинокулярная офтальмоскопия, биомикроскопия, цифровая ретиноскопия с цифровой морфометрией сетчатки). Каждого ребенка осматривали от 2 до 7 раз (в среднем $3,8 \pm 0,9$). Частота осмотров зависела от выявленных признаков РН. В случае преретинопатии, I и II стадий РН осмотры проводили 1 раз в 7 дней, при III стадии и задней агрессивной РН – 1 раз в 3-6 дней.

Вторую группу наблюдения составил 691 новорожденный (1296 глаз) из других регионов РФ, обратившихся за медицинской помощью с уже поставленным диагнозом активной РН в различных стадиях заболевания. Частота осмотров пациентов зависела от стадии РН и была аналогичной таковой в 1-й группе наблюдения.

Во время осмотров новорожденных 1-й и 2-й групп выявлялось различное течение заболевания (стабилизация, регресс или прогрессирование патологического процесса), оценка которого была необходима для определения дальнейшей тактики ведения.

В результате диагностического мониторинга в 1-й группе новорожденных лазерное лечение РН, вследствие прогрессирования заболевания, потребовалось на 276 глазах (18,9%), во 2-й группе – на 882 глазах (68,0%). В остальных случаях были отмечены регресс или стабилизация РН: в 1-й группе в 81,1%, во 2-й группе – в 32% случаев. При прогрессировании РН после лазерного лечения ранняя витреальная хирургия выполнена на 102 глазах. Срок наблюдения после проведенного лазерного/хирургического лечения составил 1-4 года. В эти сроки всем детям проводилось дополнительное диагностическое обследование, включающее визометрию, кераторефрактометрию, биомикроскопию, биометрию, тонометрию, электроретинографию, оптическую когерентную томографию.

Распределение клинического материала по группам в зависимости от видов и сроков проведенного обследования и лечения представлено в таблице 3.

Дизайн исследования

За период 2009-2013 гг. обследованы 2519 недоношенных новорожденных (4952 глаза) из разных регионов Российской Федерации						
КАЛУЖСКАЯ ОБЛАСТЬ				ДРУГИЕ РЕГИОНЫ РФ		
<i>Активный скрининг:</i> 1828 младенцев (3656 глаз) с высоким риском развития активной РН, из них:				691 младенцев (1296 глаз), поступивших с поставленным с диагнозом активная РН в различных стадиях		
<i>Динамический мониторинг:</i> 753 младенца (1459 глаз) с различными стадиями РН						
613 младенцев (1158 глаз) со сроком гестации 25-31 неделя и массой тела при рождении 670-1630 грамм с различными стадиями РН, потребовавшими проведения лазерной коагуляции сетчатки						
Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС)						
Основная группа Паттерновая ЛКС 299 младенцев (566 глаз)				Контрольная группа Стандартная ЛКС 314 младенцев (592 глаза)		
Стадия РН, тип течения	Кол-во глаз	Возраст, нед. жизни	Постконцеп туальный возраст, нед.	Кол-во глаз	Возраст, нед. жизни	Постконцеп туальный возраст, нед.
II стадия, неблагопр. тип	111	5-6 нед.	34-37 нед.	116	5-6 нед.	34-37 нед.
III стадия, неблагопр. тип	327	6-7 нед.	36-38 нед.	342	6-7 нед.	36-38 нед.
Задняя агрессивная РН, ст. ранних клин. проявл.	86	4-6 нед.	31-35 нед.	90	4-6 нед.	31-35 нед.
Задняя агрессивная РН, ст. манифест.	42	6-8 нед.	33-37 нед.	44	6-8 нед.	33-37 нед.
Ранняя витреоретинальная хирургия при прогрессировании РН после ЛКС						
Сроки формирования отслойки сетчатки после ЛКС	Число глаз с прогрессированием РН			Всего глаз		
	III стадия	ЗА РН, ст. ран. клин. пр.	ЗА РН, ст. манифест.			
2-3 недели	29	9	4	42		
3-4 недели	0	16	15	31		
4-5 недель	0	14	15	29		
Всего глаз	29	39	34	102		

2.2. Методы офтальмологического обследования

Скрининговые осмотры в отделениях выхаживания недоношенных выполнялись под контролем неонатолога или реаниматолога. Комплексное офтальмологическое обследование в специализированном офтальмологическом учреждении на всех этапах также проводилось под контролем анестезиолога-реаниматолога. При необходимости использовался ингаляционно-масочный наркоз (смесь севофлюрана, закиси азота и кислорода), не превышавший по времени выполнения 7-12 минут.

Прямая офтальмоскопия осуществлялась с помощью прямого офтальмоскопа фирмы “Keeler” (Великобритания) в условиях мириаза после двукратных инстилляций 0,1% раствора атропина в течение получаса.

Непрямая бинокулярная офтальмоскопия выполнялась с помощью налобного офтальмоскопа «Omega-2» фирмы «Heine» (Германия) в условиях мириаза после двукратных инстилляций 0,1% раствора атропина в течение получаса.

Биомикроскопия переднего отрезка глаза проводилась на щелевой лампе фирмы «Reichert» (Германия). Особое внимание уделяла состоянию сосудов радужной оболочки и наличию сосудистой сумки хрусталика.

Визометрия проводилась с использованием таблицы Орловой Е.М. и Сивцева Д.А., у детей раннего возраста (1-2 года) – с использованием карточек Теллера и Кардиффа.

Кератометрия проводилась на автоматическом кераторефрактометре Canon RK-F1 7100 (Япония).

Биометрия выполнялась на ультразвуковом биометре Tomey AL-3000 (Япония).

Тонометрия проводилась с использованием тонометра Маклакова.

Цифровая ретиноскопия с использованием мобильной ретиальной педиатрической видеосистемы «RetCam Shuttle» («Massie Research Laboratories Inc», США) проводилась на первом этапе скринингового офтальмологического обследования недоношенных новорожденных при

выявлении офтальмоскопических признаков, рассматриваемых как факторы риска развития РН (резкое расширение или сужение магистральных сосудов заднего полюса глазного дна, обширная зона аваскулярной сетчатки, демаркационная линия или вал, экстраретинальная пролиферация).

Исследование на «RetCam Shuttle» осуществлялось под местной анестезией (инстилляцией раствора инокаина 0.4% в конъюнктивальную полость). Осмотр был возможен как на пеленальном столике, так и в кювезе (при тяжелом соматическом состоянии ребенка). Функция архивирования снимков позволяла более детально оценить динамику патологического процесса при повторных обследованиях. Визуализация глазного дна происходила в режиме реального времени, мамы могли наблюдать за обследованием и видеть изменения глазного дна ребенка, что облегчало понимание ими тяжести патологии и ориентацию их на необходимость лечения (рис. 2).

Для цифровой ретиноскопии с целью прогнозирования течения РН использовалась широкопольная цифровая ретинальная педиатрическая видеосистема «RetCam-120», а с 2011 года – «RetCam-3» («Massie Research Laboratories Inc», США). Для этого проводили серию исследований, включающих 4-12 фоторегистраций с фиксацией в них минимальных изменений в состоянии глазного дна (рис. 3, 4).

Методика исследования на «RetCam-3» заключалась в фиксации изображения цифровой цветной фундус-камерой с последующим выводением изображения на монитор компьютера в режиме реального времени и сохранением на жестком диске самых чётких и равномерно освещённых изображений.

Видеосистема «RetCam-3» снабжена сменными оптическими контактными линзами-насадками, имеющими различный угол обзора (130° , 120° , 80° , 30°). Линза с углом обзора 130° использовалась для обследования недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, благодаря малому размеру и увеличенной площади контакта с роговицей младенца.



Рис. 2. Проведение цифровой ретиноскопии с использованием мобильной ретинальной педиатрической видеосистемы «RetCam Shuttle» в отделении выхаживания недоношенных



Рис. 3. Проведение цифровой ретиноскопии с использованием ретинальной педиатрической видеосистемы «RetCam» в Калужском филиале ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»



Рис. 4. Цифровая ретиальная педиатрическая система «RetCam»

С ее помощью проводился осмотр аваскулярных зон сетчатки и ее крайней периферии, включая зубчатую линию. Стандартная педиатрическая линза с углом обзора 120° использовалась для обследования детей более старшего возраста, начиная с 3-4 месяцев. Бесспорным достоинством этих линз является возможность визуализации сетчатки при узком зрачке. Линзы с углом обзора 80° и 30° служат для более детального изучения сетчатки. Методика обследования на «RetCam-3» контактная, продолжительностью 1-5 минут. В ходе исследования осуществлялась фоторегистрация 7 полей-окружностей глазного дна: 1) центральное, охватывающее макулярную зону и диск зрительного нерва (ДЗН) с сосудистыми аркадами, 2) назальное, 3) верхненазальное, 4) нижненазальное, 5) темпоральное, 6) верхнетемпоральное, 7) нижнетемпоральное.

Цифровая морфометрия на «RetCam-3» проводилась с учетом данных цифровой ретиноскопии для оценки состояния сетчатки и ее сосудов с целью

прогнозирования развития и течения РН. Цифровые изображения глазного дна анализировались с помощью авторской компьютерной программы «ROP-MORPHOMETRY», позволяющей получать различные морфометрические характеристики сетчатки. Измерялся диаметр магистральных сосудов в пределах круга диаметром 600 мкм с центром в ДЗН и периферических сосудов в непосредственной близости от демаркационного вала. Извитость артерий рассчитывалась делением истинной длины участка сосуда на длину прямолинейного отрезка между началом и концом участка сосуда. Вычислялась площадь аваскулярной сетчатки.

Интерпретация результатов цифровой ретиноскопии проводилась на основе разработанной нами классификации ранних стадий РН, отражающей характер течения каждой стадии в зависимости от морфометрических показателей сетчатки, а также Единой Международной классификации РН. В зависимости от полученных результатов определялась тактика дальнейшего ведения.

Электроретинография (ЭРГ) осуществлялась на электродиагностическом комплексе «EP-1000 Multifocal» фирмы «Tomey» (Япония). Исследование выполнялось в условиях мириаза после инстилляций 1% раствора тропикамида и 10% раствора ирифрина. При необходимости субконъюнктивально вводили 0,05 мл 1% раствора мезатона. Для исключения засвета фоторецепторов офтальмоскопия до ЭРГ не производилась. Монтирование электродов осуществлялось при тусклом красном освещении. В качестве активного электрода использовался серебряный электрод-петля. После локальной анестезии 0,5% раствором алкаина он фиксировался в нижнем конъюнктивальном своде. При этом референтные кожные электроды располагались параорбитально, заземляя кожный электрод на мочке уха. Максимальный ответ получался при использовании внешнего стимула для генерации вспышки белого цвета с интенсивностью $1,8 \text{ cd/m}^2$. Исследовалась общая ЭРГ (программа ERG Flash, частота вспышки 4 Гц), оценивающая функциональное состояние фоторецепторов, биполярных и мюллеровских клеток сетчатки. В ходе

исследования оценивались амплитуда и латентность а- и b-волн общей ЭРГ (рис. 5).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) выполнялась с использованием Optical Coherence Tomographer «Stratus 3000» фирмы «Carl Zeiss Meditec Inc» (Германия). В ходе исследования изучались морфологические особенности структур заднего полюса глаза на ранних стадиях активной РН. Оценивалось морфологическое состояние макулярной области сетчатки (Fast Macular Thickness). Максимальный медикаментозный мидриаз обеспечивался инстилляциями 1% раствора тропикамида в сочетании с 10% раствором ирифрина (рис. 6).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 6.0 («StatSoft», США). Для характеристики вариационных рядов использовались среднее значение (M) и средняя ошибка среднего (m). Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Нормальность распределения проверялась при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Однородность данных в сравниваемых группах оценивали по t-критерию Стьюдента (нормальное распределение) или Колмогорова-Смирнова (распределение отлично от нормального).

Сравнение средних в двух независимых группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента или U-теста Манна-Уитни (для распределения отличного от нормального). Для двух зависимых групп применялся критерий Вилкоксона.

Для выявления различий между средними значениями в течение всего срока наблюдения в пределах каждой группы применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. При отклонении распределения от нормального полученные данные анализировались с использованием непараметрического аналога ANOVA – критерия Фридмана для зависимых данных. Дальнейшее попарное сравнение осуществлялось критерием попарных сравнений Ньюмена-Кейлса и Дункана.



Рис. 5. Проведение электроретинографии недоношенному ребенку



Рис. 6. Проведение оптической когерентной томографии недоношенному ребенку

Для построения прогностической модели были определены числовые характеристики факторов, вид распределения, построена корреляционная

матрица. По результатам была создана регрессионная линейная модель, коэффициенты которой были определены методом пошагового анализа (Forward stepwise). Проведен дисперсионный анализ модели, оценка ее информативности и степени влияния факторов на выходной параметр.

ГЛАВА 3

КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА «ROP-MORPHOMETRY» ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СЕТЧАТКИ И РЕТИНАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПРИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Развитие цифровых методов диагностики РН, позволяющих проводить ретиноскопию и морфометрию сосудов глазного дна для регистрации в динамике всех стадий и клинических проявлений заболевания, без которых невозможно своевременное и адекватное лечение, требует разработки и внедрения в клиническую практику современных систем для получения высококачественных изображений глазного дна.

До сих пор все попытки количественно определять параметры сетчатки при РН ограничивались подсчетами калибра и извитости сосудов на двухмерном цифровом изображении заднего полюса глаза [254].

В 2008 году в ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» было разработано программное обеспечение для количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов при РН на базе трехмерной модели глазного яблока.

В основу программы положен метод проецирования цифровых изображений глазного дна, полученных с помощью ретинальной камеры «RetCam-120» с линзой 130°, на сферическую поверхность модели глаза.

Все измерения (площади заданных пользователем замкнутых контуров, длины прямолинейного и извитости криволинейного отрезка, угла между прямолинейными отрезками), необходимые для определения диагностических признаков (площади аваскулярной зоны сетчатки, диаметра и извитости ретинальных сосудов, величины угла между магистральными сосудами височной аркады), базировались на использовании криволинейных отрезков на сфере, соединяющих некоторые лежащие на ней точки А и В по кратчайшему пути. Такой отрезок всегда является дугой большого круга (http://ru.wikipedia.org/wiki/Большой_круг), причём его центр и радиус всегда такие же, как у сферы, а концы дуги совпадают с точками А и В. Кроме того,

эта дуга полностью принадлежит плоскости АОВ, проходящей через центр сферы (О) и концы дуги (А и В).

Исходя из указанных принципов, нами была разработана математическая модель поверхности сетчатки глаза, а также методики расчета длин отрезков, углов между отрезками, извитости кривой и площадей участков произвольной формы на сфере, которые затем были реализованы в компьютерной программе.

3.1. Математическая модель поверхности сетчатки глаза

Процесс построения графической модели сетчатки сопряжен с определёнными трудностями. Известно, что не существует способа получения развертки сферы на плоскость (http://ru.wikipedia.org/wiki/Картографическая_проекция, <http://www.cultinfo.ru/fulltext/1/001/008/059/563.htm>).

После проведения предварительных исследований нами было предложено моделировать трёхмерный рисунок поверхности сетчатки, «растянутый» на идеальной сфере (http://ru.wikipedia.org/wiki/Сферическая_тригонометрия).

Топология внутренней поверхности глазного яблока может быть чрезвычайно сложной, и смоделировать её, основываясь на одних лишь снимках глазного дна, невозможно. Кроме того, современная медицина не располагает неинвазивными способами оцифровки поверхности сетчатки, которые давали бы возможность получения рисунка сосудов. Тем не менее, сферическая модель позволяет достичь необходимой точности расчётов, а в абсолютном рельефе сетчатки нет необходимости.

Нами был разработан и реализован метод трехмерного моделирования поверхности сетчатки, основанный на наложении друг на друга двухмерных цифровых изображений глазного дна и учитывающий свойства оптических сред глаза, который имеет следующие допущения:

1) поверхность сетчатки образует идеальную сферу. Предполагается, что новорожденный находится под наркозом, вследствие чего глазодвигательные мышцы расслаблены, и глазное яблоко стремится к сферической форме;

2) цифровые изображения, полученные с помощью ретинальной камеры «RetCam», по ширине охватывают телесный угол 130° (величина угла заявлена производителем прибора) на поверхности сетчатки при таком расположении камеры, когда её ось совпадает с оптической осью глаза;

3) деформации роговицы под действием усилия со стороны камеры незначительны;

4) ответственность за корректное расположение и масштабирование цифровых изображений глазного дна полностью лежит на пользователе программы;

5) параметры оптической системы глаза заданы постоянными значениями и равны среднестатистическим.

При создании модели поверхности сетчатки производится проецирование изображения глазного дна на сферическую поверхность модели глаза (обратный процесс по отношению к происходящему во время съёмки).

Простейшая расчётная модель представлена на рис. 7. Прямоугольник с центром в точке А, содержащий изображение глазного дна, располагается на расстоянии АВ от точки В, лежащей на сфере, обозначающей центр хрусталика. При этом прямоугольник всегда расположен перпендикулярно отрезку АВ. Луч света, исходящий из точки А, проходит в точку С. Аналогично, луч света из некоторой точки D изображения проходит по прямой через точку В в точку Е. Следует отметить, что радиус сферы R и расстояние АВ выбирают таким образом, чтобы обеспечить п. 2 перечисленных выше допущений.

Полученная таким образом проекция изображения на сферу представляет собой рисунок сетчатки на сфере без учета оптических сил

прозрачных сред глаза, что в некоторых случаях может обеспечить более высокую точность вычислений.

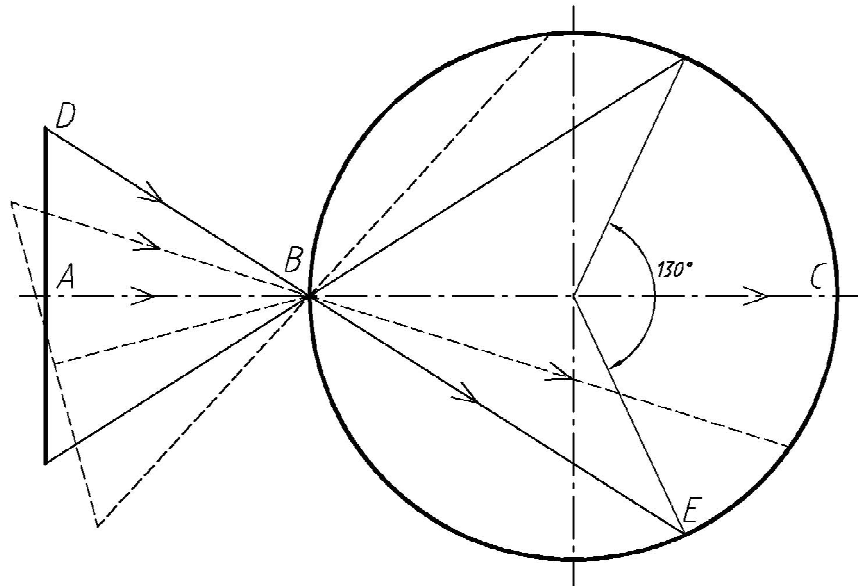


Рис. 7. Сферический треугольник

Улучшенная расчётная модель учитывает коэффициенты преломления роговицы, влаги передней камеры, хрусталика и стекловидного тела, а также расположение границ этих сред, исходя из среднестатистических величин и некоторых параметров, задаваемых вручную (размеров передней камеры, переднезаднего отрезка, диаметра роговицы и т.п.).

3.2. Разработка математического аппарата для расчета морфометрических показателей сетчатки и ретинальных сосудов

Для получения объективных морфометрических показателей, таких как площадь аваскулярной зоны сетчатки, диаметр и извитость ретинальных сосудов, угол между магистральными сосудами височной аркады, нами были разработаны соответствующие методики расчета.

Методика расчёта площадей на сфере

Некоторый участок на сфере описывается с помощью ограничивающего его контура. Контур определяется массивом радиус-векторов, последовательность которых даёт непрерывную цепочку дуг, при этом замыкающая дуга проходит от последнего вектора массива к первому. Лежащим внутри контура считается тот участок сферы, который располагается по правую сторону от дуг при движении вдоль них от первого вектора массива к последнему. Заданный полигон подвергается дроблению на примитивы – эйлеровы треугольники (http://ru.wikipedia.org/wiki/Сферический_треугольник), при этом используется алгоритм, основанный на условии видимости вершин. Так, для каждого полученного треугольника должно выполняться следующее условие: стороны треугольника (дуги) не должны пересекаться с дугами заданного контура. Ряд дополнительных условий позволяет провести корректную разбивку контура на примитивы в автоматическом режиме.

Площадь заданной области (S) определяется суммой площадей сферических треугольников, вычисляемых по формуле: $S = (\alpha + \beta + \gamma - \pi) \cdot R^2$, где α, β, γ – углы при вершинах треугольника, R – радиус сферы.

Полученная формула положена в основу программной опции по расчету площади аваскулярной зоны сетчатки как одного из основных диагностических и прогностических критериев состояния сетчатки при РН и характера течения заболевания.

При необходимости, используя эту же формулу, можно рассчитать площадь любого участка сетчатки (например, васкуляризированной зоны либо произвольной зоны вообще), а также ее общую площадь. Данная возможность в программе реализована в полном объеме.

Методика расчёта длин отрезков

Для вычисления диаметра ретинальных сосудов необходимо найти длину отрезка, проходящего через центр сосуда и соединяющего его крайние точки. Отрезок задаётся двумя радиус-векторами A и B . Соединяющая их дуга лежит одновременно в плоскости AOB , и на сфере, имеет радиус сферы R . Тогда длина дуги L выражается формулой:

$$L = \alpha \cdot R = \overset{r}{A} \overset{r}{B} \cdot R = R \cdot \arccos\left(\overset{r}{A} \cdot \overset{r}{B}\right).$$

Диаметр магистральных артерий и век сетчаток является прогностическим фактором течения РН в различных стадиях.

Методика расчёта углов между отрезками

Для определения величины угла между некоторыми отрезками AB и BC указываются три радиус-вектора A , B и C , лежащих на поверхности сферы. Поскольку дуги AB и BC располагаются аналогично тому, как описано в методике расчета длин отрезков, то угол α между ними определяется как угол между нормальными к плоскостям, в которых они лежат:

$$\alpha = \overset{r}{n}_{AOB} \overset{r}{n}_{BOC} = \arccos\left(\overset{r}{n}_{AOB} \cdot \overset{r}{n}_{BOC}\right).$$

Данная формула реализована в программе для расчета угла между магистральными сосудами височной аркады, который также относится к ряду морфометрических показателей, характеризующих течение патологического процесса, как правило, в исходе РН в отдаленном послеоперационном периоде.

Методика расчёта извитости кривой

Произвольная кривая определяется массивом радиус-векторов, описывающих некоторый интересующий пользователя сосуд. Коэффициент извитости (КИ) определяется отношением суммарной длины всех дуг, последовательно соединяющих векторы массива, к длине дуги, проходящей от первого до последнего вектора:

$$k = \frac{L_{\Sigma}}{L_{\min}} = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} R \cdot \arccos\left(\frac{\vec{r}_i \cdot \vec{r}_{i+1}}{A_i \cdot A_{i+1}}\right)}{R \cdot \arccos\left(\frac{\vec{r}_1 \cdot \vec{r}_n}{A_1 \cdot A_n}\right)}.$$

Полученное выражение, реализованное в компьютерной программе, дает возможность автоматически определить КИ артерий – характерный показатель наиболее тяжелого и агрессивного течения РН.

3.3. Проецирование двухмерных цифровых изображений глазного дна на сферическую поверхность глазного яблока

Разработанная нами и описанная выше математическая модель была реализована в компьютерной программе (рис. 8), которая содержит меню: «Вставка изображений», «Параметры глаза», «Контуры», «Вычисления», «Морфометрия». Меню обеспечивает выполнение следующих функций: проецирование двухмерных цифровых изображений глазного дна на поверхность виртуальной трехмерной сферы с нормализацией размеров плоского изображения; выполнение заданных пользователем перемещений спроецированных на сферу изображений в произвольных направлениях с наложением; вычисление диаметра и извитости ретинальных сосудов, угла между сосудистыми аркадами, площади аваскулярной и васкуляризированной сетчатки.

Для получения трехмерной картины глазного дна новорожденного с РН выбирают не менее пяти цифровых изображений его сетчатки: центральную область, а также ее верхнее, нижнее, височное и носовое поля (рис. 9).

Каждое изображение помещают в отдельную вкладку «Изображение n» в меню «Вставка изображений», после чего программа автоматически проецирует его на сферу (рис. 10, 11).

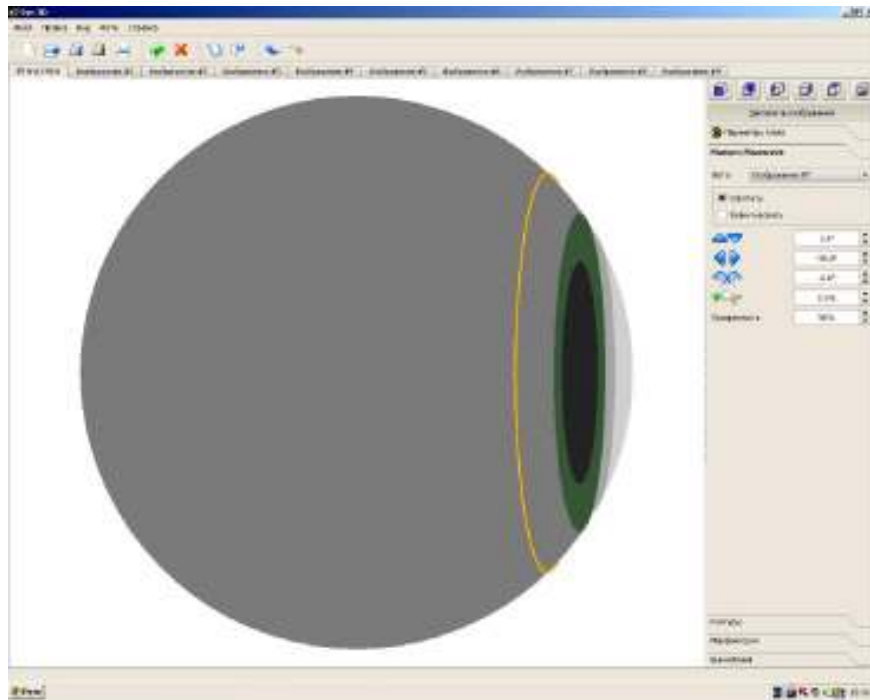


Рис. 8. Интерфейс программы

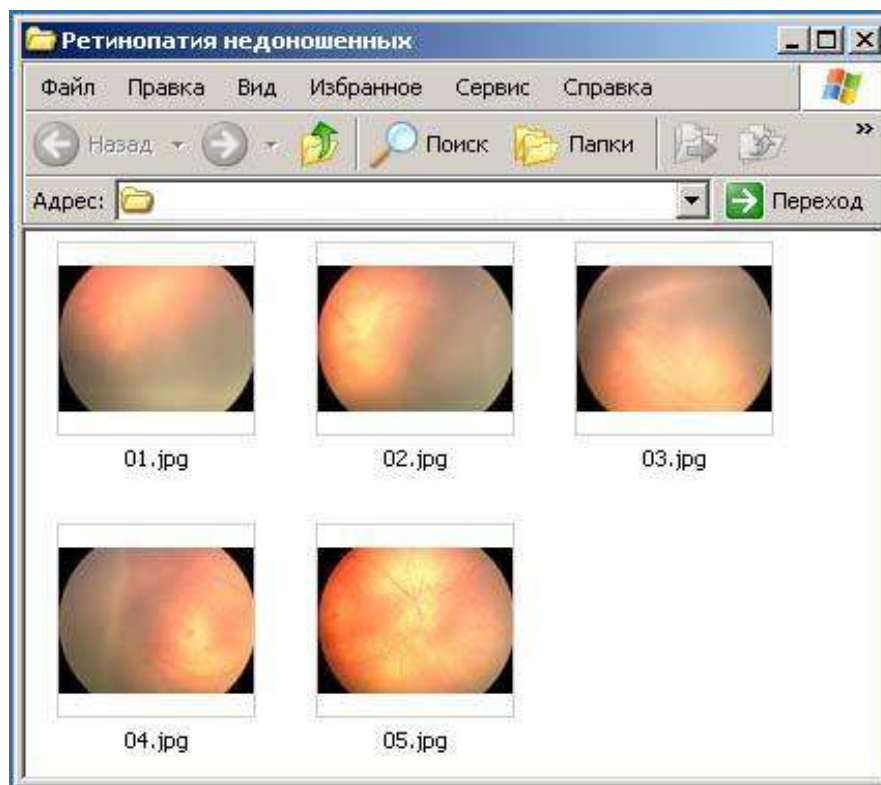


Рис. 9. Изображения сетчатки для построения трехмерной картины
глазного дна

Совмещение изображений сетчатки на сфере осуществляют путем последовательного наложения соседних изображений друг на друга таким образом, чтобы две однозначно идентифицируемые точки, например, точки

дихотомического деления сосудов, на одном изображении совпали с этими же точками на соседнем изображении (рис. 12, 13). Изображения свободно перемещаются по поверхности сферы в произвольных направлениях с возможностью вращения и масштабирования.

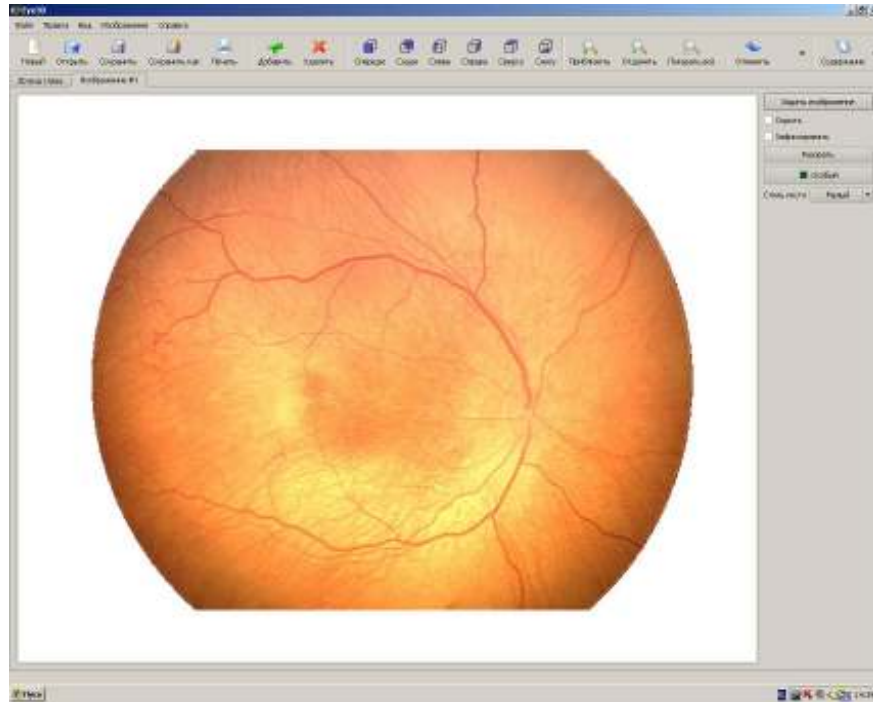


Рис. 10. Изображение центральной зоны сетчатки во вкладке программы

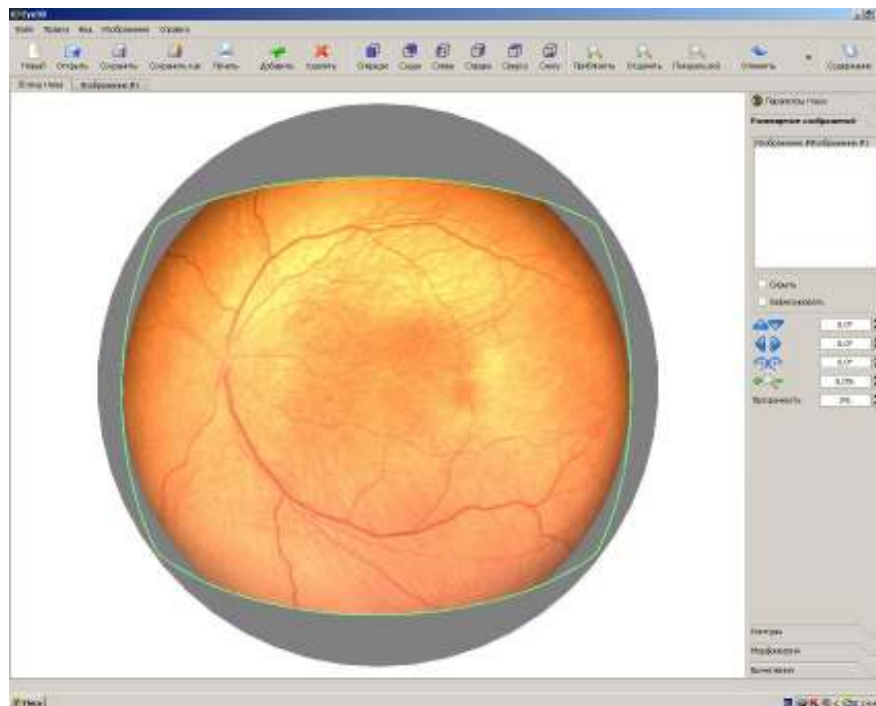


Рис. 11. Изображение центральной зоны сетчатки, спроецированное на сферу (модель глазного яблока)

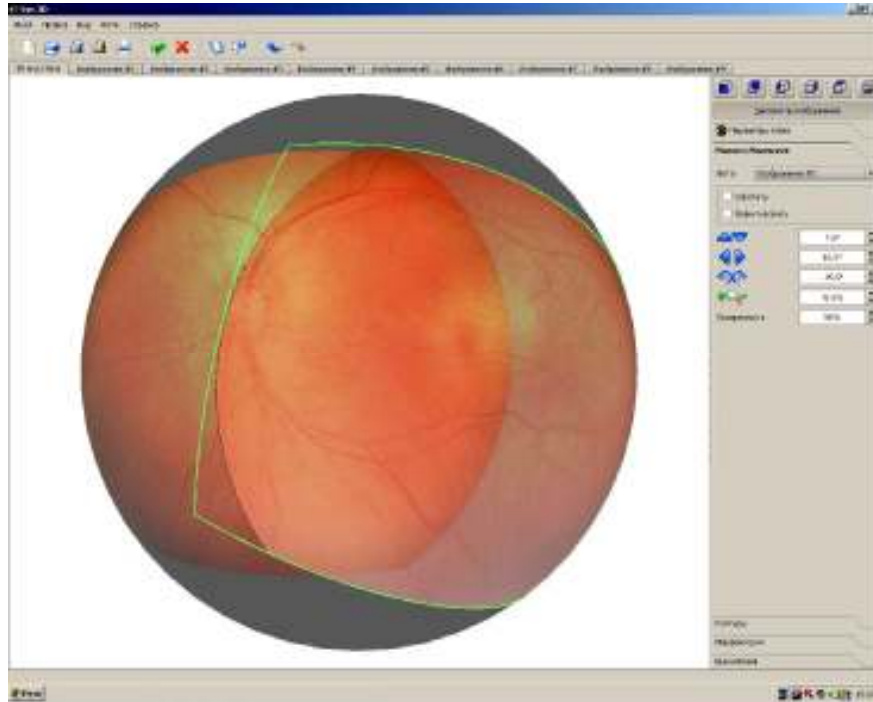


Рис. 12. Совмещение в программе двух изображений сетчатки

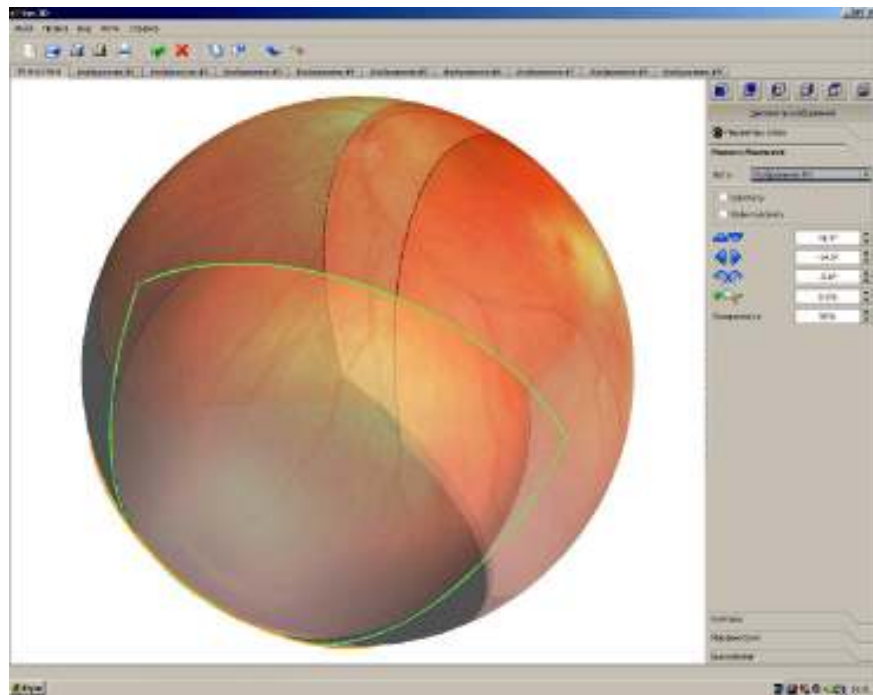


Рис. 13. Совмещение в программе четырех изображений сетчатки

Совместив таким образом все цифровые изображения сетчатки, получают ее трехмерное изображение, которое можно вращать, обеспечивая просмотр в любой проекции (рис. 14, 15).

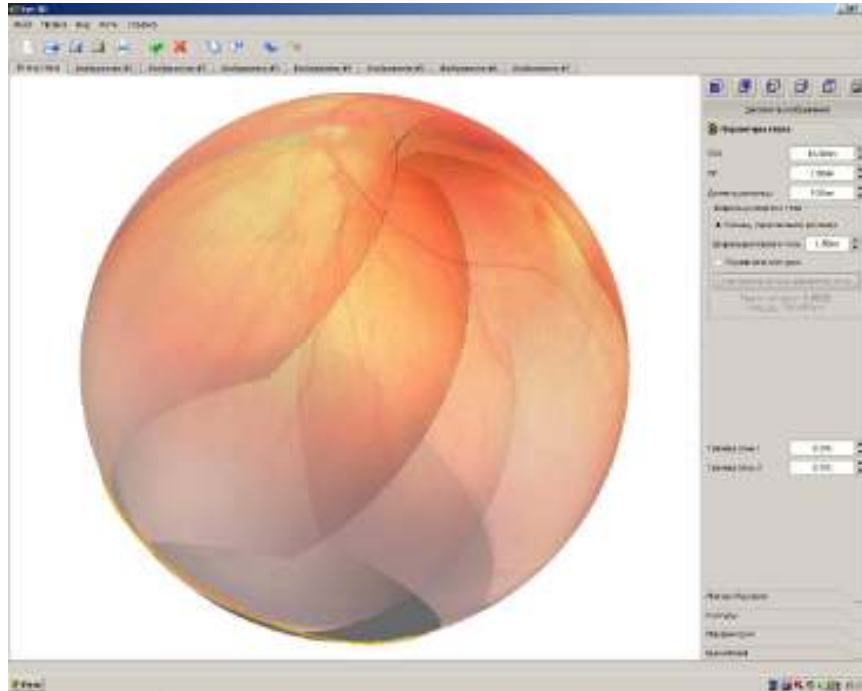


Рис. 14. Трехмерное изображение сетчатки пациента с ретинопатией недоношенных – проекция сверху

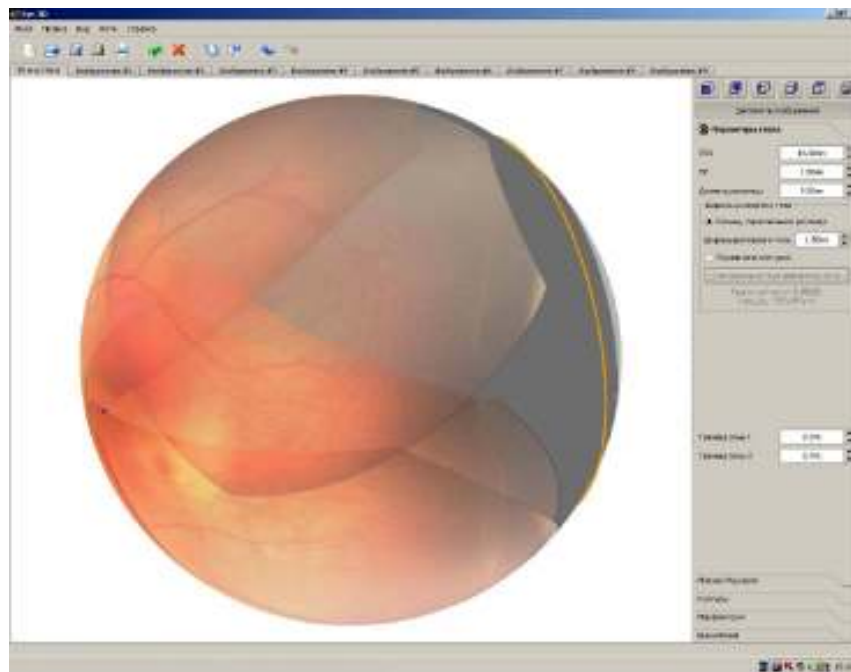


Рис. 15. Трехмерное изображение сетчатки пациента с ретинопатией недоношенных – проекция слева

3.4. Расчет площади сетчатки и ее зон

Для диагностики и прогнозирования течения РН особый интерес представляет площадь аваскулярной сетчатки. Разработанная нами программа автоматически рассчитывает данную величину. Для этого вначале в меню «Параметры глаза» вводят размеры передней камеры, передне-заднего отрезка глаза и диаметра роговицы. Затем в меню «Контур» обозначают границы аваскулярной зоны сетчатки замкнутой ломаной линией (рис. 16).

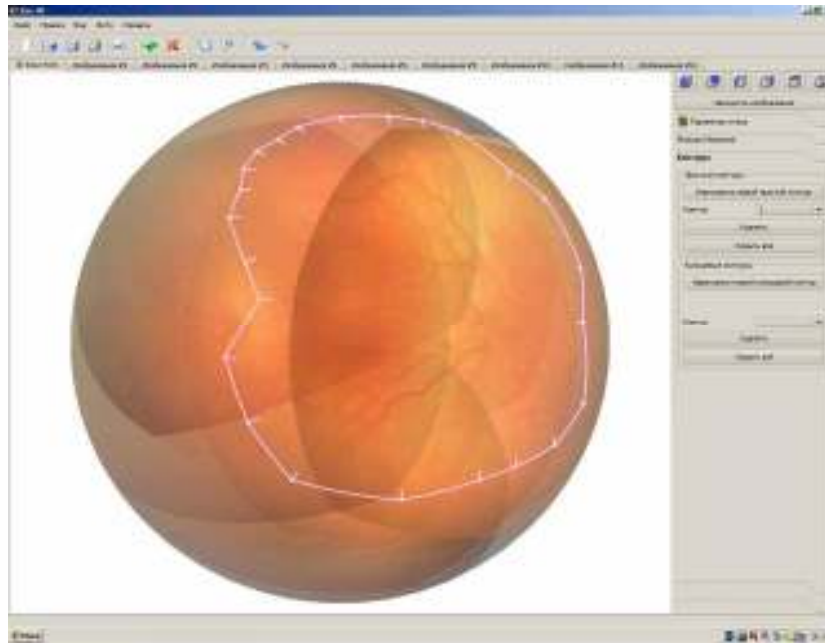


Рис. 16. Границы аваскулярной зоны сетчатки (обозначены ломаной линией)

После чего в меню «Вычисления» по команде «Вычислить» в соответствующем окне в абсолютном и относительном выражении отображаются значения площади аваскулярной и васкуляризированной зон сетчатки, а также общая площадь сетчатки глаза новорожденного с РН (рис. 17).

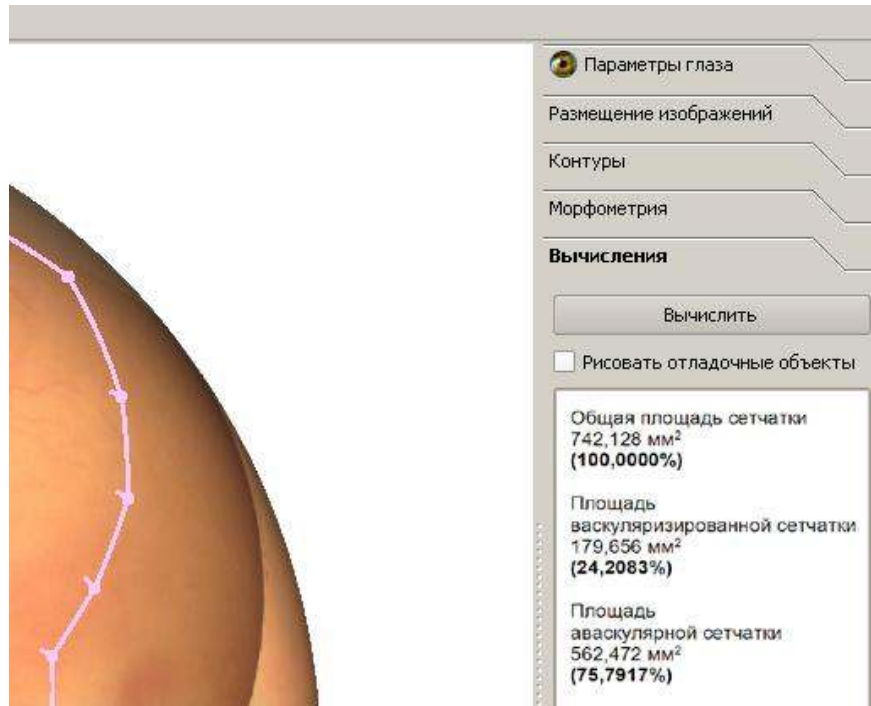


Рис. 17. Результаты вычислений площадей аваскулярной и васкуляризированной зон сетчатки и общей площади сетчатки глаза пациента с РН

3.5. Расчет морфометрических показателей ретинальных сосудов

Расчет диаметра и извитости сосудов сетчатки в разработанной нами программе возможен на всем их протяжении от диска зрительного нерва до крайней периферии, на любом изображении сетчатки, спроецированном на сферу. Расчет величины угла между магистральными сосудами височной аркады выполняют на фотографии центральной области сетчатки, также спроецированной на сферу. Для этого в меню «Морфометрия» интересующие диаметр сосуда или его извитость, угол между магистральными сосудами височной аркады обозначают соответственно отрезком или кривой, или двумя лучами при помощи команд «Отобразить линию», «Отобразить кривую» или «Отобразить угол». Затем по команде «Вычислить» программа выводит на экран в окне вычислений искомые значения (рис. 18-20).

Программа зарегистрирована как объект авторского права в Реестре программ для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «ROP-MORPHOMETRY» № 2009613950 от 24.07.2009) (рис. 21).

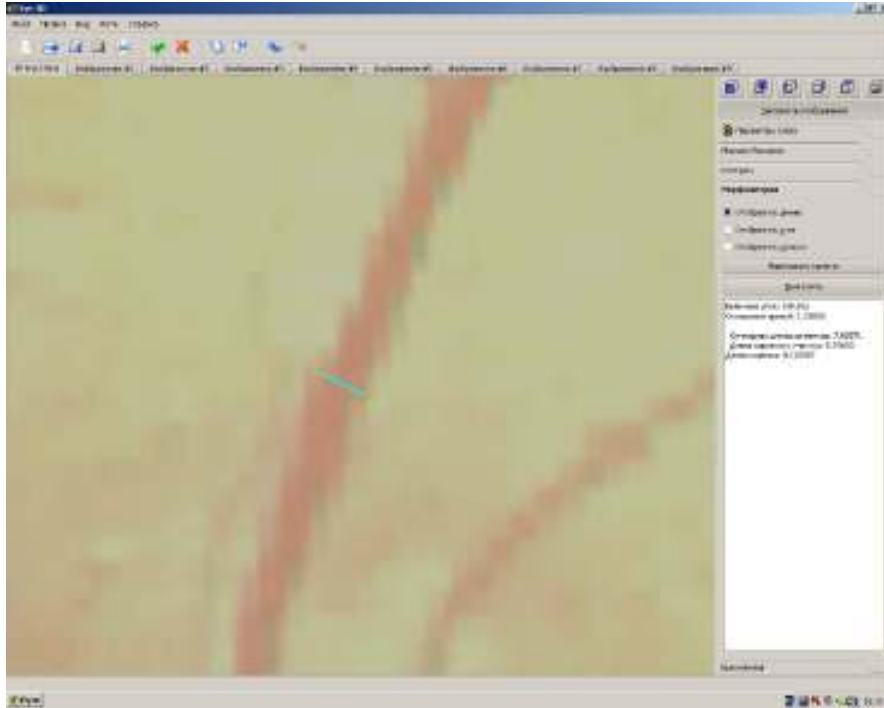


Рис. 18. Расчет параметров ретинальных сосудов при РН — диаметра вены (обозначен голубой линией)

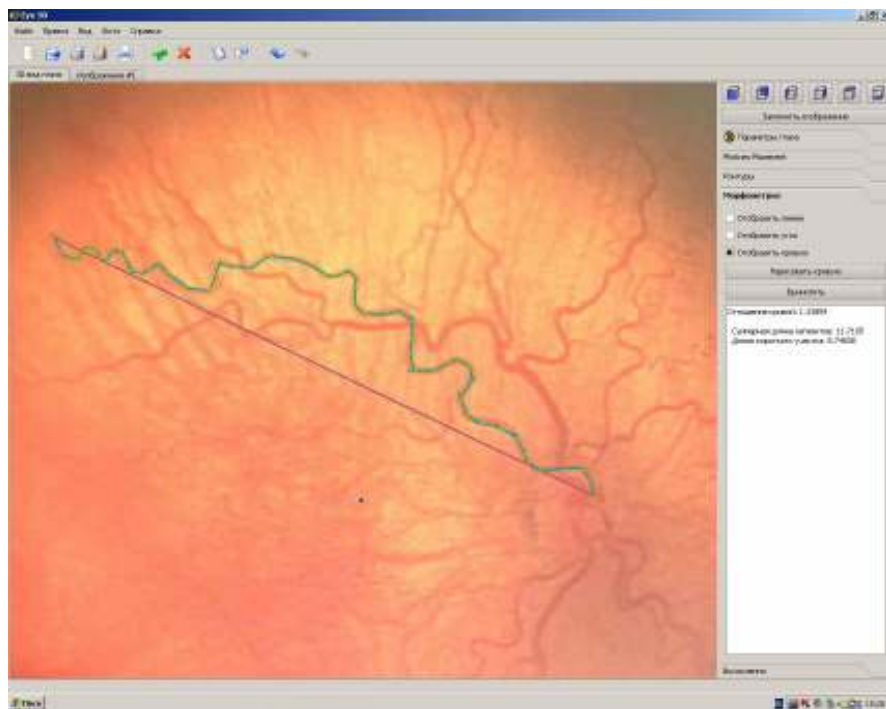


Рис. 19. Расчет параметров ретинальных сосудов при РН — извитости артерии

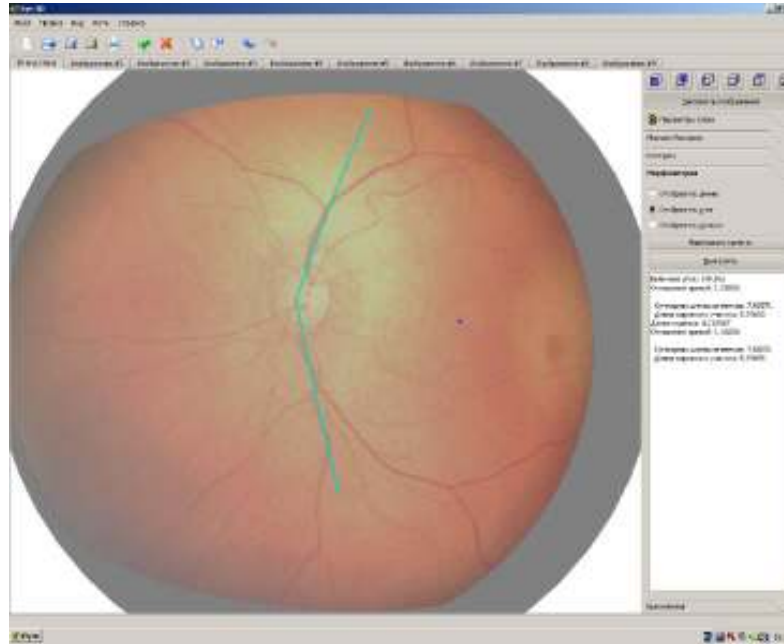


Рис. 20. Расчет параметров ретинальных сосудов при РН — угла между магистральными сосудами височной аркады (выделен голубым цветом)



Рис. 21. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «ROP-MORPHOMETRY»

Таким образом, разработанная нами компьютерная программа количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов при РН позволяет проводить индивидуальный расчет совокупности объективных и информативных количественных показателей: площади аваскулярной и васкуляризированной сетчатки, диаметра сосудов на всем их протяжении, их извитости, угла между магистральными сосудами височной аркады – и с высокой точностью систематизировать морфометрические и клинические критерии течения процесса. Получаемые данные способствуют своевременному выявлению РН на ранних стадиях и необходимы для достоверного прогноза дальнейшего развития заболевания и выбора оптимальной тактики лечения [51], а также оценки его эффективности.

ГЛАВА 4

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦИФРОВОЙ МОНИТОРИНГ РАННИХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Ретинопатия недоношенных относится к группе глазных заболеваний, требующих наиболее высокотехнологичных подходов к диагностике, что связано с высокой специфичностью ее клинических проявлений, ранним развитием (первые недели жизни недоношенных младенцев) и стремительным течением.

Исследования, представленные в данной главе диссертационной работы, посвящены:

- анализу результатов диагностического цифрового мониторинга ранних стадий РН, базирующемся на показателях цифровой ретиноскопии и морфометрии, полученных на ретинальной педиатрической видеосистеме «RetCam» и проанализированных с помощью разработанной нами компьютерной программы «ROP-MORPHOMETRY» для количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов при РН;
- разработке прогностической модели исхода течения РН по данным проведенного диагностического обследования;
- разработке собственной клинико-морфометрической классификации РН, предусматривающей деление каждой стадии ее активного периода на благоприятный и неблагоприятный типы течения, в зависимости от объективных критериев прогрессирования или регресса заболевания.

Анализ диагностического цифрового мониторинга проведен на:

- 1459 глазах 753 недоношенных новорожденных (1-я группа наблюдения) из Калужской области со сроками гестации 25-35 недель и массой тела при рождении 680-2220 грамм, у которых в ходе первичного обследования в отделении выхаживания недоношенных ГБУЗ Калужской области «Детская городская больница» были диагностированы ранние стадии развития активной РН, течение которых было прослежено в ходе

дальнейшего комплексного обследования в Калужском филиале ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»;

- 1296 глазах 691 новорожденного (2-я группа наблюдения) из других районов РФ, обратившихся за медицинской помощью в Калужский филиал с уже установленным диагнозом активной РН в различных стадиях заболевания.

Контролем служили результаты цифрового анализа состояния сетчатки и ее сосудов, проведенного на 84 глазах 42 недоношенных без признаков РН с гестационным сроком 28-36 недель и массой тела при рождении 900-1950 грамм. В этих случаях фон глазного дна был бледно-розовым, ДЗН серого цвета, с четкими границами и пигментной каймой различной степени выраженности. Макулярные рефлексy отсутствовали. Обнаруживалась неполная васкуляризация сетчатки. На периферии глазного дна в передней части 2-й зоны и в 3-й зоне определялись участки аваскулярной сетчатки серого цвета. Диаметр артерий заднего полюса глазного дна составлял, в среднем, $51,25 \pm 2,50$ мкм, вен – $78,25 \pm 3,25$ мкм, коэффициент извитости артерий — $1,00 \pm 0,01$ (рис. 22).

4.1. Результаты цифрового динамического мониторинга при преретинопатии в 1-й группе наблюдения

В ходе первого осмотра, проведенного на 3-4-й неделях жизни новорожденных из группы риска ($3,6 \pm 0,5$ недель, постконцептуальный возраст $32,5 \pm 1,7$ недель), признаки преретинопатии были обнаружены на 796 глазах 398 младенцев с гестационным сроком 25–32 недели ($29,5 \pm 1,2$ недель) и массой тела при рождении 700-1710 грамм (1080 ± 110 г).

Характерными ретиноскопическими признаками, выявленными в этот период наблюдения с использованием линзы с углом обзора 130° , были:

- серо-желтый фон глазного дна, обусловленный ишемическим отеком сетчатки, резкое сужение диаметра ее центральных сосудов: диаметр артерий варьировал в пределах от 42 до 52 мкм (в среднем, $51,50 \pm 0,75$ мкм), вен – от

67 до 78 мкм (в среднем, $76,50 \pm 2,25$ мкм). В случаях выраженного отека сосуды «терялись» в отечной ткани, а цвет рефлекса с глазного дна менялся с розового на бледно-желтый (рис. 23);

- нарушение роста сосудов вдоль условной линии, разделяющей васкуляризованную и аваскулярную зоны сетчатки, выглядевшее как «обрыв сосудов». При этом васкуляризация только 1-й зоны отмечалась на 68 глазах (8,5%), 1-й и частично 2-й зоны – на 242 глазах (39,5%), 1-й, 2-й и частично 3-й зоны – на 318 глазах (52%).



Рис. 22. Глазное дно пациента С., возраст – 4 недели. Глазное дно недоношенного ребенка без РН



Рис. 23. Глазное дно пациента В., возраст – 3,5 недели. Преретинопатия, васкуляризация сетчатки в 1-й зоне глазного дна

Во время второго осмотра (через 7-10 дней), когда возраст новорожденных достиг, в среднем, $4,7 \pm 0,4$ недель (постконцептуальный возраст $33,7 \pm 1,7$ недель) положительная динамика процесса обнаруживалась на 146 глазах (18,3%). Она проявлялась в уменьшении отека сетчатки, увеличении диаметра центральных сосудов: артерий – до $57,25 \pm 1,75$ мкм, вен – до $84,25 \pm 1,50$ мкм, появлении начальных признаков прорастания сосудов в ранее аваскулярную зону сетчатки, рост и дихотомическое деление концевых сосудов. При этом на 29 глазах (3,6%) васкуляризация прослеживалась в 1-й и частично 2-й зоне (среднее значение площади аваскулярной зоны сетчатки (S) составило $315,90 \pm 24,42$ мм²), на 117 глазах (14,7%) – в 1-й, 2-й и частично 3-й зоне (S аваскулярной зоны – $208,52 \pm 32,58$ мм²).

Состояние глазного дна оставалось без динамики на 333 глазах (41,8%). Из них в 114 случаях (14,4%) определялась васкуляризация 1-й и частично 2-й зоны (S аваскулярной зоны $302,32 \pm 11,53$ мм²), на 218 глазах (27,4%) – 1-й, 2-й и частично 3-й зоны (S аваскулярной зоны $200,92 \pm 32,58$ мм²). При этом, как и на первом осмотре, диаметр артерий заднего полюса, в среднем, составлял $50,25 \pm 2,50$ мкм, вен – $76,25 \pm 3,25$ мкм.

Отрицательная динамика, выражавшаяся в дальнейшем прогрессировании процесса, наблюдалась на 317 глазах (39,9%). Центральные сосуды сетчатки по-прежнему пребывали в состоянии вазоконстрикции. Диаметр артерий, в среднем, составлял $44,61 \pm 2,74$ мкм, вен – $69,52 \pm 2,02$ мкм. На 68 глазах (8,5%) васкуляризация сетчатки прослеживалась по-прежнему только в 1-й зоне (S аваскулярной зоны сетчатки $565,92 \pm 78,30$ мм²), на 187 (23,6%) – в 1-й и частично 2-й зоне (S аваскулярной зоны $311,32 \pm 21,52$ мм²), на 62 глазах (7,8%) – 1-й, 2-й и частично 3-й зоне (S аваскулярной зоны $208,52 \pm 32,58$ мм²).

Значения диаметров магистральных сосудов сетчатки и площадь ее васкуляризации, в зависимости от типа течения преретинопатии у новорожденных на 3-4-й неделе жизни (постконцептуальный возраст 30-34 недели), представлены в таблице 4.

Диаметр центральных сосудов сетчатки и площадь ее васкуляризации ($M \pm m$) при разных типах течения преретинопатии на 3-4-й неделе жизни новорожденных ($n=796$)

Тип течения преретинопатии	Число глаз, %	Диаметр артерий (мкм)	p	Диаметр вен (мкм)	p	Площадь васкуляризации		
						1-й зоны число глаз, %	1-2-й зоны число глаз, %	1-3-й зоны число глаз, %
Положительная динамика	146 18,3%	57,25±1,75	0,031	84,25±1,50	0,042	-	29 3,6%	117 14,7%
Без динамики	333 41,8%	50,25±2,50		76,25±3,25		-	114 14,4%	218 27,4%
Отрицательная динамика	317 39,9%	44,61±2,74		69,52±2,02		67 8,5%	186 23,6%	62 7,8%

В ходе дальнейшего наблюдения за течением преретинопатии в случаях ее положительной динамики ретиноскопия проводилась 1 раз в две недели. В результате было установлено, что в сроки 8-11 недель жизни (в среднем, $9,8 \pm 0,6$ недель; постконцептуальный возраст $39,4 \pm 1,3$ недель) отек сетчатки купировался, а ее васкуляризация полностью завершалась, после чего частота обследований снижалась до 1-го раза в 3 месяца. К 6 месячному возрасту состояние сосудов сетчатки, оценивавшееся по значениям их диаметра, полностью соответствовало показателям здоровых доношенных детей.

В глазах с отсутствием динамики процесса, ретиноскопия проводилась 1 раз в 10 дней. В сроки 9,5-12 недель жизни (в среднем, $10,9 \pm 0,4$ недель; постконцептуальный возраст $41,2 \pm 1,2$ недель) отек сетчатки купировался, ее васкуляризация завершалась, показатели диаметра центральных сосудов приближались к норме. В дальнейшем частота обследований снижалась до 1 раза в 3 месяца. К 6 месячному возрасту состояние сосудов сетчатки полностью соответствовало показателям здоровых доношенных детей.

Особый интерес представляет течение РН на 317 глазах с отрицательной динамикой процесса, выявленной на предыдущем осмотре.

Так, в ходе третьего обследования на $5,3 \pm 0,5$ неделе жизни новорожденных (постконцептуальный возраст $34,5 \pm 1,2$ недели) были зафиксированы различные проявления заболевания, что потребовало их деления на подгруппы для более детального анализа.

Первую подгруппу составили 187 глаз (59%) с выявленной васкуляризацией 1-й и частично 2-й зоны в ходе второго осмотра. Из них в 73 случаях (22,9%) состояние глазного дна оставалось без динамики (1а подгруппа). Центральные сосуды сетчатки по-прежнему были узкими, а концевые сосуды вдоль границы с аваскулярной сетчаткой извитыми и расширенными без признаков их дальнейшего роста. На остальных 114 глазах (36,1%) отмечалась отрицательная динамика (1б подгруппа), проявлявшаяся в формировании коллатеральных сосудов в области границы с аваскулярной сетчаткой, появлении прерывистой демаркационной линии (впоследствии становящейся непрерывной) между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой протяженностью от 4 до 10 часовых меридианов, расширении центральных сосудов заднего полюса глазного дна (рис. 24, 25). Диаметр артерий составлял, в среднем, $55,75 \pm 2,50$ мкм, вен – $86,75 \pm 3,25$ мкм. На этих глазах зафиксировано развитие *I стадии РН*.

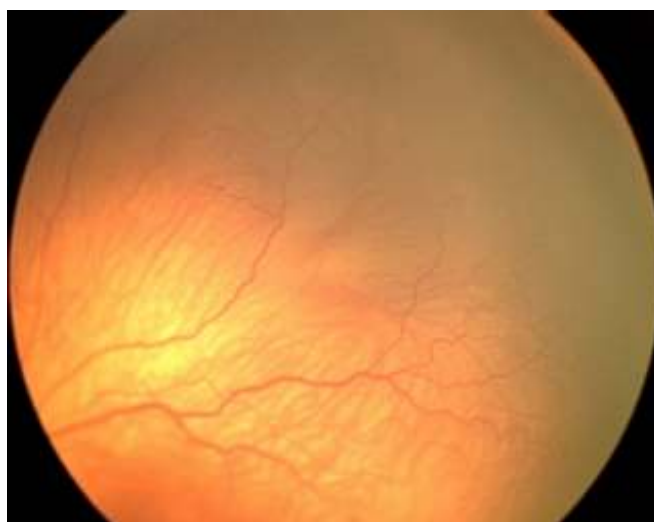


Рис. 24. Глазное дно пациента М., возраст 4 недели. Прогрессирование преретинопатии, появление извитости и расширения концевых сосудов по границе с аваскулярной сетчаткой

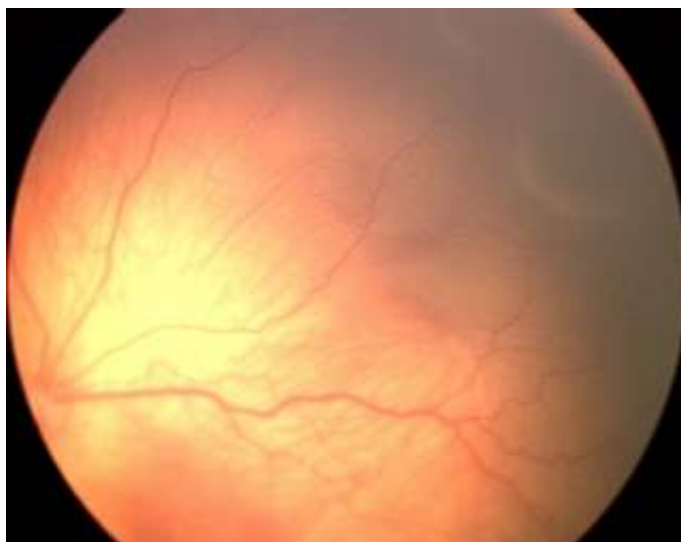


Рис. 25. Глазное дно того же пациента М., возраст 5 недель. Появление прерывистой демаркационной линии по границе с аваскулярной сетчаткой

Вторая подгруппа была сформирована из 62 глаз (19,7%) с васкуляризацией 1-й, 2-й и частично 3-й зоны, на которых к третьему осмотру вазоконстрикция центральных сосудов не обнаруживалась. Диаметр артерий увеличился до $59,25 \pm 1,75$ мкм, вен – до $86,25 \pm 1,50$ мкм, при этом зафиксировано нормальное дихотомическое деление концевых сосудов.

В третью подгруппу были включены 68 глаз (21,3%) с выявленной ранее васкуляризацией 1-й зоны сетчатки (рис. 26). Оказалось, что в этих случаях состояние глазного дна продолжало ухудшаться и в них обнаруживались признаки, указывавшие на переход преретинопатии в *заднюю агрессивную РН*. Это проявлялось в полном отсутствии роста сосудов в аваскулярную сетчатку и наличие васкуляризации сетчатки лишь в 1-й зоне глазного дна. В этих случаях сохранялась выраженная вазоконстрикция центральных сосудов сетчатки, вплоть до нитевидных (диаметр артерий – $44,61 \pm 2,74$ мкм, вен – $69,52 \pm 2,02$ мкм, коэффициент извитости (КИ) магистральных артерий – $1,079 \pm 0,018$). На границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки появлялись начальная извитость и расширение концевых сосудов. Диагностировалось усиление ишемического отека сетчатки. Характерной была симметричность патологического процесса на обоих глазах. Все вышеописанные клинические и морфометрические признаки

патологического процесса были нами приняты за *субклиническую стадию задней агрессивной РН* (рис. 27).

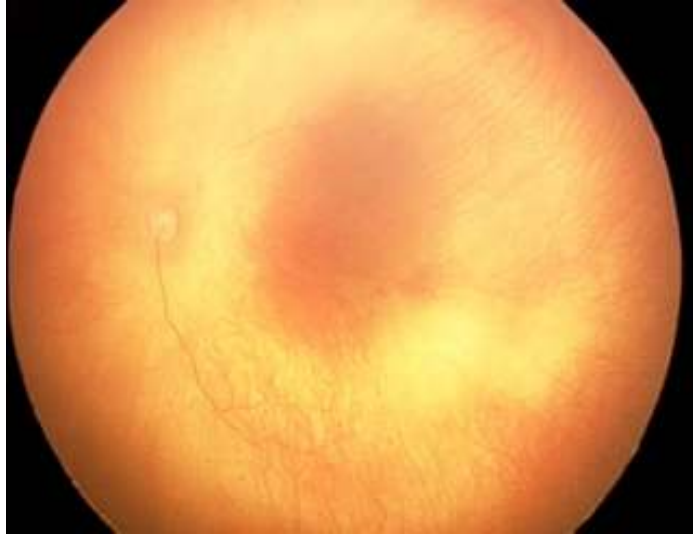


Рис. 26. Глазное дно пациента В., возраст – 4 недели (постконцептуальный возраст – 30 недель). Преретинопатия, высокий риск развития задней агрессивной РН



Рис. 27. Глазное дно пациента В., возраст – 4,5 недели (постконцептуальный возраст – 30,5 недель). Задняя агрессивная РН, субклиническая стадия. Расширение и извитость концевых сосудов

В ходе дальнейшего четвертого обследования, проведенного через 3-4 дня ($5,7 \pm 0,5$ неделя жизни), на всех 68 глазах наблюдалось дальнейшее ухудшение состояния глазного дна. Данное обстоятельство указывало на переход заболевания в следующую фазу развития, названную нами *стадией ранних клинических проявлений задней агрессивной РН* (рис. 28). В этих случаях, помимо нарастания отека сетчатки, выявлялась вазодилатация

магистральных сосудов сетчатки. Диагностировалось увеличение диаметра артерий до $78,58 \pm 4,41$ мкм, вен – до $128,93 \pm 3,03$ мкм, КИ артерий – до $1,079 \pm 0,018$. Наблюдалось усиление извитости и прогрессирующее расширение концевых сосудов (усиление сосудистого рисунка) на границе с аваскулярной сетчаткой, формирование множественных артериовенозных шунтов и появление петехиальных геморрагий из капилляров в этой области. По-прежнему отмечалось отсутствие роста сосудов в аваскулярную зону. Причем на 38 глазах обнаруживалось формирование артериовенозных шунтов в виде расширенных, извитых и петлеобразных сосудов в пределах васкуляризированной сетчатки, на 30 глазах – выходящих за ее границы. При этом шунтирование диагностировалось как в пределах одной сосудистой аркады (от 1 до 4 шунтов в области каждой аркады), так и между соседними сосудистыми аркадами (рис. 29а, б). Во всех случаях, как и при классическом течении РН, минуя стадию формирования демаркационной линии, появлялся широкий проминирующий демаркационный вал. Он обнаруживался на границе с аваскулярной сетчаткой с назальной стороны и распространялся на 4-6-ти часовых меридианов по границе васкуляризированной сетчатки. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано признаков экстраретинального роста в его проекции (рис. 30).

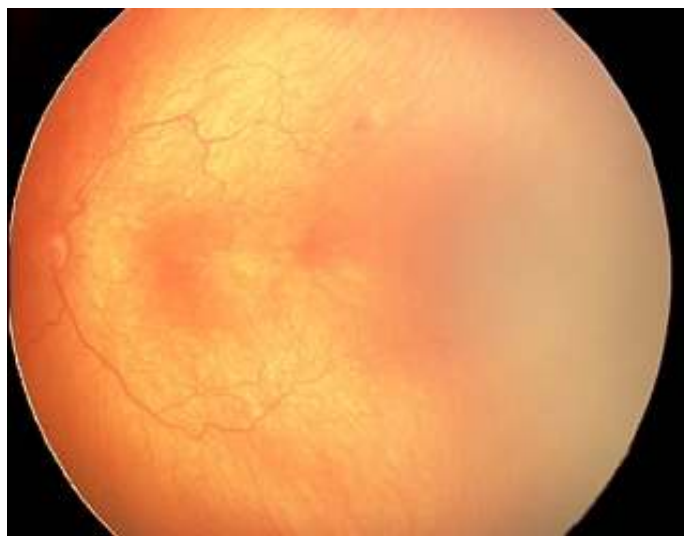


Рис. 28. Глазное дно пациента В., возраст – 5 недель (постконцептуальный возраст – 31 неделя). Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений. Расширение и повышение извитости магистральных и концевых сосудов



а



б

Рис. 29. Глазное дно пациента В., возраст – 5 недель (постконцептуальный возраст – 32 недели). Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений, формирование артериовенозных шунтов: а – в пределах одной сосудистой аркады; б – между соседними сосудистыми аркадами

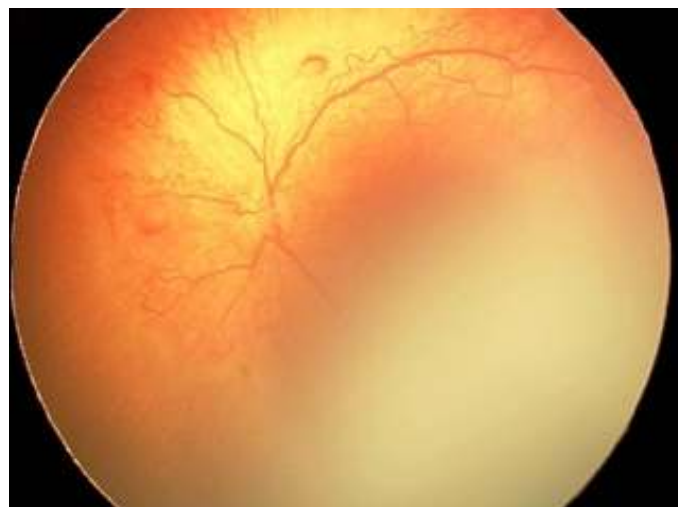


Рис. 30. Глазное дно пациента П., возраст – 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 33,5 недели). Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений. Формирование демаркационного вала с назальной стороны

Результаты осмотров, зафиксировавших дальнейшее прогрессирование задней агрессивной РН, указывали на отсутствие целесообразности продолжения обследований и подтверждали необходимость проведения незамедлительного лечения.

Таким образом, из 796 глаз с преретинопатией, выявленной на $3,6 \pm 0,5$ неделе жизни новорожденных (постконцептуальный возраст $32,5 \pm 1,7$ недель), прогрессирование заболевания произошло на 182 глазах (22,9%). Из них I стадия РН обнаружена на 114 глазах (14,4%), задняя агрессивная – в 68 случаях (8,5%). При этом в группе с отрицательной динамикой преретинопатии (317 глаз), обнаруженной на $4,7 \pm 0,4$ неделе жизни новорожденных (постконцептуальный возраст $33,7 \pm 1,7$ недель), это соотношение составило, соответственно, 36,1 и 21,3% (в целом 57,4%).

Данное обстоятельство указывает на то, что в случаях выявления на 3-4-й неделях жизни новорожденных (постконцептуальный возраст 30–34 недели) выраженного отека сетчатки, резкого сужения диаметра ее центральных артерий до $44,61 \pm 2,74$ мкм, вен – до $69,52 \pm 2,02$ мкм, извитости и расширения концевых сосудов вдоль границы с аваскулярной сетчаткой, наличия васкуляризации лишь в 1-й или в 1-й и частично 2-й зонах, следует констатировать *преретинопатию с высоким риском прогрессирования* и необходимость дальнейшего мониторинга.

4.2. Результаты цифрового динамического мониторинга при I стадии РН в 1-й группе наблюдения

При первом осмотре новорожденных на 4-5-й неделе их жизни (в среднем, $4,7 \pm 1,1$ недель; постконцептуальный возраст $35,6 \pm 1,0$ недель) I стадия РН обнаружена на 270 глазах 143 младенцев с гестационным сроком 27-35 недель (в среднем, $31,2 \pm 2,6$ недель) и массой тела при рождении 1000-2220 грамм (в среднем, 1680 ± 240).

К характерным ретиноскопическим признакам в этих случаях при использовании линзы с углом обзора 130° , в первую очередь, следует отнести

наличие демаркационной линии во 2-й или 3-й зонах глазного дна между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой. При этом на 68 глазах (25%) она имела прерывистый характер, в 203 случаях (75%) – была непрерывной. По протяженности на 52 глазах (19,2%) демаркационная линия была локальной и занимала не более 1-2 часовых меридианов. В 218 случаях (80,8%) она распространялась по окружности глазного дна суммарно на 4-12 часовых меридианов (рис. 31). Диаметр центральных сосудов заднего полюса глазного дна варьировал у артерий в пределах 49-63 мкм, у вен составлял 78-93 мкм, при КИ сосудов 1,05-1,09.

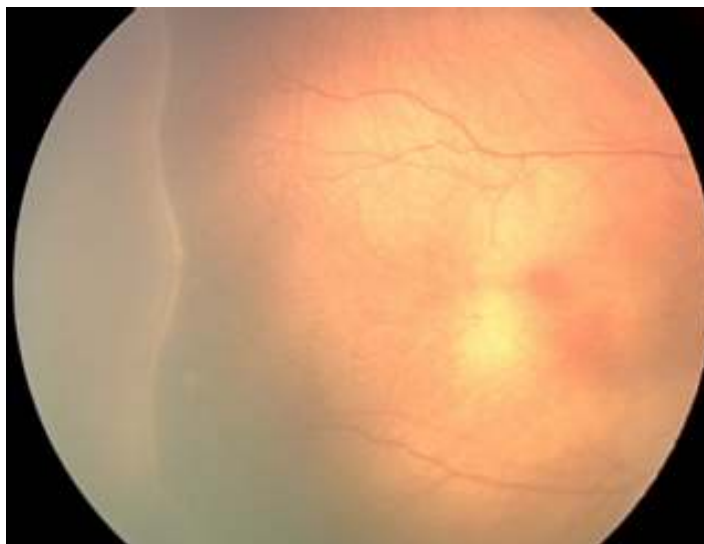


Рис. 31. Глазное дно пациента Р., возраст 4,5 недель, I стадия РН, распространенная демаркационная линия

Последующий второй осмотр проводили через 7-10 дней (средний возраст младенцев $5,7 \pm 0,9$ недель жизни; постконцептуальный возраст $36,5 \pm 1,0$ недель).

Следует уточнить, что по срокам он практически совпадал с описанным в разделе 4.1. осмотром глаз с преретинопатией, где в 114 случаях в этот период наблюдения была диагностирована I стадия РН. Поэтому дальнейший анализ течения I стадии РН по ретиноскопическим и морфометрическим признакам проводился нами не на 270 глазах, а на 384 – 114 глаз из преретинопатии и 270 глаз, первично выявленных.

Из них на 327 глазах (85,1%) состояние глазного дна оставалось без динамики. По-прежнему, как и в предыдущие сроки наблюдения, морфометрические показатели центральных сосудов заднего полюса глазного дна были следующими: средний диаметр артерий $50,24 \pm 0,93$ мкм, вен – $79,41 \pm 2,31$ мкм, КИ – $1,054 \pm 0,006$. На 130 глазах (39,7%) демаркационная линия определялась во 2-й зоне, на 197 (60,3%) – в 3-й зоне глазного дна, распространяясь по всей его окружности суммарно в пределах 1-6 часовых меридианов (рис. 32). Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило $220,80 \pm 18,74$ мм².

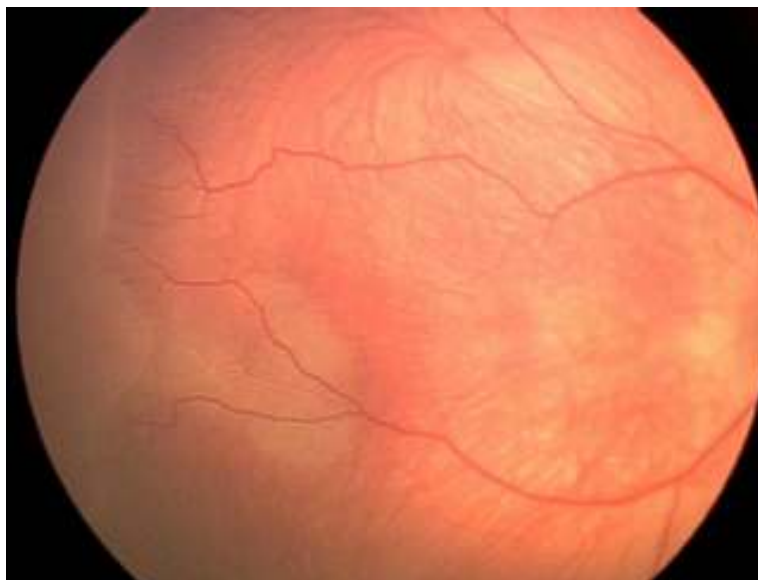


Рис. 32. Глазное дно пациента П., возраст – 6 недель. РН I стадия, демаркационная линия

В дальнейшем ретиноскопия в этих глазах проводилась 1 раз в две недели. При этом в сроки 10-13 недель жизни (в среднем, $11,8 \pm 0,6$ недель) васкуляризация сетчатки полностью завершалась, причем по мере роста сосудов демаркационная линия отодвигалась к периферии, одновременно становясь прерывистой и уменьшаясь по ширине, вплоть до полного исчезновения (рис. 33). В последующем частота обследований сокращалась до 1 раза в три месяца. К 6 месячному возрасту состояние сосудов сетчатки, оценивавшееся по значению их диаметров, полностью соответствовало показателям здоровых доношенных детей.

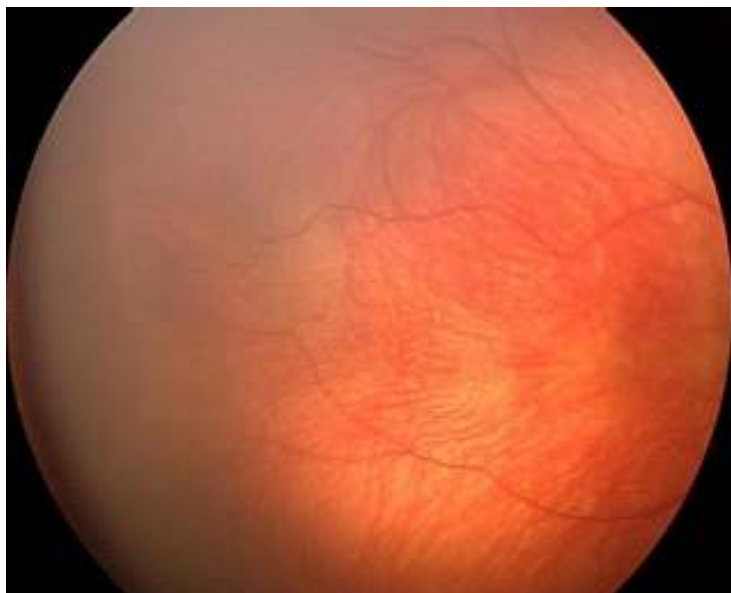


Рис. 33. Глазное дно того же пациента П., возраст – 11 недель.
Регресс I стадии РН

На остальных 57 глазах (14,9%) в ходе осмотра были выявлены признаки, свидетельствующие о прогрессировании заболевания. Так, на месте демаркационной линии обнаруживался широкий демаркационный вал, занимающий по протяженности 4-12 часовых меридианов. На 53 глазах (13,9%) он располагался во 2-й зоне, в 4 случаях (1%) – в 3-й зоне глазного дна. Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило $405,80 \pm 56,04$ мм². Отмечалось наличие преретинальных геморрагий, расположенных в области извитых коллатеральных сосудов. Диагностировалось увеличение диаметра магистральных сосудов: артерий, в среднем, до $63,91 \pm 1,46$ мкм, вен – до $107,14 \pm 3,15$ мкм, КИ артерий – $1,095 \pm 0,004$ (на первом осмотре диаметр артерий составлял $61,41 \pm 1,46$ мкм, вен – $92,04 \pm 3,15$ мкм, КИ артерий – $1,083 \pm 0,004$). Описанные выше признаки указывали на переход РН во II стадию.

В таблице 5 представлены значения диаметра центральных сосудов сетчатки и площадь ее васкуляризации при разных типах течения I стадии РН на 4-5-й неделе жизни новорожденных (постконцептуальный возраст 34-37-ми недель).

Диаметр центральных сосудов сетчатки и площадь ее васкуляризации ($M \pm m$) при разных типах течения I стадии РН на 4-5-й неделе жизни новорожденных ($n=384$)

Тип течения I стадии РН (группы)	Число глаз, % в группах	Диаметр артерий (мкм) $p=0,043$	Диаметр вен (мкм) $p=0,031$	КИ $p=0,097$	Площадь васкуляризации		
					1-й зоны число глаз, %	1-2-й зоны число глаз, %	1-3-й зона число глаз, %
Без динамики	327 85,1%	50,24 \pm 0,93	79,41 \pm 2,31	1,054 \pm 0,006	-	130 33,8%	198 51,3%
Отрицательная динамика	57 14,9%	61,41 \pm 1,46	92,04 \pm 3,15	1,083 \pm 0,004	-	53 13,9%	4 1,0%

Таким образом, в случаях обнаружения на 4-5-й неделе жизни новорожденных (постконцептуальный возраст 34-37 недель) таких ретиноскопических признаков, как увеличение диаметра центральных артерий, в среднем, до 61,41 \pm 1,46 мкм, вен – до 92,04 \pm 3,15 мкм, КИ артерий – 1,083 \pm 0,004, наличие демаркационной линии, распространяющейся по окружности глазного дна суммарно на 4-12 часовых меридианов, площади аваскулярной сетчатки 405,80 \pm 56,04 мм², а также усиление сосудистого рисунка на границе с аваскулярной сетчаткой с появлением множества извитых коллатералей, следует констатировать ***I стадию РН с неблагоприятным типом течения*** и обеспечивать тщательный дальнейший мониторинг.

4.3. Результаты цифрового динамического мониторинга при II стадии РН в 1-й группе наблюдения

При первом осмотре, проведенном на 4,5-5,5 неделе жизни новорожденных (в среднем 5,1 \pm 0,7 недель; постконцептуальный возраст 36,0 \pm 1,0 недель), II стадия РН обнаружена на 229 глазах 125 младенцев с гестационным сроком 27-34 недели (в среднем 31,8 \pm 1,5 недель) и массой тела при рождении 920-1830 грамм (в среднем 1400 \pm 230).

Во всех случаях по данным ретиноскопии, выполненной с помощью линзы с углом обзора 130° , определялся демаркационный вал белого или бледно-желтого цвета, локализовавшийся во 2-й или 3-й зонах глазного дна, возвышавшийся над плоскостью сетчатки и распространявшийся на 4-12-ти часовых меридианов (рис. 34). За демаркационным валом выявлялись извитые сосудистые коллатерали. На 62 глазах (27,3%) в области коллатералей обнаруживались единичные или множественные мелкие округлые или овальные очажки фиброзной ткани серого цвета, лежащие на поверхности сетчатки (рис. 35).

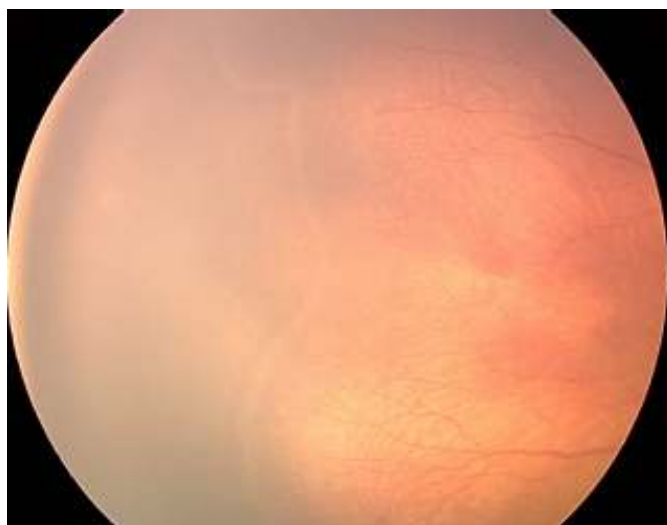


Рис. 34. Глазное дно пациента М., возраст – 4,4 недели (постконцептуальный возраст – 34,4 недели). РН II стадия, неблагоприятный тип течения. Демаркационный вал расположен циркулярно во 2-й зоне глазного дна

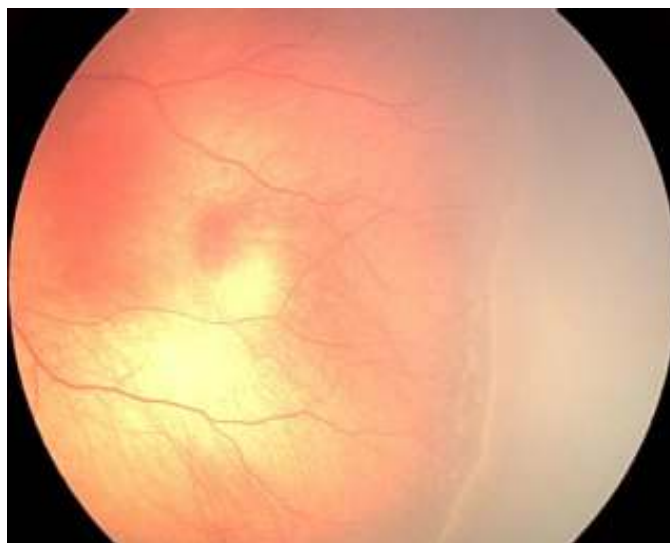


Рис. 35. Глазное дно пациента Ч., возраст – 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 35,6 недель). РН II стадия, неблагоприятный тип течения. Фиброзные очажки в васкуляризированной части сетчатки

На 52 глазах (22,7%) определялось наличие единичных, расширенных и незначительно извитых артериовенозных шунтов по границе с аваскулярной сетчаткой, в области которых выявлялись пре- и интратретинальные кровоизлияния. В ходе цифровой морфометрии зафиксированы следующие значения диаметров центральных сосудов заднего полюса глазного дна: диаметр артерий варьировал от 52 до 70 мкм, вен – от 83 до 113 мкм, КИ магистральных артерий – от 1,05 до 1,20.

Второй осмотр проводили через 7 дней при среднем возрасте младенцев $6,0 \pm 0,8$ недель жизни. Этот срок наблюдения практически совпадал со вторым осмотром глаз с первично выявленной I стадией РН с неблагоприятным типом течения. Учитывая, что к данному сроку наблюдения у этих детей прогрессирование болезни во II стадию произошло в 57 случаях, общее число глаз со II стадией РН составило 286 глаз (57 из I стадии и 229 глаз, первично выявленных).

В ходе обследования были выделены три подгруппы. Первую подгруппу составили 132 глаза (46,4%), в которых отмечалась положительная динамика процесса, заключающаяся в уменьшении диаметра магистральных сосудов заднего полюса глазного дна: артерий – до $50,50 \pm 1,25$ мкм, вен – до $81,25 \pm 1,50$ мкм (на первом осмотре у этих новорожденных диаметр артерий составлял $53,19 \pm 1,85$ мкм, вен – $85,11 \pm 1,92$ мкм, КИ артерий – $1,059 \pm 0,003$), а также незначительном росте и дихотомическом делении концевых сосудов. В этой группе глаз демаркационный вал распространялся на 4-6 часовых меридианов, определяясь в передней части 2-й зоны (50 глаз – 17,4%) или в 3-й зоне (83 глаза – 29%). Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило $210,60 \pm 21,06$ мм².

Во вторую подгруппу были включены 94 глаза (32,7%), на которых состояние глазного дна оставалось без динамики. Морфометрические показатели в этих случаях были прежними: средний диаметр артерий $56,25 \pm 2,50$ мкм, вен – $98,75 \pm 3,25$ мкм, КИ – $1,012 \pm 0,24$. Демаркационный вал, распространявшийся на 4-10-ти часовых меридианов, определялся во 2-й

зоне на 62 глазах (21,8%) или в задней части 3-й зоны на 32 глазах (10,9%). Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило $310,60 \pm 29,56$ мм². При этом в 36 случаях (12,7%) в области коллатералей имелись очажки экстраретинальной фиброзной ткани серого цвета, расположенные преимущественно в височном сегменте и выявленные еще на первом осмотре.

В третью подгруппу вошли 60 глаз (20,9%) с выявленной на них отрицательной динамикой, при которой обнаруживалось увеличение диаметра центральных сосудов: артерий до $70,16 \pm 3,16$ мкм, вен до $119,54 \pm 1,97$ мкм, КИ магистральных артерий до $1,171 \pm 0,44$ (на первом осмотре у этих новорожденных диаметр артерий составлял $68,06 \pm 3,16$ мкм, вен – $111,54 \pm 1,97$ мкм, КИ артерий – $1,171 \pm 0,44$). В этой группе глаз демаркационный вал определялся в задней части 2-й зоны глазного дна и распространялся на 6-12 часовых меридианов. Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило $371,32 \pm 50,41$ мм². Артериовенозные шунты, зафиксированные на первом осмотре, становились штопоробразно извитыми. Увеличивалось число мелких экстраретинальных фиброзных очажков, в некоторых местах становившихся сливными (рис. 36, 37). Выявленные клинико-морфометрические признаки свидетельствуют о развитии II стадии РН с неблагоприятным типом течения.



Рис. 36. Глазное дно пациента Н., возраст 6 недель. II стадия РН, очажки экстраретинальной фиброзной ткани



Рис. 37. Глазное дно того же пациента Н., возраст 6,5 недель. Прогрессирование II стадии РН, сливные фиброзные очажки

В таблице 6 представлены значения диаметра центральных сосудов сетчатки, площадь ее васкуляризации и коэффициент извитости артерий сетчатки при разных типах течения II стадии РН на 5-6-й неделях жизни новорожденных (постконцептуальный возраст 35-37 недель).

Таблица 6

Диаметр центральных сосудов сетчатки, площадь ее васкуляризации и коэффициент извитости артерий сетчатки ($M \pm m$) при разных типах течения II стадии РН на 5-6-й неделях жизни новорожденных ($n=286$)

Тип течения II стадии РН	Число глаз, %	Диаметр артерий (мкм) $p=0,041$	Диаметр вен (мкм) $p=0,022$	КИ $p=0,038$	Площадь васкуляризации		
					1-й зоны число глаз, %	1-2-й зоны число глаз, %	1-3-й зон число глаз, %
Положительная динамика	132 46,4%	$53,19 \pm 1,85$	$85,11 \pm 1,92$	$1,059 \pm 0,003$	-	50 17,4%	83 29%
Без динамики	94 32,7%	$56,25 \pm 2,5$	$98,75 \pm 3,25$	$1,012 \pm 0,24$	-	62 21,8%	32 10,9%
Отрицательная динамика	60 20,9%	$68,06 \pm 3,2$	$111,54 \pm 1,97$	$1,167 \pm 0,44$	-	60 20,9%	-

Третий осмотр глаз 1-й и 2-й подгрупп проводился через одну неделю (возраст $6,9 \pm 1,2$ недели). На всех глазах 1-й подгруппы и на 84 глазах (89%)

2-й подгруппы были выявлены признаки, свидетельствующие о начале регресса заболевания. Демаркационный вал уплощался, обнаруживался начальный рост сосудов в аваскулярную сетчатку. Расположенные за демаркационным валом коллатеральные сосуды начинали запускаться. Очажки фиброзной ткани становились едва заметными. В ходе цифровой морфометрии были зафиксированы следующие показатели диаметров магистральных сосудов заднего полюса глазного дна: артерий $51,50 \pm 0,75$ мкм, вен $82,50 \pm 1,50$ мкм. В дальнейшем ретиноскопия в этих глазах проводилась 1 раз в две недели. При этом в сроки 12-14 недель жизни (в среднем, $13,1 \pm 0,6$ недель) васкуляризация сетчатки полностью завершалась.

На 10 глазах 2-й группы (11%) в ходе третьего осмотра обнаруживались признаки прогрессирования заболевания: увеличение диаметра центральных сосудов и количества мелких экстраретинальных фиброзных очажков, в некоторых местах становившихся сливными.

В итоге, прогрессирующий характер заболевания выявлялся на 70 глазах (24,5%).

Полученные результаты позволили прийти к заключению, что выявленные на 5-6-й неделях жизни новорожденных (постконцептуальный возраст 35-37 недель) ретиноскопические признаки, включающие увеличение диаметра магистральных артерий до $68,06 \pm 3,2$ мкм, вен – до $111,54 \pm 1,97$ мкм, КИ – до $1,171 \pm 0,44$, площади аваскулярной сетчатки $371,32 \pm 50,41$ мм², расположение демаркационного вала во 2-й зоне глазного дна, его распространение на 6-12 часовых меридианов, наличие в области коллатералей незначительных округлых или овальных очажков фиброзной ткани серого цвета, лежащих на поверхности сетчатки, а также появление артериовенозных шунтов по границе с аваскулярной сетчаткой, свидетельствует о развитии ***II стадии РН с неблагоприятным типом течения***, что указывает на отсутствие целесообразности продолжения обследований и необходимость проведения лазерной коагуляции сетчатки.

4.4. Результаты цифрового динамического мониторинга при III стадии РН в 1-й группе наблюдения

При первичном осмотре, проведенном на 6-8-й неделе жизни новорожденных (в среднем, $7,0 \pm 1,1$ недель; постконцептуальный возраст – $37,0 \pm 1,2$ недель), III стадия РН обнаружена на 132 глазах 71 младенца с гестационным сроком 26-32 недели (в среднем, $29,1 \pm 2,2$ недель) и массой тела при рождении 780-1680 грамм (в среднем, 1250 ± 280).

Характерными ретиноскопическими признаками при использовании линзы с углом обзора 130° в этих случаях являлись: демаркационный вал, занимавший по протяженности 6-12 часовых меридианов; экстраретинальная фиброваскулярная ткань, расположенная на демаркационном вале или в непосредственной близости от него либо в виде отдельных участков серо-розового цвета, занимавших не более одного или двух часовых меридианов и локализовавшихся в височном сегменте (26 глаз – 41,7%) (рис. 38), либо в виде непрерывного вала, распространенного на 4-9 часовых меридианах (36 глаз – 58,3%) (рис. 39а, б). На 42 глазах (66,7%) экстраретинальная фиброваскулярная ткань локализовалась на границе 1-й и 2-й зон или во 2-й зоне, в 20 случаях (33,3%) – в задней части 3-й зоны глазного дна. За демаркационным валом выявлялись резко извитые и расширенные сосудистые коллатерали. На всех глазах на вале пролиферации или рядом с ним имелись кровоизлияния разной степени выраженности, источником которых служили новообразованные сосуды. При цифровой морфометрии обнаружены следующие показатели диаметров центральных сосудов заднего полюса глазного дна: артерий от 65 до 70 мкм, вен от 98 до 129 мкм; КИ магистральных артерий 1,08-1,17.

Учитывая большую вероятность быстрого прогрессирования РН на данной стадии второй осмотр проводился через короткий промежуток времени (3-4 дня), в результате которого глаза были разделены на две группы.

Первую подгруппу составили 83 пациента (62,7%), на которых при обследовании выявлены признаки, характерные для III стадии РН с неблагоприятным типом течения: значения диаметров центральных артерий — $72,94 \pm 2,87$ мкм, вен — $130,76 \pm 4,54$ мкм, КИ центральных артерий — $1,172 \pm 0,011$ (на первом осмотре у этих младенцев диаметр артерий составлял $69,50 \pm 2,00$ мкм, вен — $125,75 \pm 2,34$ мкм, КИ центральных артерий — $1,16 \pm 0,24$). При цифровой ретиноскопии на границе 1-й и 2-й зон или во 2-й зоне глазного дна определялась новообразованная фиброваскулярная ткань в виде непрерывного вала, распространенного на 6-9 часовых меридианов. Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило $328,92 \pm 47,61$ мм². Выявлялись резкое расширение и штопорообразная извитость сосудистых шунтов и коллатералей, четко расширенная капиллярная сеть и кровоизлияния различной степени интенсивности, вследствие чего во всех случаях потребовалось проведение лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки.

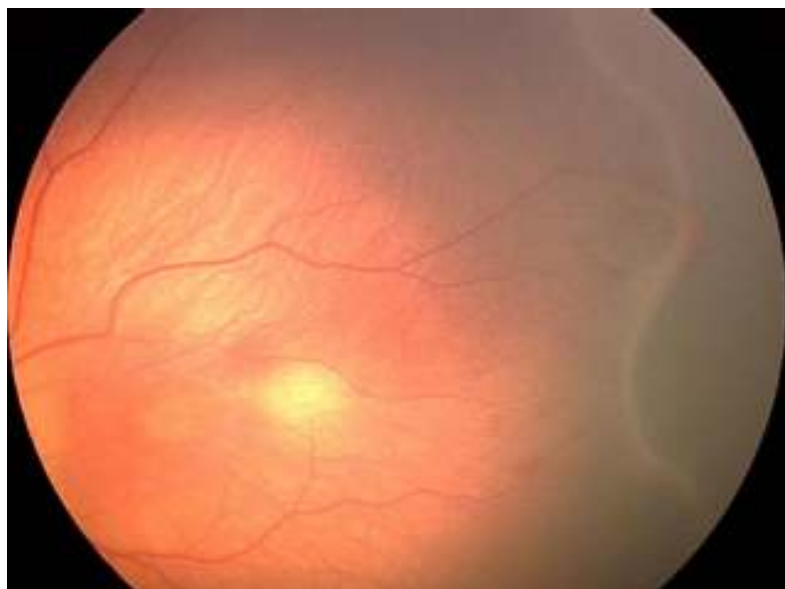


Рис. 38. Глазное дно пациента Е., возраст 6,2 недели, III стадия РН, благоприятный тип течения

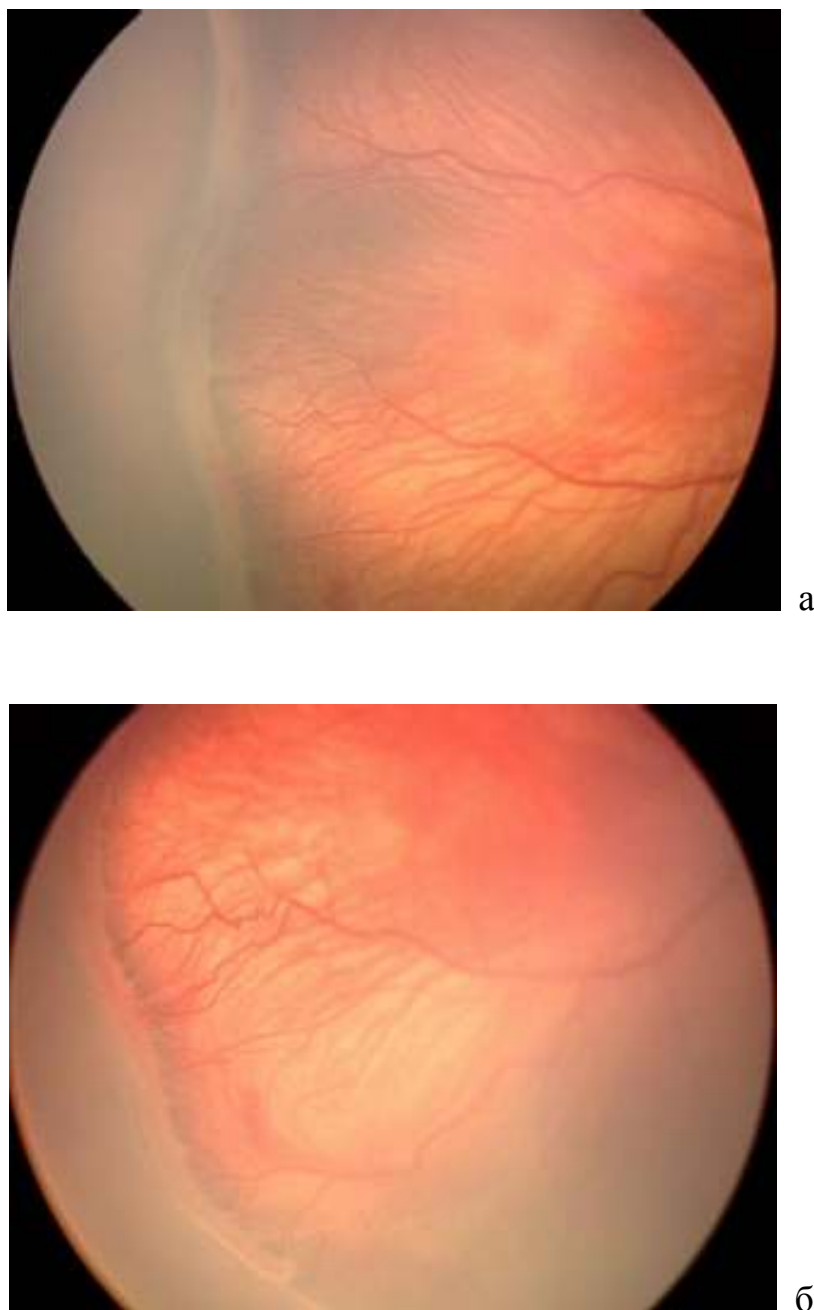


Рис. 39. Глазное дно пациента Ш., возраст – 6,2 недели (постконцептуальный возраст – 36,2 недели). РН III стадия, неблагоприятный тип течения:
а – распространенная фиброваскулярная ткань, кровоизлияние на вале пролиферации; б – новообразованная пролиферативная ткань серо-розового цвета

Во вторую подгруппу были включены 49 глаз (37,3%) с наличием экстраретинальной фиброваскулярной ткани, локализованной либо во 2-й зоне (26 глаз – 19,6%), либо в задней части 3-й зоны (23 глаза – 17,7%) глазного дна в виде отдельных гребней, занимающих по протяженности не более 1-4 часовых меридианов. Морфометрические показатели центральных

сосудов в этой группе глаз остались прежними: диаметр артерий варьировал в пределах 65-69 мкм, вен – 98-121 мкм, КИ – 1,10.

Контрольное обследование во 2-й подгруппе проведено еще через 3-4 дня, когда средний возраст младенцев достиг $7,5 \pm 0,4$ недели. В результате на 23 глазах (17,7%) выявлено дальнейшее расширение центральных сосудов заднего полюса глазного дна (артерий, в среднем, до $72,10 \pm 2,0$ мкм, вен – до $128,75 \pm 2,05$ мкм), зафиксировано увеличение ширины и протяженности вала экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации до 8 часовых меридианов. Кроме того, обнаруживался дальнейший рост новообразованных сосудов в стекловидное тело в виде пучков, вследствие чего фиброваскулярная ткань имела неровную поверхность. На всех 23 глазах констатировано развитие III стадии РН с неблагоприятным типом течения и проведена лазеркоагуляция сетчатки.

На остальных 26 глазах (19,6%) клиническая картина не изменилась, в сравнении с предыдущими сроками наблюдения. Фиброваскулярная ткань имела вид отдельных гребней, занимавших не более 1-2 часовых меридианов и локализованных в височном сегменте, при этом на 8 глазах (5,9%) расположенных во 2-й зоне глазного дна, в 18 случаях (13,7%) – в 3 зоне. Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило, как и на предыдущих осмотрах $189,54 \pm 13,46$ мм². Морфометрические показатели центральных сосудов оставались на прежнем уровне (диаметр артерий $63,02 \pm 1,82$ мкм, вен – $95,41 \pm 1,50$ мкм, КИ – $1,091 \pm 0,005$).

В таблице 7 представлены значения диаметра центральных сосудов сетчатки, площадь ее васкуляризации и коэффициент извитости артерий сетчатки при разных типах течения III стадии РН на 6-8-й неделях жизни новорожденных (постконцептуальный возраст 36-38 недель).

Диаметр центральных сосудов сетчатки, площадь ее васкуляризации и коэффициент извитости артерий сетчатки ($M \pm m$) при разных типах течения III стадии РН на 6-8-й неделях жизни новорожденных ($n=132$)

Тип течения III стадии РН	Число глаз, %	Диаметр артерий (мкм)	Диаметр вен (мкм)	КИ	Площадь васкуляризации		
					1 зона число глаз, %	1-2 зона число глаз, %	1-3 зона число глаз, %
Без динамики	26 19,6%	63,02±1,82	95,41±1,50	1,091±0,005	-	8 5,9%	18 13,7%
Отрицательная динамика	106 80,4%	72,94±2,87	130,76±4,54	1,16±0,24	-	106 80,4%	-
Всего глаз с III стадией РН	132	$p=0,054$	$p=0,017$	$p=0,12$	100%		

Следующий осмотр в группе без динамики проведен еще через 1 неделю в среднем возрасте новорожденных $8,5 \pm 0,7$ недель жизни. В ходе осмотра диагностированы клинические признаки, свидетельствовавшие о начальных признаках регресса заболевания. К ним следует отнести: уплощение вала экстраретинальной пролиферации, изменение ее цвета на серый, что указывает на уменьшение сосудистой активности и преобладание фиброзного компонента над васкулярным, запустевание новообразованных сосудов. При цифровой морфометрии зафиксировано уменьшение диаметра магистральных сосудов заднего полюса глазного дна: артерий до $53,50 \pm 0,75$ мкм, вен – до $102,50 \pm 1,50$ мкм, при сохранности КИ – $1,091 \pm 0,005$.

Дальнейший динамический мониторинг осуществлялся еженедельно, что позволило проследивать вышеперечисленные клинические признаки регресса заболевания на протяжении 3-6 недель. К 14-17-й неделям жизни (в среднем, на $15,1 \pm 1,4$ неделе) экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация исчезла, хотя изменения в состоянии сосудистой системы сетчатки оставались в виде умеренного расширения магистральных сосудов заднего полюса глазного дна и повышенной извитости артерий (рис. 40, 41). К 6 месячному возрасту значения диаметров сосудов полностью соответствовали показателям здоровых доношенных детей при по-прежнему сохранявшейся повышенной извитости артерий и ослаблении сосудистого

рисунка на периферии сетчатки в области бывшего расположения аваскулярной зоны.

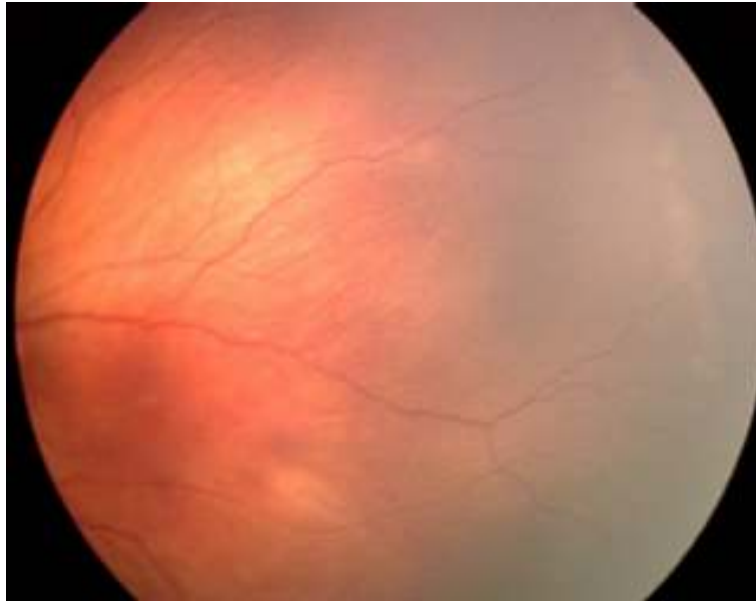


Рис. 40. Глазное дно пациента А., возраст 14 недель. Регресс III стадии РН



Рис. 41. Глазное дно пациента Д., возраст 3 года. Исход III стадии РН (сохраняющаяся повышенная извитость центральных артерий)

В итоге, неблагоприятный тип течения наблюдался на 106 глазах с III стадией РН (80,4%).

Таким образом, в случаях выявления на 6-8-й неделях жизни младенцев (постконцептуальный возраст 36-38 недель) ретиноскопических признаков,

включающих увеличение диаметра центральных артерий до $72,94 \pm 2,87$ мкм, вен – до $130,76 \pm 4,54$ мкм, КИ – до $1,16 \pm 0,24$, площади аваскулярной сетчатки $328,92 \pm 47,61$ мкм, наличие во 2-й зоне глазного дна новообразованной экстраретинальной фиброваскулярной ткани в виде непрерывного вала, распространенного на 6-9 часовых меридианов, резкое расширение и штопорообразную извитость сосудистых шунтов и коллатералей за валом пролиферации, свидетельствует о наличии **III стадии заболевания с неблагоприятным типом течения**, необратимости патологического процесса и о невозможности самопроизвольного регресса, что требует незамедлительного проведения лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки.

4.5. Результаты цифрового динамического мониторинга при задней агрессивной РН в 1-й группе наблюдения

При первом осмотре новорожденных на 4,5-6,0-й неделе их жизни (в среднем, $5,1 \pm 1,0$ недель; постконцептуальный возраст $31,6 \pm 1,0$ недель) задняя агрессивная РН обнаружена на 32 глазах 16 младенцев с гестационным сроком 25-31 неделя (в среднем, $27,8 \pm 2,4$ недель) и массой тела при рождении 680-1310 грамм (в среднем, 1180 ± 240).

Различная ретиноскопическая картина глаз с задней агрессивной РН (ЗА РН) по результатам первого же осмотра привела к необходимости разделения на подгруппы.

В первую подгруппу вошли 10 глаз со стадией ранних клинических проявлений задней агрессивной РН. Выявленные в этой группе ретиноскопические признаки соответствовали таковым из группы глаз со стадией ранних клинических проявлений задней агрессивной РН, развившейся из преретинопатии с высоким риском прогрессирования.

Во вторую подгруппу вошли 22 глаза с названной нами стадией манифестации задней агрессивной РН. В этих случаях характерными ретиноскопическими признаками являлись выраженный отек сетчатки, высокий вал экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации,

расположенный на границе 1-й зоны или задней части 2-й зоны глазного дна, в виде разомкнутого кольца (или «подковы»). Среднее значение площади аваскулярной сетчатки составило $497,49 \pm 69,21$ мм². Выявлялись множественные интра- и преретинальные геморрагии как в области вала, так и в васкуляризированной части сетчатки, в которой регистрировались скопления пролиферации капилляров, расположенных хаотично, интра- и преретинально. Отмечались множественные артериовенозные шунты в области вала пролиферации или выходящие за границы васкуляризированной сетчатки. Диагностировалась выраженная вазодилатация магистральных сосудов сетчатки (увеличение диаметра артерий до $88,20 \pm 4,54$ мкм, вен – до $157,48 \pm 6,91$ мкм), повышение КИ артерий до $1,204 \pm 0,034$. В таблице 8 представлены морфометрические показатели сетчатки при задней агрессивной РН (рис. 42-45).

Таблица 8

Морфометрические показатели сетчатки при ЗА РН

Морфометрические показатели	Стадия ранних клинических проявлений задней агрессивной РН	Стадия манифестации задней агрессивной РН	p
Диаметр вен, мкм	$128,93 \pm 3,03$	$157,48 \pm 6,91$	0,02
Диаметр артерий, мкм	$78,58 \pm 4,41$	$88,2 \pm 4,54$	0,075
КИ	$1,079 \pm 0,018$	$1,204 \pm 0,034$	0,01
S аваскулярной зоны	$566,91 \pm 73,30$	$497,49 \pm 69,21$	0,821

Использование U-теста Манна-Уитни показало, что для ЗА РН площадь аваскулярной зоны при различных стадиях развития РН различается статистически незначимо. Для остальных параметров различия достоверны.

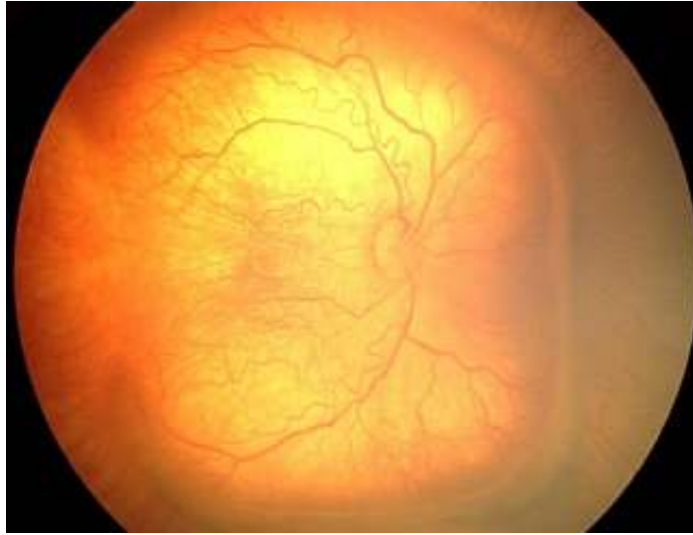


Рис. 42. Глазное дно пациента В., возраст – 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 35,5 недель). Задняя агрессивная РН, стадия манифестации. Экстраретинальная пролиферация в виде «подковы»



а



б



В

Рис. 43. Глазное дно пациента Б., возраст – 7 недель (постконцептуальный возраст – 36 недель). Задняя агрессивная РН, стадия манифестации:
 а – магистральные артерии и вены резко расширены и извиты;
 б – ретинальные кровоизлияния в васкуляризированной части сетчатки, распространенная экстраретинальная пролиферация, артериовенозные шунты; в – фиброваскулярная пролиферация в виде «подковы»



Рис. 44. Глазное дно пациента П., возраст – 7,2 недель (постконцептуальный возраст – 36,2 недель). Задняя агрессивная РН, стадия манифестации. Экстраретинальная пролиферация, ретинальные кровоизлияния в васкуляризированной части сетчатки, в области вазопротиферации



Рис. 45. Глазное дно пациента Б., возраст – 7,5 недель (постконцептуальный возраст – 36,5 недель). Задняя агрессивная РН, стадия манифестации. Экстраретинальная пролиферация в виде «подковы», множественные ретинальные и преретинальные кровоизлияния

Таким образом, выявление на 5-6-й неделях жизни младенца (постконцептуальный возраст – 31-33 недели) прогрессирующей вазодилатации в сочетании с крайней степенью дезорганизации сосудистой системы сетчатки свидетельствует о развитии особо тяжелой формы РН – задней агрессивной РН. При этой форме заболевания объективный мониторинг приобретает особое значение, учитывая необратимость патологического процесса и реальную опасность развития неконтролируемого роста новообразованных сосудов, что требует незамедлительной лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки.

4.6. Прогностическая модель исхода течения РН

Для построения прогностической модели, позволяющей определять вероятность того или иного исхода течения II и III стадий РН по данным диагностического обследования, применялся метод логистической регрессии [66].

В качестве зависимой переменной использовался дихотомический признак, имеющий два уровня: 0 – имеет место самопроизвольный регресс II

и III стадий РН, I – регресс отсутствует, требуется проведение лазерной коагуляции.

Одним из этапов построения прогностической модели являлся анализ корреляционных зависимостей независимых переменных, в ходе которого было установлено, что наименее зависят друг от друга гестационный срок, извитость сосудов и площадь аваскулярной зоны (коэффициент корреляции от -0,2 до 0,1712 с уровнем значимости $p=0,064-0,149$).

С целью исключения из выборки зависимых данных из группы со II стадией были исключены 57 глаз, у которых первичное выявление РН было на I стадии. Аналогично, из группы с III стадией исключены 70 глаз, которые перешли в данную группу из II стадии, т.к. у них отмечалось прогрессирование заболевания. Таким образом, анализу подвергались только данные независимых наблюдений. Статистическую выборку составили 229 глаз с II стадией и 62 глаза с III стадией, участвующих в построении математической модели.

Объединение всех предикторов в один набор привело к построению неинформативной модели, достигнутый уровень значимости для уравнения логистической регрессии в целом $p=0,0932$. Вследствие этого было определено два набора независимых переменных для построения двух независимых моделей: 1) гестационный возраст (x_1 , нед) и коэффициент извитости артерий (x_2), 2) гестационный возраст (x_1 , нед) и площадь аваскулярной зоны (x_2 , мм^2).

Для исключения грубых ошибок выборки, в частности, значений, резко отличающихся от среднего показателя, использовался критерий Смирнова, предполагающий нормальное распределение случайной величины [38]. Критерий действителен для наиболее широко встречающихся случаев, при которых генеральные параметры неизвестны, а известны лишь их оценки, произведенные на основании анализируемой выборки.

В ходе математических расчетов было построено две логистические регрессионные модели.

Для построения логистической модели I массив данных для расчета состоял из 101 наблюдения, из них в 73 случаях (72,3%) в дальнейшем выполнялась лазерная коагуляция, в 28 случаях (27,7%) наблюдался самопроизвольный регресс. Расчеты, выполненные в пакете статистического анализа Statistica 6.0, позволили определить вид логистической функции:

$$Y = \exp(-2 + 0,8 \cdot x_1 - 21,26 \cdot x_2) / (1 + \exp(-2 + 0,8 \cdot x_1 - 21,26 \cdot x_2)), \quad (I)$$

где Y – вероятность самопроизвольного регресса; x_1 – гестационный срок, нед; x_2 – коэффициент извитости сосудов.

Для оценки статистической значимости всего уравнения в целом вычислялась статистика χ^2 . Так, для приведённого выше уравнения эта статистика равна 42,028 что при числе степеней свободы $df=1$ даёт достигнутый уровень значимости $p < 0,001$. Все коэффициенты уравнения статистически значимы, $p < 0,001$ и $p = 0,0005$ соответственно для коэффициентов при x_1 и x_2 .

Информационная способность модели (процент конкордации) при данном наборе предикторов составляет 84%. Данный параметр равен доле наблюдений, правильно классифицированных в отдельные подгруппы зависимого показателя с помощью уравнения логистической регрессии. В ходе анализа остатков, т.е. значений, которые не могут быть объяснены независимыми переменными, установлено, что распределение остатков близко к нормальному, что подтверждает адекватность модели (рис. 46).

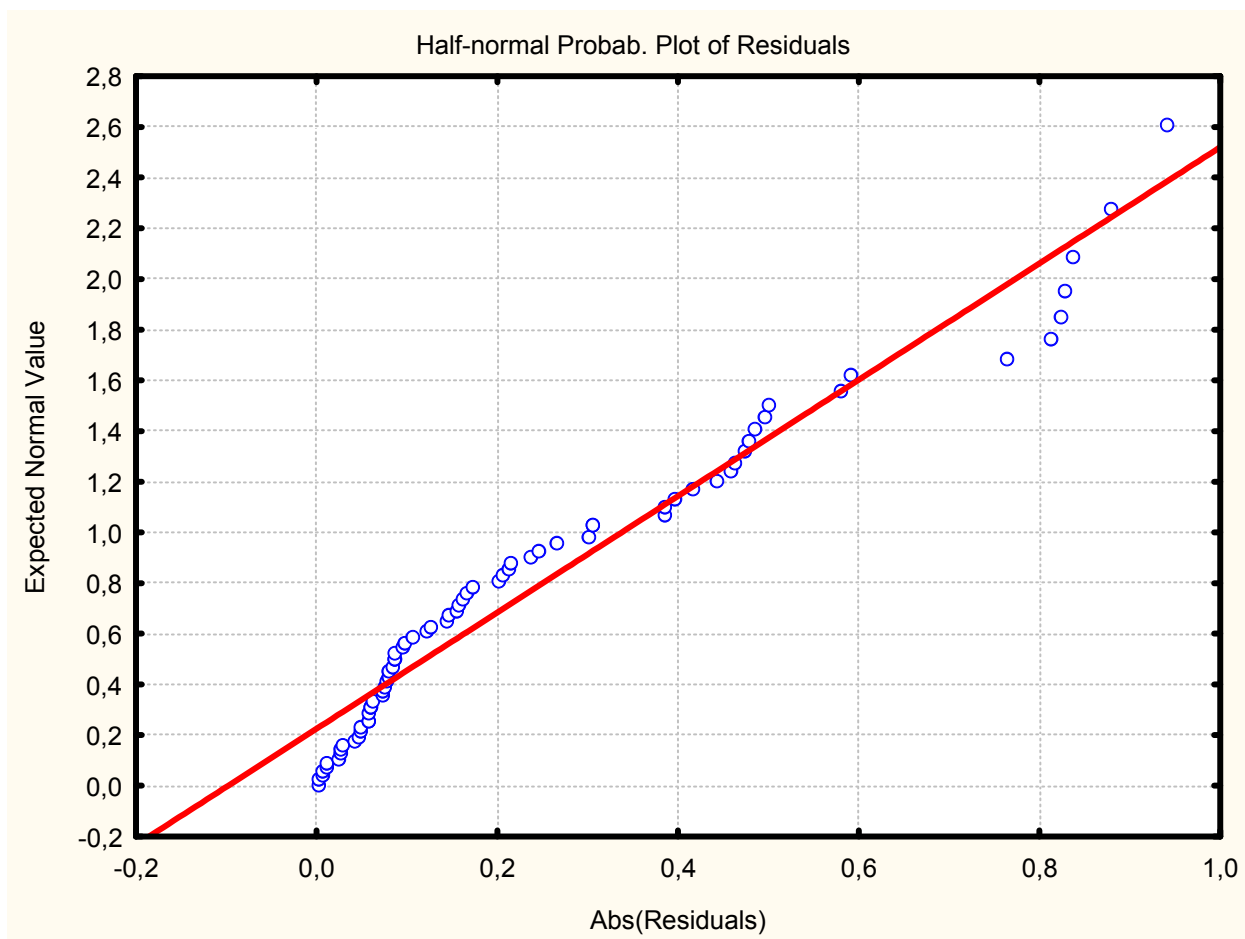


Рис. 46. Анализ остатков построенной регрессионной модели (I)

Для построения логистической регрессионной модели II использовались данные, аналогичные построению модели I, т.е. 101 наблюдение. Полученная логистическая функция имеет вид:

$$Y = \exp(-11,18 + 0,57 \cdot x_1 - 0,0265 \cdot x_2) / (1 + \exp(-11,18 + 0,57 \cdot x_1 - 0,0265 \cdot x_2)), \quad (II)$$

где Y – вероятность самопроизвольного регресса; x_1 – гестационный срок, нед; x_2 – площадь аваскулярной сетчатки, мм^2 .

Значимость уравнения регрессии определялась с использованием критерия χ^2 . Статистика для данного случая равна 32,324, достигнутый уровень значимости $p=0,00001$.

Коэффициенты уравнения (II) статистически значимы, $p=0,01$ и $p=0,00213$ для коэффициентов при x_1 и x_2 . Информационная способность модели составляет 82,6%.

Согласно данным, представленным на рис. 47, остатки построенной регрессионной модели (II) группируются вдоль линии, характеризующей нормальное распределение, причем их среднее значение близко к нулю, т.е. построенная модель адекватна.

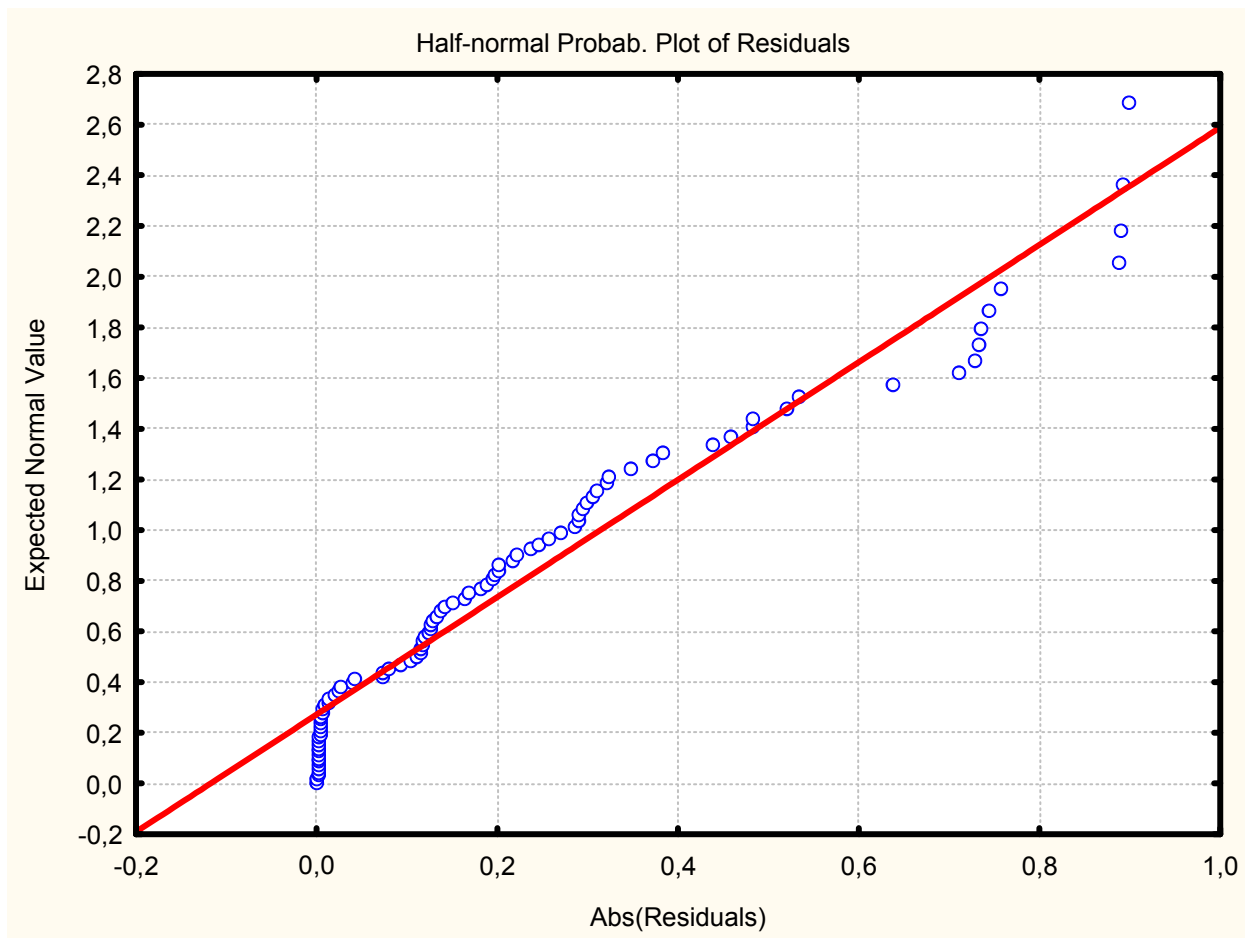


Рис. 47. Анализ остатков построенной регрессионной модели (II)

Таким образом, на основании данных клинических исследований, построены две математические прогностические модели, позволяющие оценить вероятность самопроизвольного регресса после первичного выявления II и III стадий РН.

В ходе исследования выяснилось, что кажущаяся независимость таких переменных, как диаметр вен и артерий, масса тела при рождении оказались в сильной взаимной корреляционной зависимости. Линейное комбинирование данных параметров не привело к разрыву корреляционных связей в исходных данных. Именно требование к слабой корреляционной

связи между независимыми переменными отразилось в том, что в первой модели в качестве переменных были выбраны гестационный возраст и коэффициент извитости сосудов, а во второй – гестационный возраст и площадь аваскулярной зоны сетчатки. Построенные логистические регрессионные модели являются равнозначными, при этом выбор методики прогнозирования определяется в клинической практике теми или иными имеющимися исходными данными.

Высокие информационные способности моделей (84 и 82,6%) позволяют определять вероятность самопроизвольного регресса с достаточной степенью достоверности. В сочетании с анализом общей клинической картины развития заболевания применение этих математических моделей позволяет в максимальном объеме оценить возможный риск дальнейшего развития РН и выбрать оптимальную тактику лечения.

4.7. Клинико-морфометрическая классификация РН

Совокупность полученных результатов ретиноскопии и морфометрии сетчатки при различных стадиях РН убедительно свидетельствует о том, что диагностический цифровой мониторинг позволяет прогнозировать развитие и определять характер течения разных стадий заболевания (благоприятный или неблагоприятный)^{1,2}.

Так, преретинопатия обнаружена на 796 глазах 398 младенцев с гестационным сроком $29,5 \pm 1,2$ недель и массой тела при рождении 1080 ± 110 грамм, что составило 21,7% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН (3656 глаз 1828 недоношенных новорожденных). На 182

¹ Патент 2303942 РФ, МПК А61В3/12. Способ прогнозирования течения ранних стадий ретинопатии недоношенных [Текст] / Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. заявитель и патентообладатель Федеральное Государственное Учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU). – № 2006102602; заявл. 31.01.2006; опубл. 10.08.2007. Бюл. № 22. – 7 с.

² Патент 2340314 РФ, МПК А61F9/00, А61В5/00. Способ прогнозирования течения активных стадий ретинопатии недоношенных [Текст] / Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Володин П.Л., Терещенкова М.С.; заявитель и патентообладатель Федеральное Государственное Учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU). – № 2007114940; заявл. 20.04.2007; опубл. 10.12.2008. Бюл. № 34. – 10 с.

глазах (22,9%) зарегистрирован высокий риск дальнейшего прогрессирования преретинопатии (неблагоприятный тип течения). Из них прогрессирование заболевания в I стадию РН произошло на 114 глазах (14,4%), в субклиническую стадию задней агрессивной РН – 68 глазах (8,5% от всей группы глаз с преретинопатией).

I стадия РН выявлена на 384 глазах 204 младенцев (114 глаз из преретинопатии с высоким риском прогрессирования и 270 глаз первично выявленных) с гестационным сроком $31,2 \pm 2,6$ недель и массой тела при рождении 1680 ± 240 грамм на $4,7 \pm 1,1$ неделе жизни, что составило 10,5% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН. На 57 глазах (14,9%) зарегистрирован неблагоприятный тип течения с дальнейшим прогрессированием до II стадии.

II стадия РН первично выявлена на 229 глазах 125 младенцев с гестационным сроком $31,8 \pm 1,5$ недель и массой тела при рождении 1400 ± 230 грамм) на $5,1 \pm 0,7$ неделе их жизни, что составило 7,8% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН. Всего со II стадией РН было 286 глаз 155 детей, включая 57 глаз, перешедших из I стадии. На 70 глазах (24,5%) зарегистрирован неблагоприятный тип течения и принято решение о необходимости проведения лазерной коагуляции сетчатки с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания.

III стадия РН развилась на 132 глазах 71 младенца с гестационным сроком $29,1 \pm 2,2$ недель и массой тела при рождении 1250 ± 280 грамм) на $7,0 \pm 1,1$ неделе жизни, что составило 3,6% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН. На 106 глазах (80,4%) зарегистрирован неблагоприятный тип течения и принято решение о необходимости срочного проведения лазерной коагуляции сетчатки.

Задняя агрессивная РН зафиксирована на 100 глазах 50 младенцев (68 глаз из преретинопатии с неблагоприятным типом течения и 32 глаза первично выявленных) с гестационным сроком $27,8 \pm 2,4$ недель, массой тела при рождении 1100 ± 120 грамм на $5,7 \pm 0,6$ неделе их жизни, что составило 2,7% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН.

Учитывая, что задняя агрессивная РН во всех случаях имеет прогрессирующий характер, принято решение о незамедлительном проведении лазерной коагуляции сетчатки

Данные цифрового анализа особенностей формирования сосудистых нарушений в заднем полюсе глазного дна и на границе с аваскулярной сетчаткой на ранних стадиях РН указывали на их высокую информативность в определении типа течения РН на каждой стадии (благоприятный с низким риском прогрессирования или неблагоприятный с высоким риском прогрессирования):

- при выявлении у младенцев с преретинопатией резкого сужения диаметра ее центральных артерий до $44,61 \pm 2,74$ мкм и вен до $69,52 \pm 2,02$ мкм, площади аваскулярной сетчатки до $565,92 \pm 78,30$ мм² диагностировался неблагоприятный тип течения данной стадии с высоким риском дальнейшего прогрессирования;

- при выявлении у младенцев с I стадией РН диаметра артерий до $61,41 \pm 1,46$ мкм, вен до $92,04 \pm 3,15$ мкм, КИ артерий до $1,083 \pm 0,004$, площади аваскулярной сетчатки до $405,80 \pm 56,04$ мм² диагностировался неблагоприятный тип течения данной стадии с высоким риском дальнейшего прогрессирования;

- при выявлении у младенцев со II стадией РН диаметра артерий до $68,06 \pm 3,2$ мкм, вен до $111,54 \pm 1,97$ мкм, КИ до $1,171 \pm 0,44$, площади аваскулярной сетчатки до $371,32 \pm 50,41$ мм² диагностировался неблагоприятный тип течения данной стадии с высоким риском дальнейшего прогрессирования;

- при выявлении у младенцев с III стадией РН диаметра артерий до $72,94 \pm 2,87$ мкм, вен до $130,76 \pm 4,54$ мкм, коэффициента извитости артерий до $1,16 \pm 0,24$, площади аваскулярной сетчатки до $328,92 \pm 47,61$ мм² диагностировался неблагоприятный тип течения данной стадии с высоким риском дальнейшего прогрессирования.

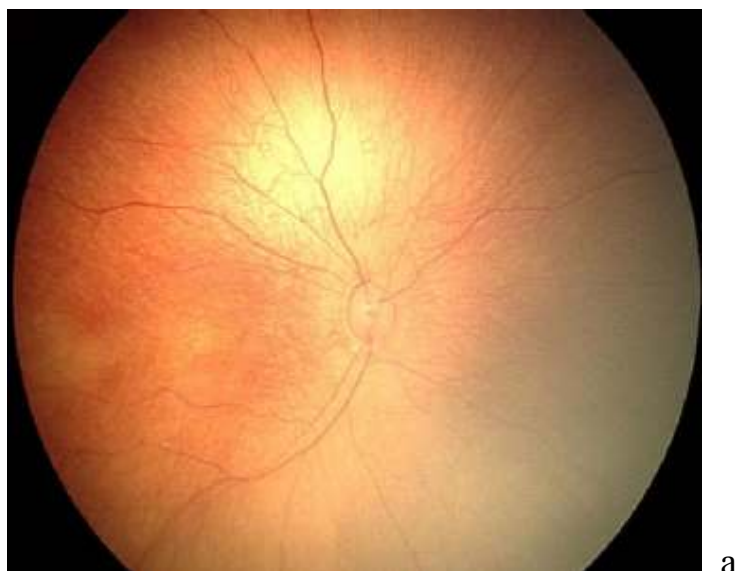
Резкое увеличение диаметра артерий до $88,20 \pm 4,54$ мкм, диаметра вен до $157,48 \pm 6,91$ мкм, повышение КИ артерий до $1,204 \pm 0,034$ в сочетании с

крайней степенью дезорганизации сосудистой системы сетчатки свидетельствуют о развитии особо тяжелой формы РН – задней агрессивной РН. При этой форме заболевания объективный мониторинг приобретает особое значение, учитывая необратимость патологического процесса и реальную опасность развития неконтролируемого роста новообразованных сосудов, что требует незамедлительной лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки.

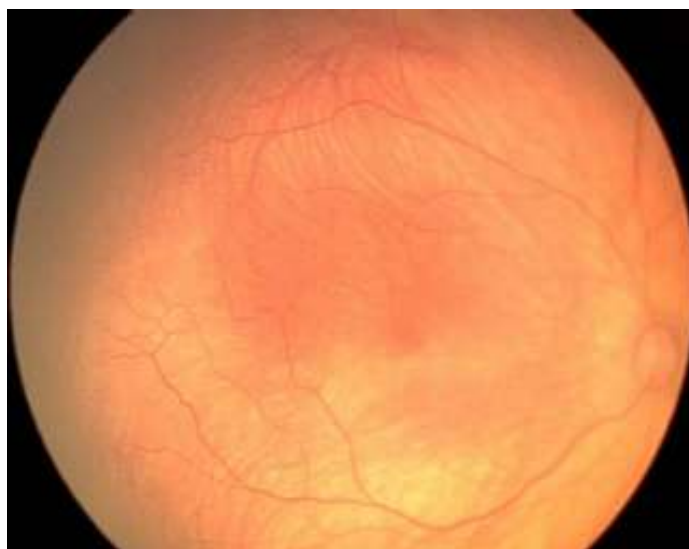
На основе полученных результатов была разработана собственная классификация активной ретинопатии недоношенных, которая, в отличие от Единой международной классификации (The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited, 2005) предусматривает деление каждой стадии активного периода РН на благоприятный и неблагоприятный типы течения в зависимости от объективных критериев прогрессирования или регресса заболевания, что является существенным фактором в выборе своевременного адекватного лечения.

Преретинопатия

Благоприятный тип – низкий риск прогрессирования, при котором выявляются ишемический отек сетчатки и нарушение роста сосудов вдоль условной линии, разделяющей васкуляризованную и аваскулярную сетчатку и имеющей вид «обрыва сосудов» (рис. 48 а, б).



а



б

Рис. 48. Преретинопатия, благоприятный тип: а – центральная область
глазного дна; б – периферия

Неблагоприятный тип – высокий риск прогрессирования, когда обнаруживается выраженный отек сетчатки, извитость и расширение концевых сосудов вдоль границы с аваскулярной сетчаткой (рис. 49а, б).

I стадия РН

Благоприятный тип – низкий риск прогрессирования, при котором формируется демаркационная линия между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой, распространяющаяся по окружности глазного дна суммарно на 1-6 часовых меридианов (рис. 50а, б).

Неблагоприятный тип – высокий риск прогрессирования, при котором демаркационная линия по протяженности занимает от 4 до 10 часовых меридианов (рис. 51а, б).

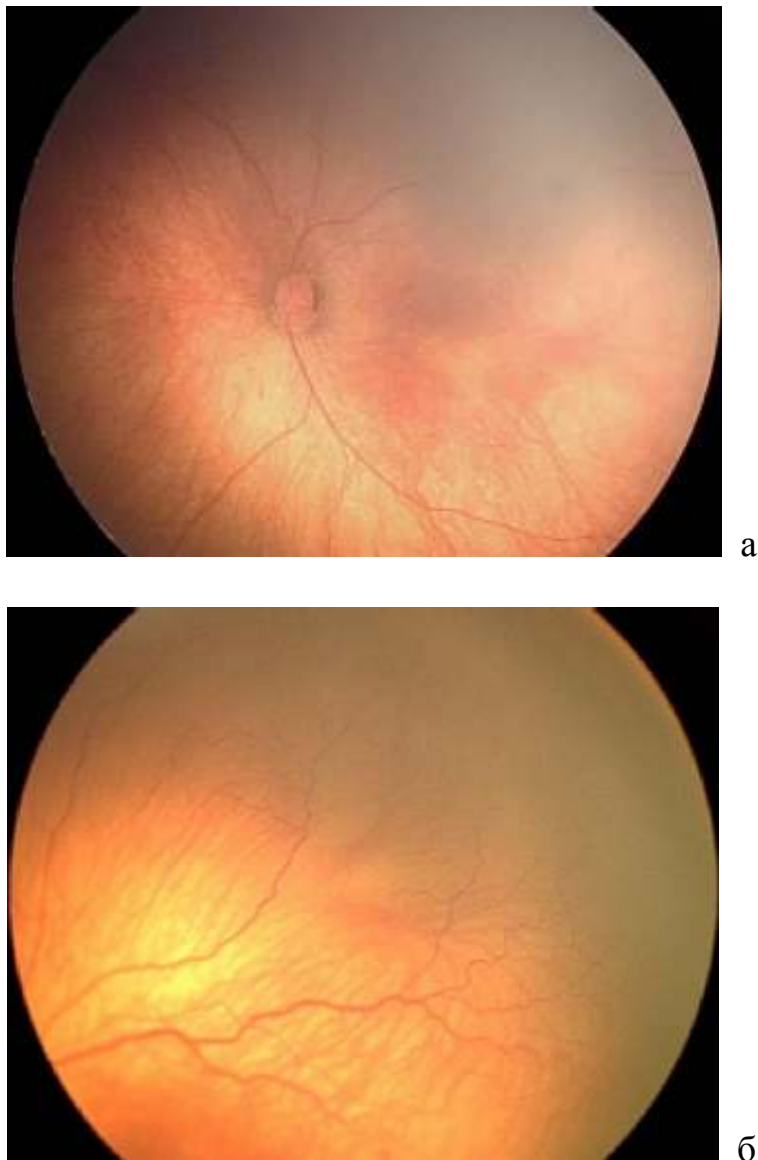


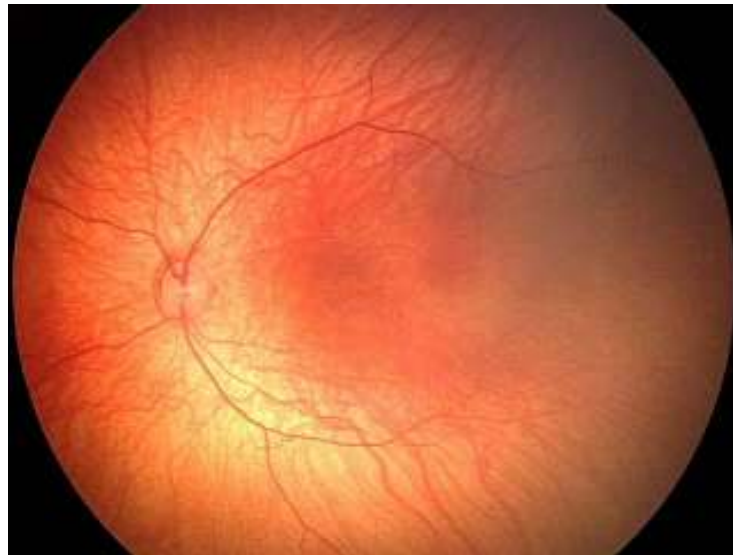
Рис. 49. Преретинопатия, неблагоприятный тип: а – центральная область глазного дна; б – периферия

II стадия РН

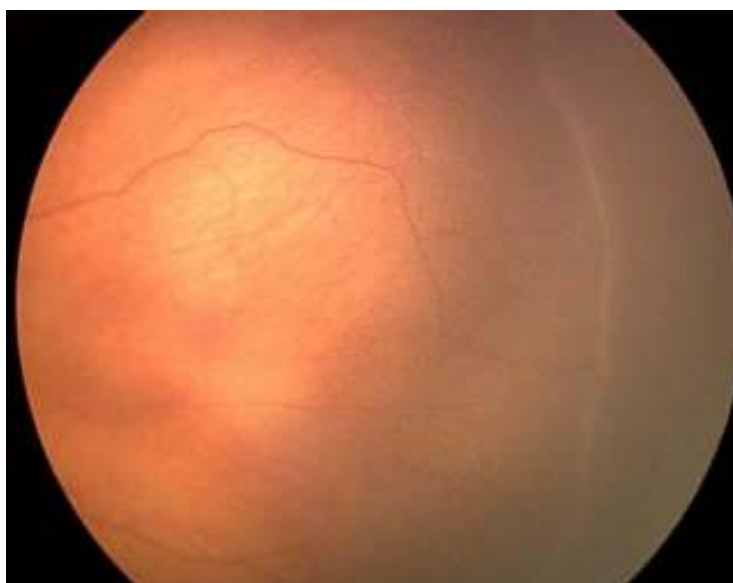
Благоприятный тип – низкий риск прогрессирования, при котором формируется демаркационный вал белого или бледно-желтого цвета, возвышающийся над плоскостью сетчатки, отделяющий ее васкуляризированную зону от аваскулярной и распространяющийся на 4-8

часовых меридианов. За демаркационным валом определяются извитые сосудистые коллатерали (рис. 52а, б).

Неблагоприятный тип – высокий риск прогрессирования, при котором демаркационный вал распространяется на 6-12 часовых меридианов. Выявляются артериовенозные шунты по границе с аваскулярной сетчаткой, в области шунтов определяются пре- и интравитреальные кровоизлияния. В области коллатералей имеются округлые или овальные очажки фиброзной ткани серого цвета, лежащие на поверхности сетчатки, единичные или множественные, в некоторых местах сливные серповидной формы (рис. 53а, б).

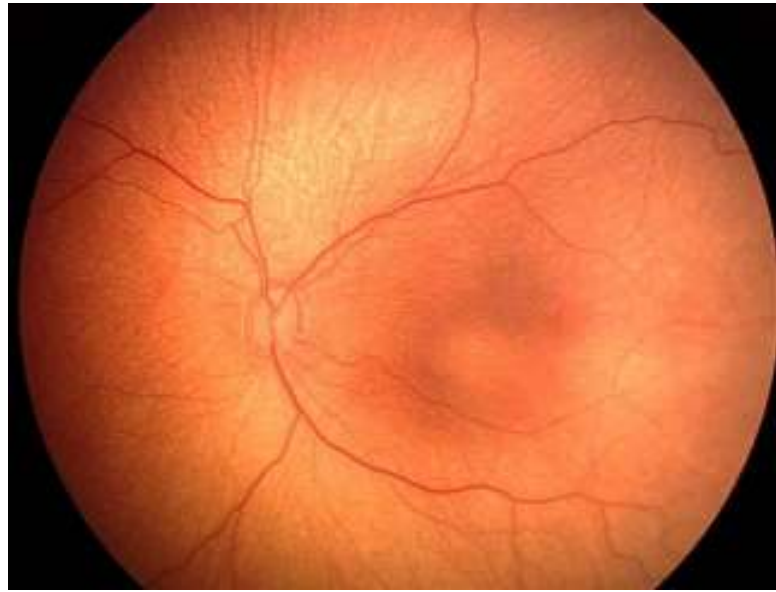


а



б

Рис. 50. РН I стадия, благоприятный тип: а – центральная область глазного дна; б – периферия



а



б

Рис. 51. РН I стадия, неблагоприятный тип: а – центральная область
глазного дна; б – периферия

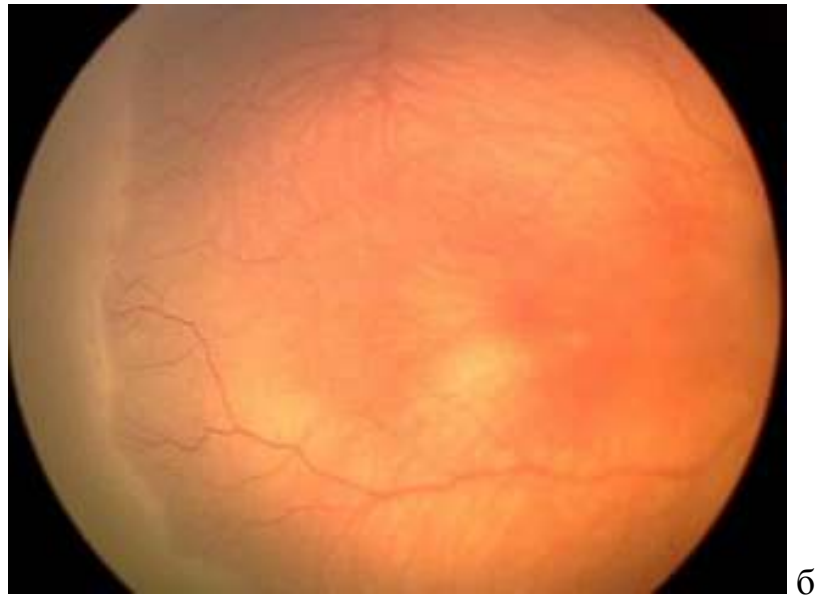
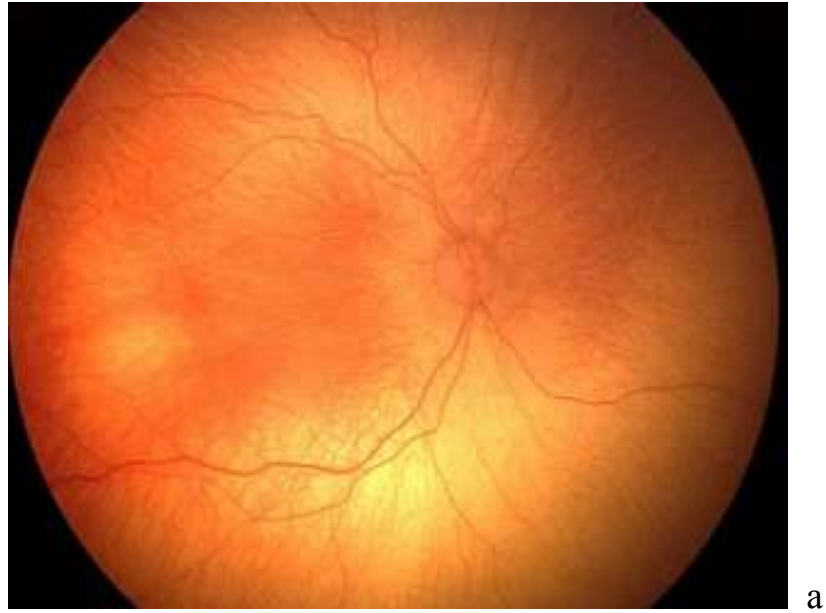


Рис. 52. РН II стадия, благоприятный тип: а – центральная область
глазного дна; б – периферия



Рис. 53. РН II стадия, неблагоприятный тип: а – центральная область глазного дна; б – периферия

III стадия РН

Благоприятный тип – низкий риск прогрессирования, при котором формируется экстраретинальная фиброваскулярная ткань, локализующаяся в височном сегменте в виде отдельных гребней, занимающих не более 1-4 часовых меридианов (рис. 54а, б).

Неблагоприятный тип – высокий риск прогрессирования, при котором определяется экстраретинальная фиброваскулярная ткань в виде

непрерывного вала, распространяющегося на 6-9 часовых меридианов. За ним выявляется резкое расширение и штопорообразная извитость сосудистых шунтов и коллатералей, а также кровоизлияния различной степени интенсивности (рис. 55а, б).

IV и V стадии РН – соответствуют Международной классификации РН, соответственно, субтотальная и тотальная отслойка сетчатки (рис. 56а, б; 57).

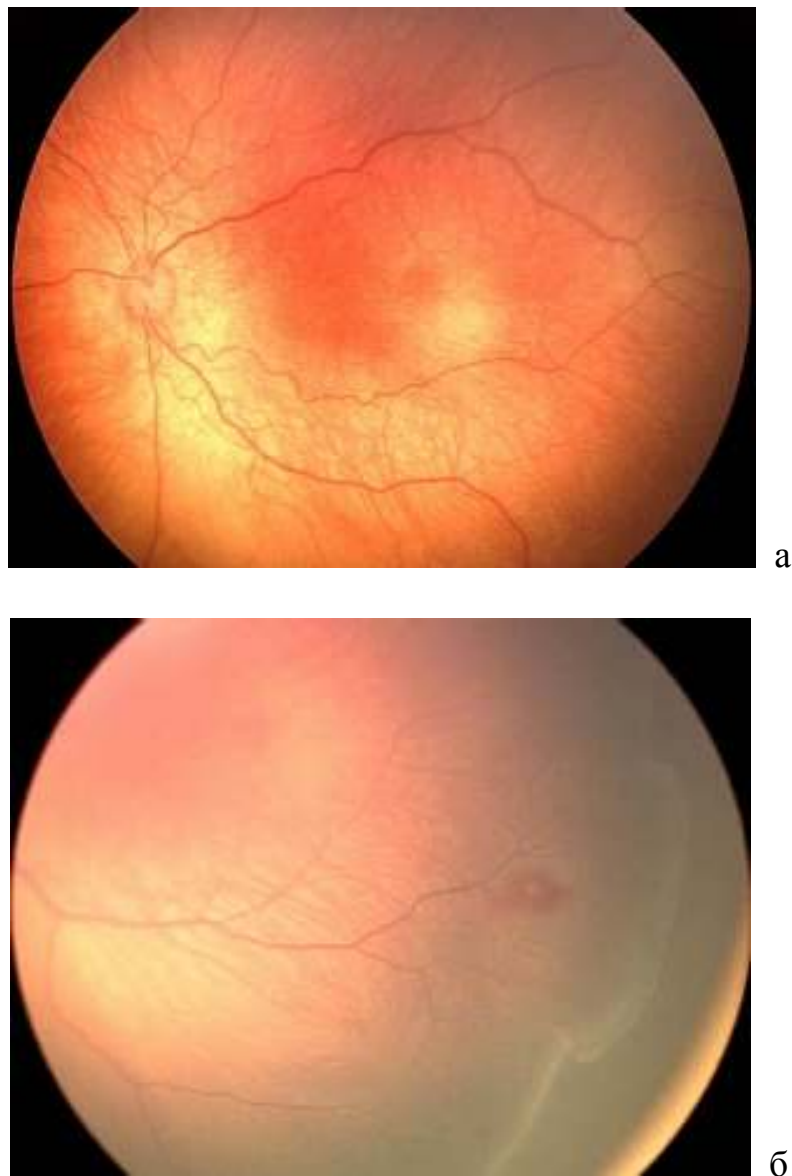
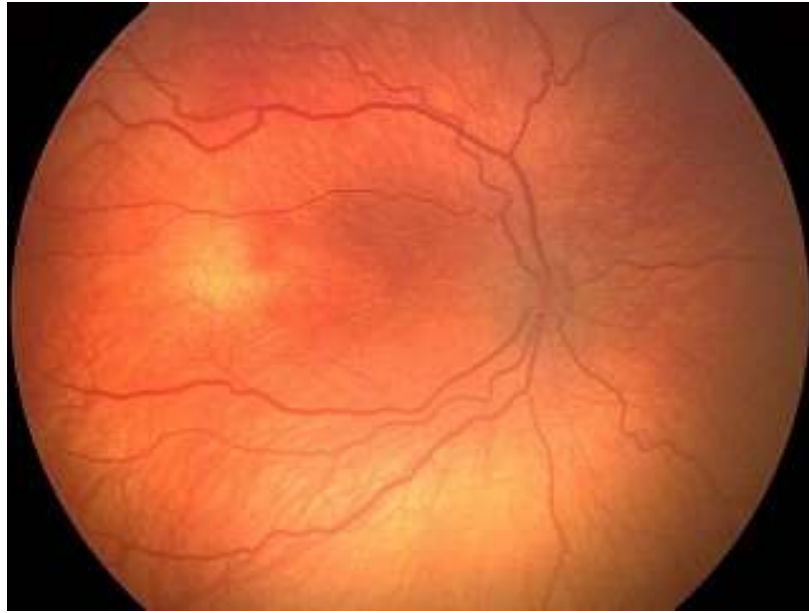


Рис. 54. РН III стадия, благоприятный тип: а – центральная область глазного дна; б – периферия

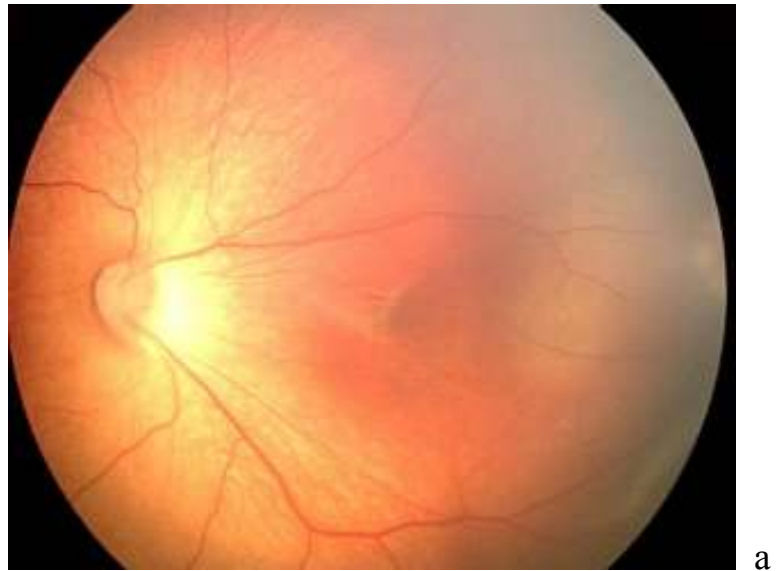


а

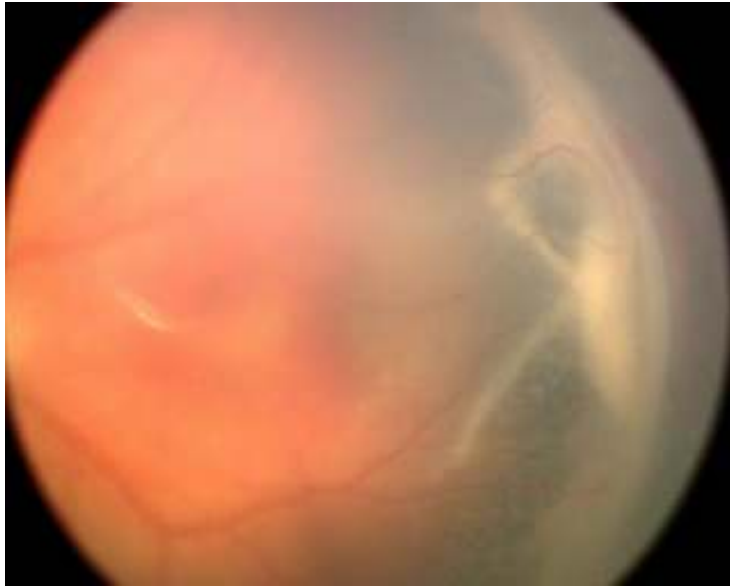


б

Рис. 55. РН III стадия, неблагоприятный тип: а – центральная область
глазного дна; б – периферия



а



б

Рис. 56. РН IV стадия: а – центральная область глазного дна; б – периферия



Рис. 57. РН V стадия

Задняя агрессивная РН

Субклиническая стадия – отсутствие динамики роста сосудов в аваскулярную сетчатку при наличии симметричности патологического процесса на обоих глазах. Типичен нарастающий ишемический отек сетчатки при выраженной вазоконстрикции центральных сосудов сетчатки (вплоть до нитевидных), а также появление на границе васкуляризированной и аваскулярной зоны сетчатки начальной извитости и расширения концевых сосудов (рис. 58).

Стадия ранних клинических проявлений – васкуляризация сетчатки определяется в 1-й или 1-й и задней части 2-й зоны глазного дна. Регистрируется вазодилатация магистральных сосудов сетчатки, а также повышенная извитость и расширение концевых сосудов на границе с аваскулярной сетчаткой. В васкуляризированной части сетчатки определяются множественные расширенные, извитые и петлеобразные артериовенозные шунты. Наблюдается формирование вала пролиферации с назальной стороны, минуя стадии I-II как при классическом течении РН, занимающего по протяженности 2-6 часовых меридианов. Начало формирования вала отмечается с назальной стороны сетчатки (рис. 59, 60).

Стадия манифестации – крайняя степень дезорганизации сосудистой системы сетчатки. Васкуляризация сетчатки прослеживается только в 1-й зоне, из диска зрительного нерва выходят резко расширенные и извитые сосуды. Обширная аваскулярная зона сетчатки отграничена широким проминирующим валом экстраретинальной пролиферации в виде разомкнутого кольца (или «подковы») с множественными интра- и преретинальными геморрагиями как в области вала, так и в васкуляризированной части сетчатки (рис. 61, 62).



Рис. 58. Задняя агрессивная РН, субклиническая стадия. Расширение и извитость конечных сосудов на границе васкуляризированной и аваскулярной зоны сетчатки

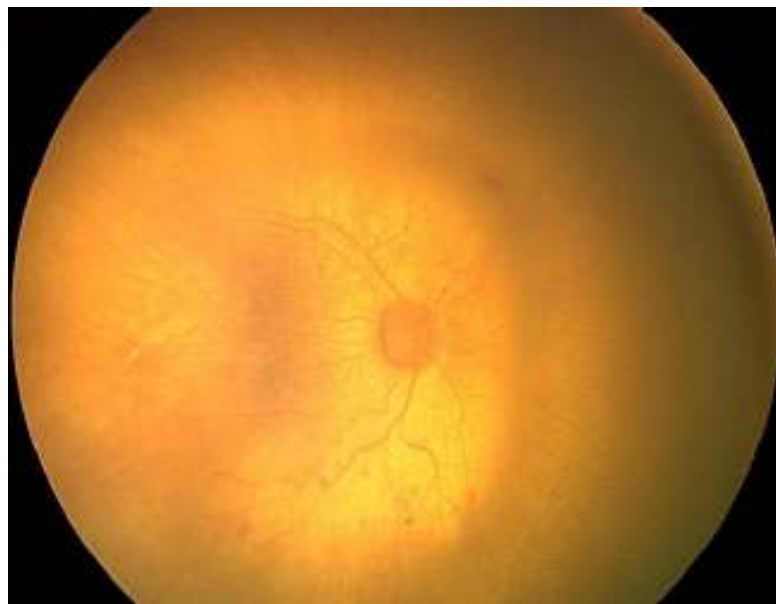


Рис. 59. Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений. Формирование вала с назальной стороны. Ишемический отек васкуляризированной части сетчатки



Рис. 60. Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений. Выраженные извитость и расширение магистральных сосудов



Рис. 61. Задняя агрессивная РН, стадия манифестации. Протяженный демаркационный вал с распространенной экстраретинальной пролиферацией



Рис. 62. Задняя агрессивная РН, стадия манифестации. Широкий проминирующий вал в виде разомкнутого кольца

Развитая стадия – массивная экстраретинальная пролиферация, распространяющаяся по направлению к задней поверхности хрусталика, к цилиарному телу и периферии сетчатки, а также появление локальной тракционной отслойки сетчатки «подковообразной» формы без вовлечения макулярной зоны, что соответствует IVа стадии классической РН. Отслойка формируется преимущественно с назальной стороны. С темпоральной стороны сетчатки в проекции разомкнутого напротив макулярной зоны демаркационного вала регистрируется появление так называемой соединительно-тканной фиброзной перемычки между верхней и нижней частью вала, образующей замкнутый круг (рис. 63).

Далеко зашедшая стадия – экстраретинальная ткань локализуется в васкуляризированной части сетчатки, а также разрастается в виде складок и распространяется к крайней периферии, отмечается резкое нарушение хода магистральных сосудов. Развивается тракционная отслойка сетчатки «кратерообразной» формы с захватом макулы, что соответствует IVб стадии классической РН (рис. 64).

Терминальная стадия – соответствует V активной стадии классической РН по Международной классификации. Регистрируется тотальная высокая

воронкообразная отслойка сетчатки с распространенным фиброзом, резко расширенными, множественными сосудами в стекловидном теле (рис. 65).

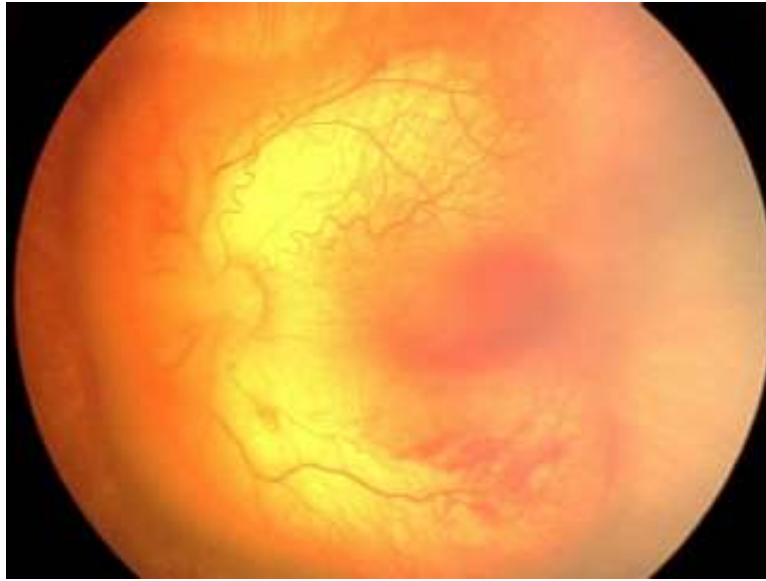


Рис. 63. Задняя агрессивная РН, развитая стадия.
Подковообразная отслойка сетчатки

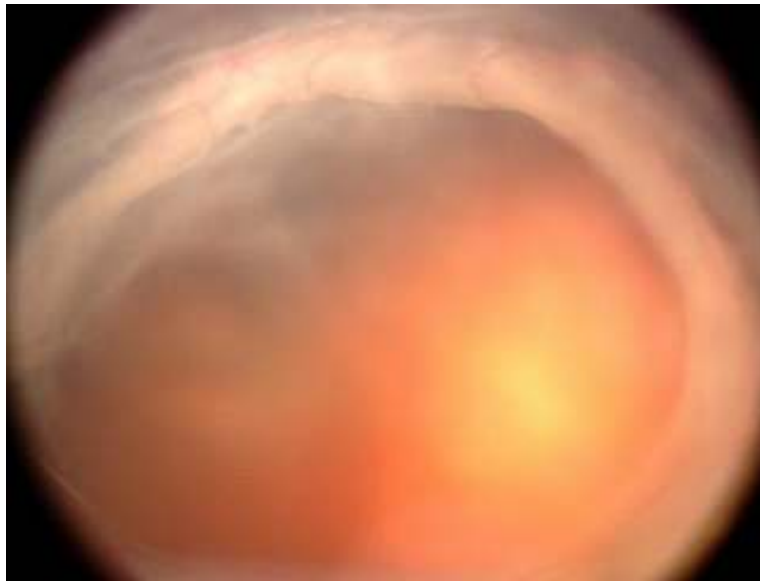


Рис. 64. Задняя агрессивная РН, далеко зашедшая стадия.
Кратерообразная отслойка сетчатки



Рис. 65. Задняя агрессивная РН, терминальная стадия.
Воронкообразная отслойка сетчатки

4.8. Результаты цифрового динамического мониторинга РН во 2-й группе наблюдения

На всех 1296 глазах 691 новорожденного из других районов РФ с уже поставленным диагнозом активной РН в различных стадиях заболевания, при поступлении в Калужский филиал было проведено диагностическое обследование, интерпретация результатов которого проводилась на основе описанной выше разработанной нами классификации ранних стадий РН.

В результате было выявлено 882 глаза 441 ребенка, требующих незамедлительного проведения лазерной коагуляции сетчатки. В зависимости от обнаруженных признаков заболевания, II стадия РН выявлена на 383 глазах 196 детей (из них с благоприятным типом течения 226 глаз, с неблагоприятным типом течения 157 глаз), III стадия – на 751 глазу 414 детей (из них с благоприятным типом течения 188 глаз, с неблагоприятным типом течения 563 глаза), задняя агрессивная РН – на 162 глазах 81 ребенка.

Клинико-морфометрическая картина на глазах со II стадией РН с неблагоприятным типом течения (157 глаз) характеризовалась следующим: во 2-й зоне глазного дна определялся распространяющийся на 6-12-ти часовых меридианов проминирующий демаркационный вал,

отграничивающий зону аваскулярной сетчатки (средние значения ее площади составили $371,32 \pm 50,41$ мм²). В области демаркационного вала выявлялись штопорообразно извитые артериовенозные шунты, распространявшиеся за границы васкуляризированной сетчатки. Визуализировались множественные мелкие экстраретинальные фиброзные очажки в пределах васкуляризированной сетчатки в непосредственной близости от демаркационного вала. По данным цифровой морфометрии, диаметр центральных артерий заднего полюса глазного дна составлял $68,06 \pm 3,16$ мкм, вен – $111,54 \pm 1,97$ мкм, КИ артерий – $1,171 \pm 0,44$.

Характерными клинико-морфометрическими признаками глаз с III стадией РН с неблагоприятным типом течения (563 глаза являлись: демаркационный вал протяженностью от 6 до 12 часовых меридианов с расположенным на нем или в непосредственной близости от него валом экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации протяженностью 4-9 часовых меридианов, локализованным во 2-й или в задней части 3-й зоны глазного дна. На вале пролиферации или рядом с ним имелись кровоизлияния разной степени выраженности, за валом определялись резко извитые и расширенные сосудистые коллатерали. По данным цифровой морфометрии, диаметр центральных артерий заднего полюса глазного дна составлял $72,94 \pm 2,87$ мкм, вен – $130,76 \pm 4,54$ мкм, КИ артерий – $1,172 \pm 0,011$, среднее значение площади аваскулярной сетчатки – $328,92 \pm 47,61$ мм².

Клинико-морфометрическая картина на глазах с задней агрессивной РН на стадии ранних клинических проявлений (162 глаза) характеризовалась ишемическим отеком сетчатки и ее васкуляризацией лишь в 1-й зоне глазного дна (площадь аваскулярной зоны сетчатки составила $566,91 \pm 73,30$ мм²), выраженной вазоконстрикцией центральных сосудов сетчатки, вплоть до нитевидных (диаметр артерий – $44,61 \pm 2,74$ мкм, вен – $69,52 \pm 2,02$ мкм, КИ магистральных артерий – $1,079 \pm 0,018$). На границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки появлялась начальная извитость и расширение концевых сосудов, усиливался ишемический отек сетчатки.

На стадии манифестации задней агрессивной РН выявлялся выраженный отек сетчатки, высокий вал экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, расположенный на границе 1-й зоны или задней части 2-й зоны глазного дна, в виде разомкнутого кольца (или «подковы»). Среднее значение площади аваскулярной сетчатки в этой группе составило $497,49 \pm 69,21 \text{ мм}^2$. Обнаруживались множественные интра- и преретинальные геморрагии в области вала пролиферации и в васкуляризированной части сетчатки, множественные артериовенозные шунты. Диагностировалась выраженная вазодилатация магистральных сосудов сетчатки, проявлявшаяся в увеличении диаметра артерий до $88,20 \pm 4,54 \text{ мкм}$, вен – до $157,48 \pm 6,91 \text{ мкм}$ и повышении КИ артерий до $1,204 \pm 0,034$.

В таблице 9 представлены сводные данные морфометрических показателей сосудов глазного дна при различных стадиях активной РН в соответствии с разработанной классификацией.

Таблица 9

Сводные данные морфометрических показателей сосудов глазного дна ($M \pm m$) при различных стадиях активной РН в соответствии с разработанной классификацией

Стадия РН	Тип течения стадий РН	D артерий	p ($D_{арт}$)	D вен	P ($D_{вен}$)	КИ артерий	P ($КИ_{арт}$)	Площадь (S) аваскулярной зоны	P ($S_{аз}$)
ПреРН	благопр.	$48,32 \pm 0,75$	0,826	$75,92 \pm 2,25$	0,042	$1,000 \pm 0,003$	0,932	$315,90 \pm 24,42$	0,026
	неблагопр.	$44,61 \pm 2,74$		$69,52 \pm 2,02$		$1,006 \pm 0,004$		$565,92 \pm 78,30$	
I ст. РН	благопр.	$50,24 \pm 0,93$	0,412	$79,41 \pm 2,31$	0,026	$1,054 \pm 0,006$	0,089	$280,80 \pm 18,74$	0,046
	неблагопр.	$61,41 \pm 1,46$		$92,04 \pm 3,15$		$1,083 \pm 0,004$		$405,80 \pm 56,04$	
II ст. РН	благопр.	$53,19 \pm 1,85$	0,403	$85,11 \pm 1,92$	0,01	$1,059 \pm 0,003$	0,751	$210,60 \pm 11,06$	0,033
	неблагопр.	$68,06 \pm 3,16$		$111,54 \pm 1,97$		$1,167 \pm 0,044$		$371,32 \pm 50,41$	
III ст. РН	благопр.	$63,02 \pm 1,82$	0,086	$95,41 \pm 2,24$	0,01	$1,091 \pm 0,005$	0,23	$189,54 \pm 13,46$	0,042
	неблагопр.	$72,94 \pm 2,87$		$130,76 \pm 4,54$		$1,172 \pm 0,011$		$328,92 \pm 47,61$	
ЗА РН	ранние проявления	$78,58 \pm 4,41$	0,075	$128,93 \pm 3,03$	0,02	$1,079 \pm 0,018$	0,01	$566,91 \pm 73,30$	0,821
	маниф.	$88,2 \pm 4,54$		$157,48 \pm 6,91$		$1,204 \pm 0,034$		$497,49 \pm 69,21$	

Использование U-теста Манна-Уитни показало, что различия между неблагоприятным и благоприятным течением РН для каждой стадии статистически достоверны для диаметра вен, площади аваскулярной зоны (за исключением ЗА РН), а также коэффициента извитости артерий (кроме ЗА РН). В остальных случаях статистическая значимость не была подтверждена, несмотря на наблюдаемую клиническую картину.

Таким образом, в результате проведенных исследований становится очевидным, что для своевременного выявления и прогнозирования характера течения разных стадий активной РН необходима качественная фоторегистрация состояния глазного дна, возможность архивирования полученных данных (изображений) для их многопланового анализа и сравнения в течение всего периода наблюдения. Этим параметрам во всем соответствуют современные цифровые методы исследования с использованием цифровой ретинальной педиатрической системы «RetCam».

Разработанная на базе математического моделирования компьютерная программа «ROP-MORPHOMETRY», основанная на использовании результатов цифровой ретиноскопии, позволяет с высокой информативностью проводить количественную оценку состояния сетчатки и ретинальных сосудов при различном течении РН, выполнять индивидуальный расчет совокупности объективных количественных показателей площади сетчатки, а также диаметра сосудов и их извитости.

Использование программы «ROP-MORPHOMETRY» в системе диагностического мониторинга обеспечивает своевременное выявление РН на ранних стадиях развития заболевания и прогнозирование его течения.

Многолетние исследования результатов цифрового мониторинга ранних стадий активной РН позволили разработать собственную клинкоморфометрическую классификацию, предусматривающую деление каждой стадии, в зависимости от объективных критериев прогрессирования или регресса заболевания, на благоприятный и неблагоприятный типы течения.

С нашей точки зрения, использование данной классификации активной РН, отражающей характер течения заболевания внутри каждой стадии, позволяет осуществлять дифференцированный подход к ведению детей с данной патологией, свести к минимуму число исследований в тех случаях, где имеет место низкий риск прогрессирования патологического процесса и осуществлять более тщательный контроль в случаях высокой вероятности неблагоприятного течения РН, своевременно проводя необходимое лечение.

Прогностическая модель исхода течения РН позволяет с высокой степенью достоверности и информативности оценить вероятность самопроизвольного регресса заболевания, а в сочетании с анализом общей клинической картины определить возможный риск дальнейшего развития РН для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

ГЛАВА 5

ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

В данной главе диссертации представлены результаты лазерного лечения РН с использованием современных технологий на основе объективного анализа типа и характера течения различных стадий заболевания, определения оптимальных сроков лазерного вмешательства и оценки его эффективности.

5.1. Общая характеристика клинического материала

Согласно результатам диагностического цифрового мониторинга, необходимость в лазерном лечении РН зафиксирована на 1158 глазах 613 недоношенных новорожденных при сроке гестации 25-31 неделя и массе тела при рождении 670-1630 грамм.

Все младенцы были разделены на группы в зависимости от применяемой методики лазерного лечения с учетом стадии, формы и типа течения заболевания в соответствии с разработанной клинικο-морфометрической классификацией.

Основную группу составили 299 новорожденных (566 глаз) с активной РН, которым проводилось лазерное лечение с использованием оптимизированной нами технологии паттерновой лазерной коагуляции сетчатки¹ (Паскаль). В контрольную группу были включены 314 младенцев (592 глаза), которым выполнялась транспупиллярная лазерная коагуляция сетчатки по стандартной методике в режиме одиночного импульса.

¹ Патент 2441630 РФ, МПК А61F9/008. Способ лазеркоагуляции сетчатки при задней агрессивной ретинопатии недоношенных [Текст] / Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). — № 2010125549; заявл. 23.06.2010; опубл. 10.02.2012. Бюл. № 4. — 8 с.

Из 566 глаз основной группы наблюдения II стадия РН с неблагоприятным типом течения процесса отмечалась на 111 глазах, III стадия также с высоким риском прогрессирования заболевания – на 327 глазах, задняя агрессивная РН – на 128 глазах, из них стадия ранних клинических проявлений – на 86 глазах, стадия манифестации – на 42 глазах.

В контрольной группе II стадия РН с неблагоприятным типом течения зарегистрирована на 116 глазах, III стадия с неблагоприятным типом течения – на 342 глазах, задняя агрессивная РН – на 134 глазах, из них в 90 случаях на стадии ранних клинических проявлений² и 44 случаях – на стадии манифестации.

Распределение глаз новорожденных по стадиям и форме течения в основной и контрольной группах представлено в таблице 10.

Таблица 10

Распределение глаз по стадиям и форме течения активной РН в основной группе (566 глаз 299 детей) и контрольной (592 глаза 314 детей)

Стадия РН, тип течения	Число глаз		Возраст новорожденных	Постконцептуальный возраст новорожденных
	основная группа	контроль		
II стадия, неблагоприятный тип	111	116	5-6 недель	34-37 недель
III стадия, неблагоприятный тип	327	342	6-7 недель	36-38 недель
Задняя агрессивная РН (стадия ранних клинических проявлений)	86	90	4-6 недель	31-35 недель
Задняя агрессивная РН (стадия манифестации)	42	44	6-8 недель	33-37 недель

Примечание: Клинический материал в обеих группах однороден по возрасту и ПКВ (критерий Стьюдента, $p=0,32$ и $0,25$). В обеих группах пациенты по стадиям РН распределены одинаково (критерий χ^2 , $p=0,865$). Данные морфометрии в обеих группах распределены нормально (критерий Стьюдента, $0,34 < p < 0,78$).

² Пат. 2387469 Российская Федерация, МПК А61N5/00. Способ лазеркоагуляции сетчатки при задней агрессивной ретинопатии недоношенных [Текст] / Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Володин П.Л. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). — № 2008146621 ; заявл. 27.11.2008 ; опубл. 27.04.2010, Бюл. № 12. – 6 с.

Предоперационная подготовка новорожденных с РН перед проведением лазерной коагуляции включала осмотр педиатра и анестезиолога, инстилляцию и инъекцию медикаментозных препаратов для расширения зрачка, подключение датчиков для мониторинга жизненно-важных функций (частота сердечных сокращений, сатурация крови кислородом).

Лазерная коагуляция сетчатки во всех случаях проводилась транспупиллярно с использованием роговичной контактной линзы «Quad Pediatric Fundus Lens» («Volk», США), под аппаратно-масочным наркозом (севофлуран с кислородо-воздушной смесью) на наркозном аппарате «Fabius» (Dräger Medical AG&Co. KG, Germany) с использованием ларингеальной маски, что позволяет избежать возможных системных осложнений (нарушения дыхания, развитие окуло-кардиального синдрома и др.). Максимальный медикаментозный мидриаз достигался инстилляциями мидриатиков (0,5% мидриацила и 2,5% ирифрина). В случаях ригидного зрачка дополнительно выполнялась субконъюнктивальная инъекция 0,05 мл 1% р-ра мезатона.

В основной группе лазеркоагуляция проводилась в паттерном режиме на лазерной офтальмологической системе «PASCAL Photocoagulator» с длиной волны 532 нм («Optimedica», США) (рис. 66, 67), в контрольной группе – в режиме одиночного импульса на лазерной офтальмологической установке «Visulas 532s» – Nd:YLF с удвоением частоты, длина волны 532 нм («Carl Zeiss Meditec AG», Германия).

В ходе проведения лазерной операции новорожденный располагался в положении лежа на боку на специальном столике-приставке с регулируемой высотой подъема, адаптированном к стационарной лазерной щелевой лампе, что обеспечивало его стабильное и максимально удобное положение как для хирурга, так и для анестезиолога.



Рис. 66. Лазерная офтальмологическая установка «PASCAL Photocoagulator» («Optimedica», США)



Рис. 67. Проведение лазерной коагуляции сетчатки на лазерной офтальмологической установке «PASCAL»

Эффективность лазерных вмешательств в послеоперационном периоде оценивали отдельно для каждой стадии и формы течения активной РН по следующим показателям, характеризующим регресс заболевания:

- клиническим признакам: уменьшение, уплощение и исчезновение демаркационного вала, регресс экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, резорбция пре- и интратетинальных геморрагий в течение 3-4 недель после лазеркоагуляции;

- морфометрическим параметрам по исчезновению признаков тяжелой гипоксии сетчатки и наступлению сосудистой компенсации: уменьшение диаметра и извитости магистральных сосудов заднего полюса глаза (артерий, вен), уменьшение диаметра периферических ретинальных сосудов, уменьшение площади аваскулярной сетчатки в течение 3-4 недель после лазеркоагуляции.

Однородность морфометрических показателей ретинальных сосудов в сравниваемых группах (статистическая обработка результатов) оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$. Установлено, что клинические группы, в которых проводилась лазерная коагуляция по паттерновой и стандартной методикам до вмешательства имели нормальное распределение и были однородны.

Для выявления различий между средними значениями диаметра ретинальных сосудов в течение всего срока наблюдения в пределах каждой группы (т.е. для выявления положительной динамики в диаметрах сосудов с течением времени после проведения лазерной коагуляции) применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями.

5.2. Технология паттерновой лазерной коагуляции сетчатки

При разработке методик паттерновой лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки при активной РН нами использовался дифференцированный подход, основанный на учете следующих основных факторов: стадии и формы заболевания (классическое течение РН – II, III стадии; задняя агрессивная РН в стадии ранних клинических проявлений и стадии манифестации); тяжести течения и степени сосудистой активности процесса (неблагоприятный тип течения РН), а также локализации процесса (с учетом общей площади аваскулярной сетчатки).

Оптимизация паттерновой лазерной коагуляции в зависимости от вышеперечисленных факторов осуществлялась по степени интенсивности коагуляции, а именно, энергетическим параметрам: мощности, экспозиции, диаметру пятна; плотности коагуляции, т.е. интервалу между лазерными аппликациями; видам и конфигурации используемых паттернов.

С учетом вышеприведенных факторов, техника выполнения лазерной коагуляции в паттерном режиме имела существенные отличия.

Так, во II стадии с неблагоприятным типом течения активной РН осуществлялась дозированная паттерновая лазеркоагуляция всей аваскулярной зоны, при этом использовались паттерны в виде «матричной решетки». В 1-й зоне выполняли коагуляцию низкой интенсивности (I степени по классификации L'Esperance F.), во 2-й и 3-й зонах – умеренной интенсивности (II степени по классификации L'Esperance F.). Плотность коагуляции варьировала от 0,75 до 1,5 диаметра коагулята (1,5-1,0 диаметра коагулята в 1-й зоне, 0,75-1,0 диаметр коагулята во 2-й и 3-й зонах при диаметре лазерного пятна 200 мкм). Основной вид паттерна выбирался, исходя из ширины аваскулярной зоны: с максимальным количеством точек – 5x5 – при коагуляции 1-й и 2-й зон, 4x4, 3x3 – при коагуляции 3-й зоны.

В III стадии с неблагоприятным типом течения РН также выполнялась паттерновая коагуляция всей аваскулярной зоны с использованием паттернов в виде «матричной решетки». Во всех случаях проводили коагуляцию

умеренной интенсивности, соответствующей II степени по классификации L'Esperance F. Плотность коагуляции варьировала в диапазоне 0,25-0,5 диаметра коагулята (0,5 диаметра коагулята в 1-й зоне с височной стороны, 0,25 диаметра коагулята во 2-й и 3-й зонах при диаметре лазерного пятна 400 мкм). Выбор паттерна осуществлялся, исходя из ширины аваскулярной зоны (5x5 при коагуляции 1-й и 2-й зон, 4x4, 3x3 при коагуляции 3-й зоны).

Особенности техники паттерновой лазеркоагуляции сетчатки для лечения неблагоприятного типа течения II и III стадий активной РН представлены в таблице 11.

Таблица 11

Технология паттерновой лазеркоагуляции сетчатки для лечения неблагоприятного типа течения II и III стадий активной РН

Параметры / стадия РН с неблагоприятным типом течения		II стадия (n=111)	III стадия (n=327)
Морфометрические показатели (M±m)			
Диаметр центральных сосудов сетчатки, мкм	артерий	68,06±3,16	72,94±2,87
	вен	111,54±1,97	130,76±4,54
Диаметр периферических сосудов сетчатки, мкм	артерий	52,89±2,86	57,36±0,95
	вен	56,48±0,40	61,66±4,35
Коэффициент извитости артерий (КИ)		1,171±0,44	1,160±0,24
Площадь аваскулярной зоны (S, мм ²)		371,32±50,41	328,92±47,61
Энергетические параметры ЛКС			
Интенсивность коагуляции (степень)		I-II ст.	II ст.
Мощность лазерного излучения, мВт		125-200	200-350
Экспозиция, мс		20	30
Диаметр лазерного пятна, мкм		200	400
Плотность коагуляции (интервал между коагулятами, диаметр коагулята)		0,75-1,5	0,25-0,5
Виды паттернов (основной и дополнительные)		5x5, 4x4, 3x3, 2x2	5x5, 4x4, 3x3, 2x2
Общее количество коагулятов		673±335	848±343
Продолжительность ЛКС, мин		6±2	9±3

Параметры паттерновой лазеркоагуляции сетчатки для лечения задней агрессивной РН отражены в таблице 12.

Технология паттерной лазеркоагуляции сетчатки
для лечения задней агрессивной РН

Параметры / стадия ЗА - РН		Стадия ранних клинических проявлений (n=86)	Стадия Манифестации (n=42)
Морфометрические показатели (M±m)			
Диаметр центральных сосудов сетчатки, мкм	артерий	78,58±4,41	88,20±4,52
	вен	128,93±3,03	157,48±6,91
Диаметр сосудов на границе с аваскулярной сетчаткой, мкм	артерий	61,80±2,60	75,14±2,03
	вен	60,92±2,54	71,38±2,533
Коэффициент извитости артерий (КИ)		1,079±0,018	1,204±0,034
Площадь аваскулярной зоны (S, мм ²)		566,91±73,30	497,49±69,21
Энергетические параметры ЛКС			
Интенсивность коагуляции (степень)		II ст.	III ст.
Мощность лазерного излучения, мВт		225-375	250-450
Экспозиция, мс		20	30
Диаметр лазерного пятна, мкм		400	400
Плотность коагуляции (интервал между коагулятами, диаметр коагулята)		0,5	0,25
Виды паттернов (основной и дополнительные)		5x5, 4x4, 3x3, 2x2	5x5, 4x4, 3x3, 2x2
Общее количество коагулятов		1727±357	1813±362
Продолжительность ЛКС, мин		19±5	17±5

При задней агрессивной РН на стадии ранних клинических проявлений паттерную коагуляцию проводили от начальных разграничительных элементов васкуляризированной и аваскулярной сетчатки по направлению к периферии с использованием паттернов в виде «матричной решетки» с наибольшим количеством точек в паттерне – 5x5. Использовали умеренную интенсивность коагуляции (II степень по классификации L'Esperance F.). Коагуляцию осуществляли с постепенным увеличением плотности коагулятов от 0,75 диаметра коагулята в 1-й зоне (с височной стороны) до 0,5-0,25 диаметра коагулята во 2-й и 3-й зонах при диаметре лазерного пятна 400 мкм.

На стадии манифестации задней агрессивной РН выполнялась паттерновая лазеркоагуляция всей площади аваскулярной сетчатки по

направлению от демаркационного вала до крайней периферии с использованием матричных паттернов в виде «квадратной решетки» с наибольшим количеством точек в паттерне – 5x5. Коагуляцию 2-й и 3-й зон проводили с высокой интенсивностью (III степень по классификации L'Esperance F.), коагуляцию 1-й зоны осуществляли с умеренной интенсивностью (II степень по классификации L'Esperance F.). Использовали максимальную плотность нанесения коагулятов, при которой интервал между лазерными аппликатами составлял 0,5 диаметра коагулята в 1-й зоне с височной стороны и 0,25 диаметра лазерного пятна во 2-й и 3-й зонах при диаметре лазерного пятна 400 мкм.

В контрольной группе на глазах со II и III стадиями РН с неблагоприятным течением и высоким риском прогрессирования процесса лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки выполнялась по стандартной методике, заключающейся в последовательном нанесении лазерных аппликаций II степени интенсивности в режиме одиночного импульса по всей площади аваскулярной сетчатки, начиная от демаркационного вала и далее в «шахматном» порядке по направлению к зубчатой линии с интервалом 1,0-1,5 диаметра коагулята между ними. Параметры лазерного излучения: экспозиция 100-150 мс; диаметр пятна – 200-300 мкм. Мощность излучения для получения коагулята II степени интенсивности подбиралась в каждом случае индивидуально, в зависимости от пигментации глазного дна, степени мириаза и прозрачности оптических сред. При задней агрессивной РН проводилась коагуляция всей зоны аваскулярной сетчатки с высокой интенсивностью и плотностью воздействия (практически конфлюэнтно, с интервалом между коагулятами до 0,5 диаметра лазерного пятна, с экспозицией 100-150 мс, диаметром пятна – 300-500 мкм).

Необходимо отметить, что конкретные значения энергетических параметров, а именно, мощности лазерного излучения, зависят от технических возможностей лазерной установки, а также особенностей патологического процесса: локализации, выраженности ишемического отека

сетчатки, степени пигментации, прозрачности оптических сред и выраженности медикаментозного мидриаза.

Общее количество коагулятов варьирует в зависимости от площади аваскулярной сетчатки. Во всех случаях необходимый объем лазеркоагуляции выполняется за один сеанс.

Разработанный нами алгоритм выполнения паттерновой лазеркоагуляции сетчатки, включал несколько последовательных этапов.

1. На первом этапе проводилось предоперационное планирование паттерновой лазеркоагуляции. Так, на основании анализа цифровых фотографий оценивалась локализация процесса, протяженность аваскулярной зоны по часовым меридианам и ее ширина, а также морфометрические показатели ретинальных сосудов. В результате определялись необходимый объем, интенсивность и плотность коагуляции, выбирались наиболее оптимальные виды паттернов.

2. На втором этапе в начале лазерной операции после установки контактной роговичной линзы и достижения достаточной визуализации аваскулярной зоны с височной стороны проводилось тестирование коагулята в режиме одиночного импульса в непосредственной близости от демаркационного вала. На основании тестирования определялись оптимальные энергетические параметры (мощность излучения, экспозиция воздействия) для достижения требуемой интенсивности коагуляции, после чего проводили отграничительную коагуляцию вдоль демаркационного вала на всем его протяжении.

3. На третьем этапе выполнялась лазеркоагуляция всей аваскулярной зоны сетчатки по направлению от демаркационного вала к зубчатой линии последовательно по часовым меридианам. С учетом выбранной конфигурации паттернов осуществлялось их позиционирование по отношению друг к другу на расстоянии, соответствующем интервалу между лазерными точками в выбранном паттерне. Вначале использовались матричные паттерны с максимальным количеством точек, затем их

количество постепенно уменьшалось, исходя из ширины оставшейся аваскулярной зоны.

4. На заключительном этапе лазерной процедуры проводилось дополнительное нанесение лазерных аппликаций на оставшиеся интактными участки аваскулярной сетчатки с использованием матричных паттернов с малым количеством точек (2x2) либо в режиме одиночного импульса.

5.3. Результаты лазерной коагуляции активной РН

В ходе выполнения лазерной коагуляции при классическом течении РН как в основной, так и в контрольной группах осложнений ни в одном случае не наблюдалось.

При проведении лазеркоагуляции сетчатки при задней агрессивной РН в 12 случаях было отмечено появление незначительных ретинальных геморрагий, резорбировавшихся самостоятельно и в 2 случаях – витреальных геморрагий, потребовавших дополнительной медикаментозной терапии.

В процессе дальнейшего мониторинга было зафиксировано, что эффективность лазерной коагуляции зависит от течения РН. Динамическое наблюдение в послеоперационном периоде свидетельствовало о том, что регресс отдельных признаков заболевания происходит в определенной последовательности.

Установлено статистически значимое различие между средними значениями на различных сроках наблюдения (1-я неделя – 6 месяцев) в пределах каждой группы ($p=0,045-0,0001$), что подтверждает данные клинических наблюдений, свидетельствующие об уменьшении диаметра вен и артерий после лазерной коагуляции с течением времени как в центральной области, так и на периферии.

На 1-3-и сутки после паттерновой лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки во II стадии РН с неблагоприятным типом течения заболевания определялось слабовыраженное реактивное увеличение кровенаполнения

магистральных сосудов. На границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки выявлялся протяженный демаркационный вал с незначительным увеличением проминенции и усилением кровенаполнения. В аваскулярной сетчатке обнаруживались множественные лазерные коагуляты светло-серого цвета с умеренно выраженным перифокальным отеком, располагавшиеся по всей площади аваскулярной сетчатки.

Сужение артерий и вен на периферии глазного дна, а также вен в центральной области сетчатки через 1-3 дня после выполнения паттерновой лазерной коагуляции было выражено в большей степени, в сравнении со стандартной лазеркоагуляцией. Каких-либо различий со стороны центральных артерий в тот же срок наблюдения после проведения обеих методик не обнаруживалось (таблицы 13 и 14).

Таблица 13

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов в раннем послеоперационном периоде в основной и контрольной группах после лазерной коагуляции II стадии РН с неблагоприятным типом течения (M±m)

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа – паттерновая ЛКС (n=111)	Контрольная – стандартная ЛКС (n=116)
Артерии	центр (диаметр, мкм)	1-е сутки	81,85±2,79	88,34±3,52
		2-е сутки	70,14±1,54	79,02±2,61
		3-и сутки	66,73±2,18	71,43±1,44
	периферия (диаметр, мкм)	1-е сутки	61,84±1,84	70,02±2,01
		2-е сутки	52,91±1,35	64,16±1,85
		3-и сутки	45,12±1,02	53,46±2,03
Вены	центр (диаметр, мкм)	1-е сутки	128,97±4,01	137,51±4,85
		2-е сутки	115,46±3,85	125,64±2,11
		3-и сутки	109,32±2,70	119,03±2,25
	периферия (диаметр, мкм)	1-е сутки	62,63±2,35	70,03±2,13
		2-е сутки	50,01±1,87	64,04±1,89
		3-и сутки	44,76±0,92	52,01±1,95

Достоверность различий между средними значениями диаметра сосудов во II стадии РН с неблагоприятным течением непосредственно после лазерной коагуляции в основной и контрольной группах

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	P ($t_{кр}=1,98$)*
Артерии	центр (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	>0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	<0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05
Вены	центр (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	<0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05

Примечание: Оценку достоверности различий между средними значениями диаметра сосудов непосредственно после ЛКС между группами с одиночными импульсами и паттернами (сроки наблюдения 1-3 суток) при нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

В III стадии активной РН с неблагоприятным типом течения на 1-3-и сутки после выполнения паттерновой лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки отмечалось умеренное реактивное увеличение кровенаполнения магистральных сосудов. Васкуляризованная сетчатка была бледно-розового цвета, ДЗН серо-розовый с четкими границами. В единичных случаях определялись единичные петехиальные геморрагии и умеренно выраженный реактивный отек сетчатки в зоне сосудистых аркад.

На границе васкуляризованной и аваскулярной сетчатки обнаруживались расширенные и полнокровные артерио-венозные шунты. В проекции демаркационного вала выявлялось усиление кровенаполнения сосудов, экстраретинальная пролиферация приобретала ярко-красный оттенок. На васкуляризованной сетчатке диагностировались единичные интравитреальные геморрагии в виде «мазков». На аваскулярной сетчатке визуализировались множественные лазерные коагуляты серого цвета с умеренно выраженным перифокальным отеком (рис. 68, 69).

Следует отметить, что реактивное увеличение кровенаполнения магистральных сосудов и артерио-венозных шунтов на периферии глазного дна, являясь закономерным процессом вследствие большего объема лазерной коагуляции, имеет транзиторный характер, купируется самостоятельно и не является осложнением данной методики.

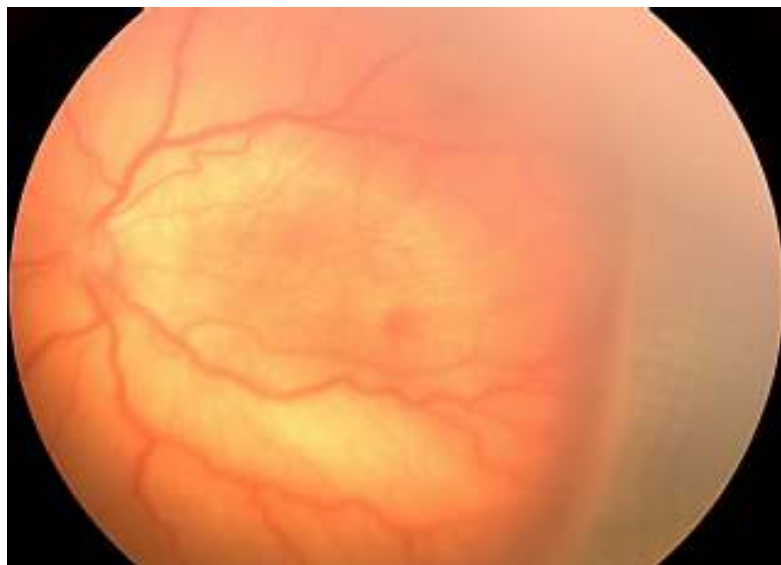


Рис. 68. Глазное дно пациента Ю., срок гестации 28 недель. ЛК в возрасте 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 34,5 недели). III стадия, неблагоприятный тип течения. Один час после паттерновой ЛК – реактивное расширение магистральных сосудов

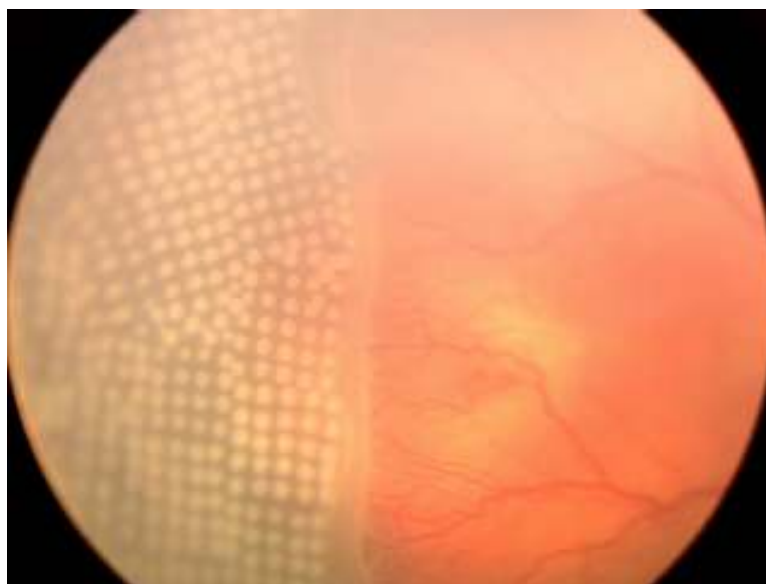


Рис. 69. Глазное дно пациента Ж., срок гестации 31 неделя. ЛК в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 37 недель). III стадия, неблагоприятный тип течения. Вторые сутки после паттерновой ЛК – уменьшение реактивного кровенаполнения сосудов

Средние значения диаметров центральных артерий и вен, а также периферических вен после паттерновой лазеркоагуляции были достоверно меньше, по сравнению с лазерной коагуляцией в режиме одиночного импульса. Различие диаметров периферических артерий для обеих методик было статистически незначимым (таблицы 15 и 16).

Таблица 15

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов в раннем послеоперационном периоде в основной и контрольной группах после лазерной коагуляции при III стадии РН неблагоприятного типа ($M \pm m$)

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа – паттерновая ЛКС (n= 327)	Контрольная – стандартная ЛКС (n=342)
Артерии	центр (диаметр, мкм)	1-е сутки	91,17±0,54	98,56±2,62
		2-е сутки	79,32±0,89	90,65±1,15
		3-и сутки	70,02±1,15	84,46±1,01
	периферия (диаметр, мкм)	1-е сутки	65,39±2,74	70,31±2,03
		2-е сутки	52,46±2,03	66,25±1,95
		3-и сутки	47,25±1,46	50,03±0,89
Вены	центр (диаметр)	1-е сутки	139,69±3,07	145,35±2,76
		2-е сутки	119,73±2,89	128,54±1,36
		3-и сутки	112,03±2,08	117,66±1,65
	периферия (диаметр, мкм)	1-е сутки	73,61±3,35	79,23±2,04
		2-е сутки	58,36±2,07	72,36±1,48
		3-и сутки	51,76±1,93	62,15±1,05

Таблица 16

Достоверность различий между средними значениями диаметра сосудов в III стадии РН с неблагоприятным течением непосредственно после лазерной коагуляции в основной и контрольной группах

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	P ($t_{кр}=1,97$)
Артерии	центр (диаметр)	1-е сутки	<0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	>0,05
Вены	центр (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05

На 1-е сутки после лазерной коагуляции сетчатки при задней агрессивной РН в стадии ранних клинических проявлений регистрировалось реактивное увеличение кровенаполнения магистральных сосудов. Васкуляризованная сетчатка имела желтоватый оттенок, ДЗН был серо-розовым с четкими границами и умеренно выраженным реактивным отеком сетчатки. На границе васкуляризованной и аваскулярной сетчатки определялись расширенные и полнокровные артерио-венозные шунты.

В васкуляризованной зоне сетчатки визуализировались единичные интратретинальные геморрагии в виде «мазков». На аваскулярной сетчатке определялись лазерные коагуляты светло-серого цвета с умеренным отеком по всей ее площади. На 2-3-и сутки после вмешательства признаки реактивной гиперемии самостоятельно купировались.

Различия в диаметре центральных артерий и вен сетчатки в основной и контрольной группах были незначимыми ($p > 0,05$). В то же время сосуды на периферии глазного дна после паттерновой лазерной коагуляции и коагуляции одиночными импульсами различались значимо, хотя к 3 суткам диаметр вен на периферии сетчатки был практически одинаков для обеих методик (таблицы 17 и 18).

После выполнения лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки в стадии манифестации задней агрессивной РН регистрировалось выраженное реактивное увеличение кровенаполнения магистральных сосудов и артерио-венозных шунтов на периферии глазного дна с максимумом на 1-е сутки.

В макулярной зоне сохранялся выявленный до вмешательства ишемический отек сетчатки. По сосудистым аркадам сетчатка была отёчной, определялось увеличение количества и размера ранее существовавших интратретинальных геморрагий, появлялись единичные преретинальные геморрагии. На границе васкуляризованной и аваскулярной сетчатки выявлялись расширенные и полнокровные артерио-венозные шунты.

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов в раннем периоде наблюдения в основной и контрольной группах после лазерной коагуляции при задней агрессивной РН в стадии ранних клинических проявлений ($M \pm m$)

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа – паттерновая ЛКС (n=86)	Контрольная – стандартная ЛКС (n=90)
Артерии	центр (диаметр, мкм)	1 сутки	86,44±4,89	91,13±5,03
		2 сутки	78,26±3,02	87,19±4,23
		3 сутки	73,19±2,89	76,53±2,01
	периферия (диаметр, мкм)	1 сутки	74,85±4,03	79,37±3,45
		2 сутки	61,14±3,17	75,47±2,78
		3 сутки	56,76±1,50	60,76±1,05
Вены	центр (диаметр, мкм)	1 сутки	136,65±5,02	142,41±4,03
		2 сутки	129,43±3,76	137,56±2,03
		3 сутки	125,11±2,16	127,13±1,99
	периферия (диаметр, мкм)	1 сутки	68,03±2,47	74,64±1,85
		2 сутки	61,91±1,38	68,92±2,07
		3 сутки	57,04±0,72	59,14±1,54

Таблица 18

Достоверность различий между средними значениями диаметра сосудов при задней агрессивной РН в стадии ранних клинических проявлений после лазерной коагуляции в основной и контрольной группах

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	p ($t_{кр}=1,99$)
Артерии	центр (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	>0,05
		3-и сутки	>0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05
Вены	центр (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	>0,05
		3-и сутки	>0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	<0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	>0,05

Визуализировался широкий гиперемированный проминирующий в стекловидное тело вал экстраретинальной пролиферации с экссудацией, распространявшийся на аваскулярную сетчатку. По всей площади аваскулярной сетчатки во 2-й и 3-й зонах обнаруживались умеренно

отёчные лазерные коагуляты светло-серого цвета с выраженным отеком около демаркационного вала. В среднем, через 2-4 дня признаки гиперемии самостоятельно купировались (рис. 70).

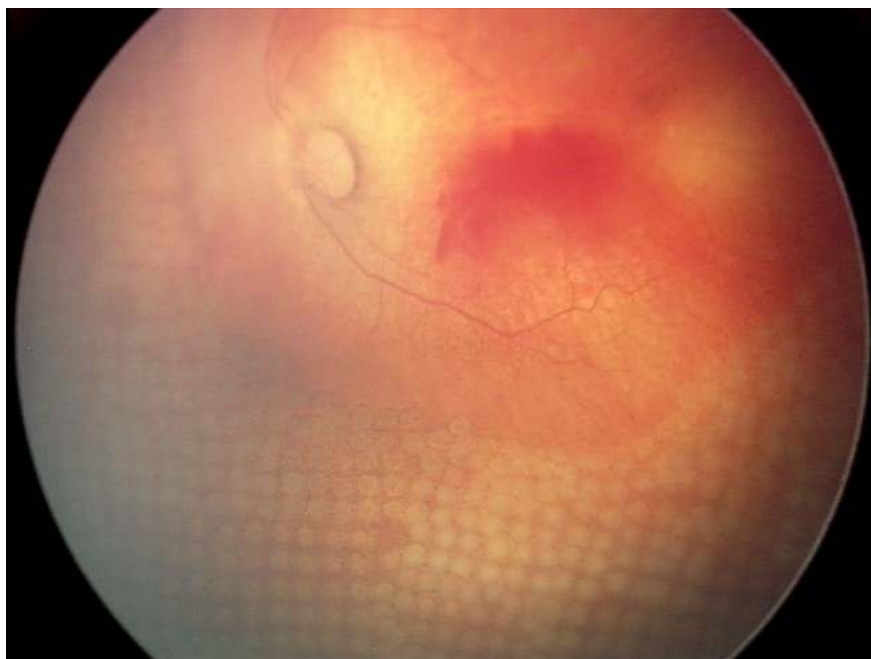


Рис. 70. Глазное дно пациента И., срок гестации 27 недель. ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 33 недели). ЗА РН, стадия манифестации. Первые сутки после паттерновой ЛК – появление интра- и преретинальных геморрагий

Средние значения диаметров сосудов в раннем послеоперационном периоде в основной и контрольной группах различались незначительно. Исключение составляли вены на периферии глазного дна. Их диаметр после проведения паттерной лазерной коагуляции для каждого срока наблюдения 1, 2-е и 3-е суток был статистически достоверно меньше по сравнению с диаметром вен после лазерной коагуляции одиночными импульсами (таблицы 19 и 20).

В целом, сравнительный анализ динамики морфометрических показателей ретинальных сосудов в исследуемых группах свидетельствует, что реактивный синдром, выражающийся в преходящем увеличении кровенаполнения ретинальных сосудов, усилении выраженности ишемического отека сетчатки и, в ряде случаев, появлении геморрагического компонента, в меньшей степени был выражен и быстрее купировался в основной группе после выполнения паттерновой лазеркоагуляции.

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов в раннем периоде наблюдения в основной и контрольной группах после лазерной коагуляции сетчатки при задней агрессивной РН в стадии манифестации ($M \pm m$)

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа – паттерновая ЛКС (n=42)	Контрольная – стандартная ЛКС (n=44)
Артерии	центр (диаметр, мкм)	1-е сутки	97,43±3,06	100,45±3,84
		2-е сутки	91,81±2,15	95,71±2,15
		3-и сутки	88,37±1,76	90,40±0,82
	периферия (диаметр, мкм)	1-е сутки	86,66±2,95	91,38±2,61
		2-е сутки	75,29±2,03	79,92±1,74
		3-и сутки	70,46±1,85	71,03±0,95
Вены	центр (диаметр, мкм)	1-е сутки	169,73±5,03	175,33±4,36
		2-е сутки	160,03±3,02	164,17±2,16
		3-и сутки	155,67±2,54	159,07±1,67
	периферия (диаметр, мкм)	1-е сутки	82,08±1,70	87,95±2,01
		2-е сутки	71,94±1,00	82,46±1,50
		3-и сутки	65,43±0,85	70,15±0,94

Таблица 20

Достоверность различий между средними значениями диаметра сосудов при задней агрессивной РН в стадии манифестации после лазерной коагуляции в основной и контрольной группах

Магистральные сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	p ($t_{кр}=2,02$)
Артерии	центр (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	>0,05
		3-и сутки	>0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	>0,05
		3-и сутки	>0,05
Вены	центр (диаметр)	1-е сутки	>0,05
		2-е сутки	>0,05
		3-и сутки	>0,05
	периферия (диаметр)	1-е сутки	<0,05
		2-е сутки	<0,05
		3-и сутки	<0,05

В результате проведения паттерновой лазерной коагуляции сетчатки по разработанной методике были достигнуты следующие результаты.

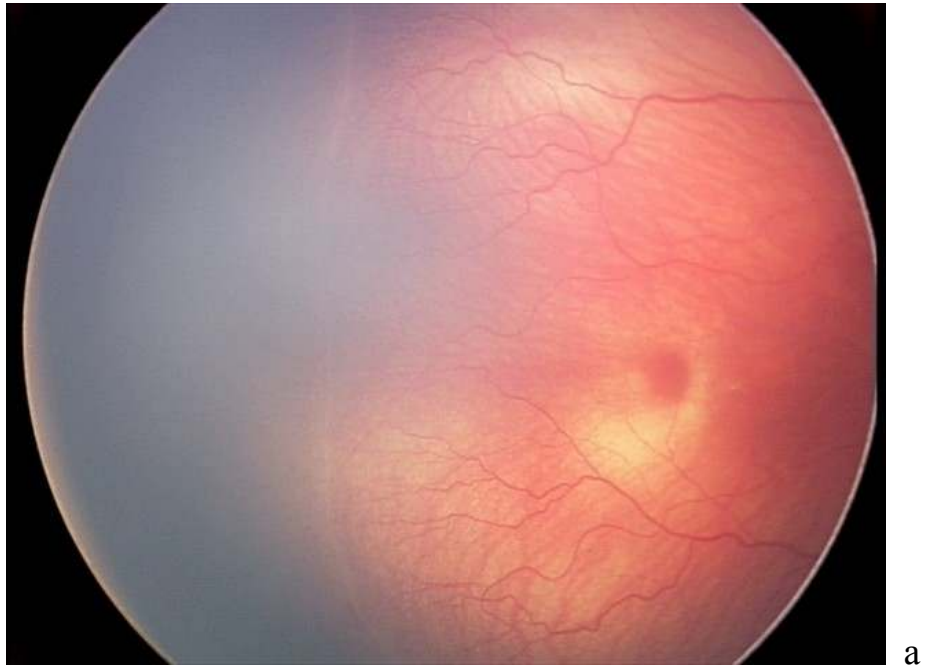
Во II стадии РН с неблагоприятным типом течения с высоким риском прогрессирования процесса во всех случаях наблюдалось постепенное

уплощение демаркационного вала с его последующим полным исчезновением, уменьшение диаметра и извитости магистральных сосудов сетчатки. В сроки 2-4 недели после вмешательства обнаруживалось прорастание ретинальных сосудов между лазерными коагулятами в аваскулярную зону по направлению к зубчатой линии с восстановлением правильной ангиоархитектоники сетчатки к 3-4-й неделям после вмешательства. Полный регресс заболевания при неблагоприятном типе течения II стадии активной РН достигнут во всех случаях в сроки проведения паттерновой лазерной коагуляции сетчатки не позднее 5-й недели жизни ребенка (рис. 71-73). Динамика морфометрических показателей представлена в таблице 21.

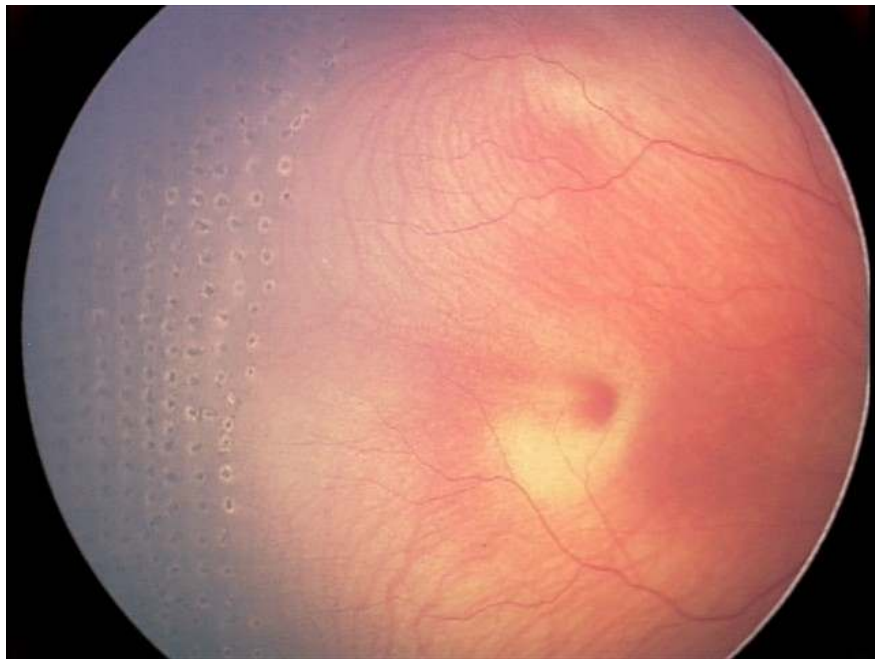
Таблица 21

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов после паттерновой коагуляции сетчатки в лечении неблагоприятного типа течения II стадии активной РН ($M \pm m$)

Сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа (n=111)
Артерии	центр (диаметр, мкм)	до ЛКС	68,06±3,16
		1 неделя	65,69±3,01
		2 недели	61,55±2,78
		1 месяц	58,16±1,66
		3 месяца	57,92±0,81
		6 месяцев	57,89±0,62
	периферия (диаметр, мкм)	до ЛКС	52,89±2,86
		1 неделя	43,61±2,87
		2 недели	41,09±0,69
		1 месяц	37,16±0,66
		3 месяца	36,51±0,75
		6 месяцев	35,44±0,52
Вены	центр (диаметр, мкм)	до ЛКС	111,54±1,97
		1 неделя	107,48±1,13
		2 недели	81,42±1,37
		1 месяц	79,5±0,85
		3 месяца	78,28±0,71
		6 месяцев	77,03±0,38
	периферия (диаметр, мкм)	до ЛКС	56,48±0,40
		1 неделя	43,66±0,60
		2 недели	39,60±0,66
		1 месяц	35,65±0,52
		3 месяца	34,01±0,47
		6 месяцев	34,04±0,41

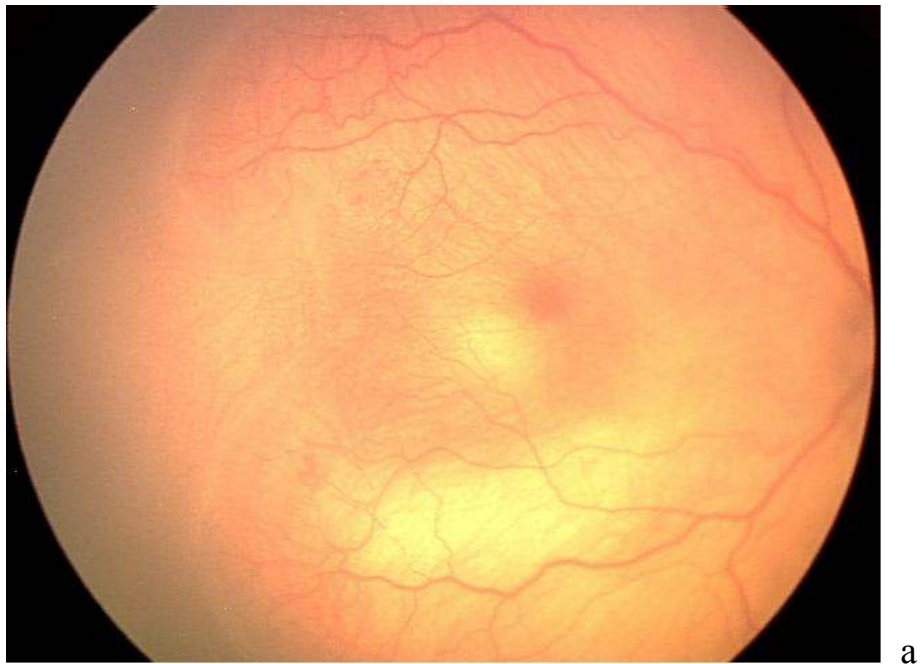


а

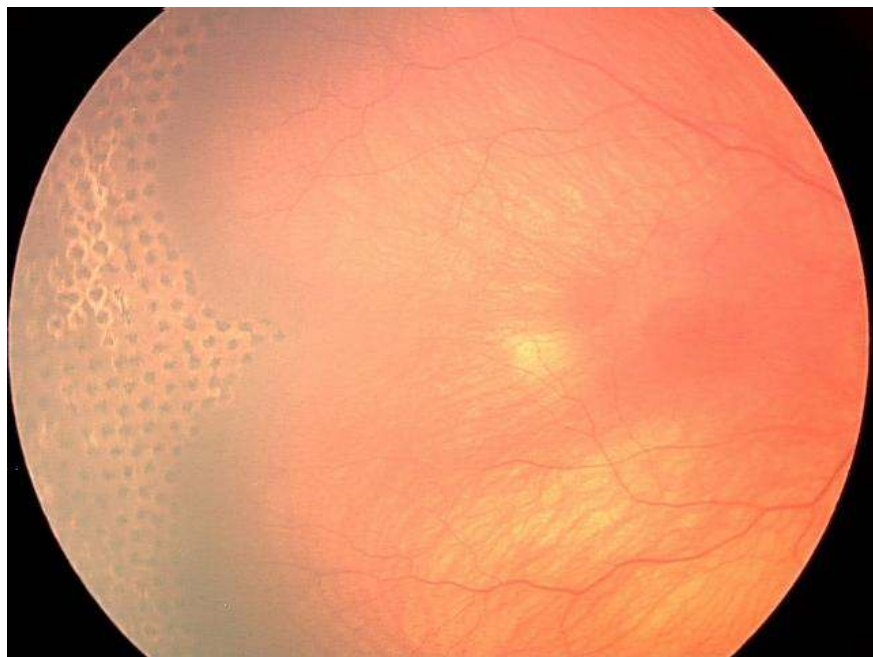


б

Рис. 71. Глазное дно пациента Р., срок гестации – 30 недель. ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 36 недель). РН II стадия, неблагоприятный тип течения: а – до лечения; б – регресс демаркационного вала через 3 недели после ЛКС



а



б

Рис. 72. Глазное дно пациента М., срок гестации – 28 недель. ЛКС в возрасте 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 33,5 недель). РН II стадия, неблагоприятный тип течения: а – до лечения; б – регресс демаркационного вала через 2 недели после ЛКС

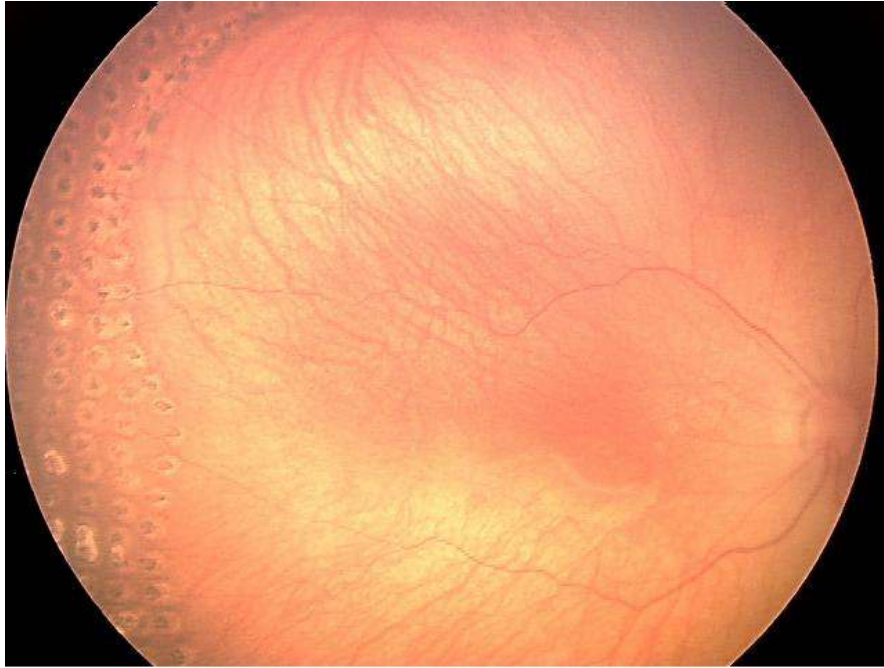
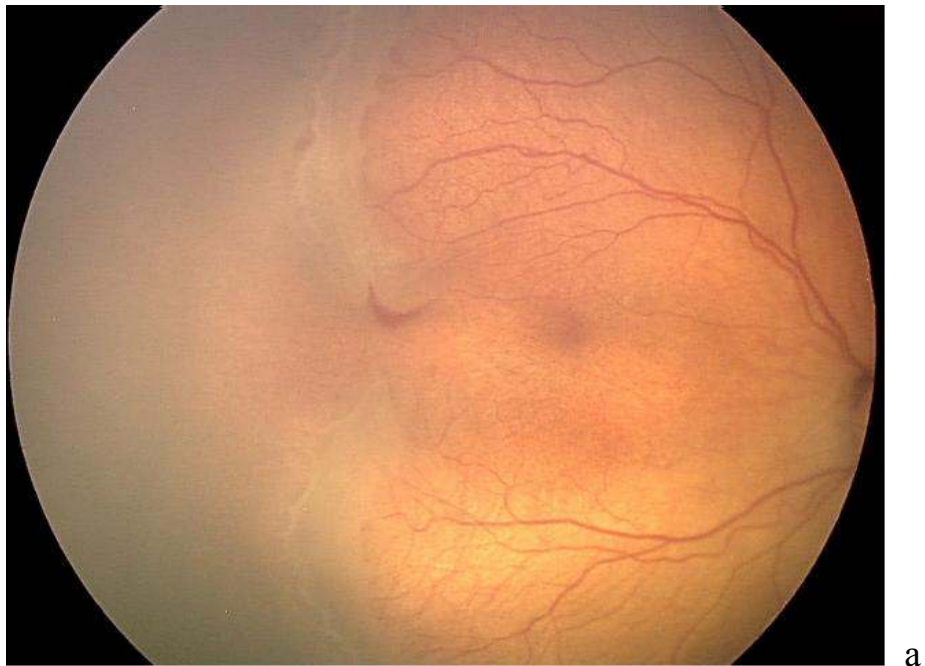


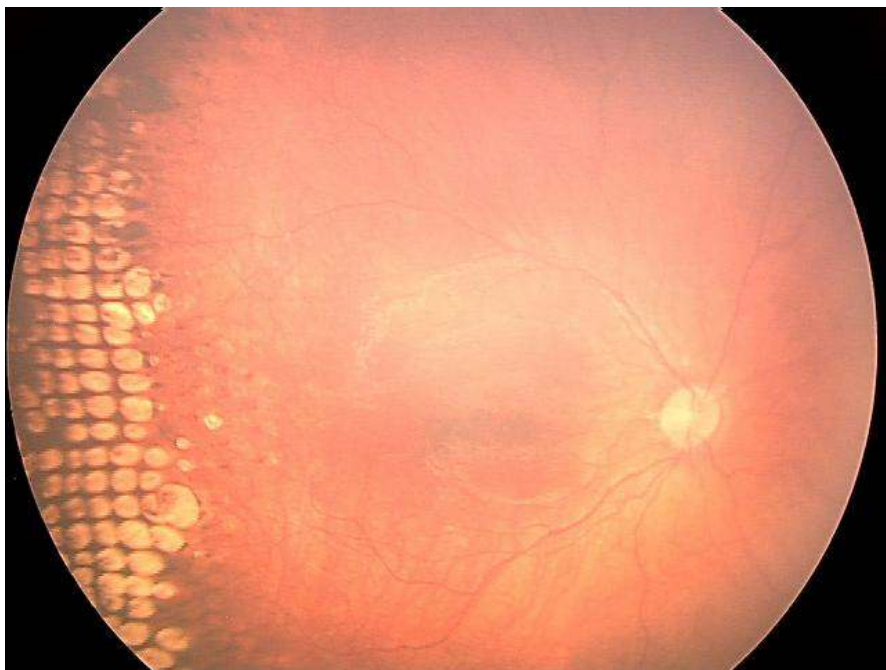
Рис. 73. Глазное дно пациента Д., срок гестации – 30 недель. ЛКС в возрасте 5 недель (постконцептуальный возраст – 35 недель). РН II стадия, неблагоприятный тип течения: фаза регресса, рост концевых сосудов в зону коагуляции

В III стадии РН с неблагоприятным типом течения с высоким риском прогрессирования процесса через две недели после паттерновой лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки наблюдалось уплощение и истончение демаркационного вала, уменьшение высоты и объема экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, постепенная резорбция ретинальных геморрагий. Через один месяц демаркационный вал определялся лишь в отдельных сегментах.

По мере пигментации коагулятов в месте их нанесения отмечалось формирование зоны хориоретинальной атрофии с неоднородной пигментацией соответственно аваскулярной зоне сетчатки. Дальнейшее наблюдение за течением процесса указывало на продолженный рост ретинальных сосудов в зону коагуляции (ранее аваскулярную зону) и нормализацию морфометрических параметров (рис. 74а, б). Стабильный регресс заболевания был достигнут в 96,4% случаев при выполнении вмешательства в сроки не позднее 7 недель жизни ребенка. Динамика морфометрических показателей после проведения паттерновой ЛКС представлена в таблице 22.



а



б

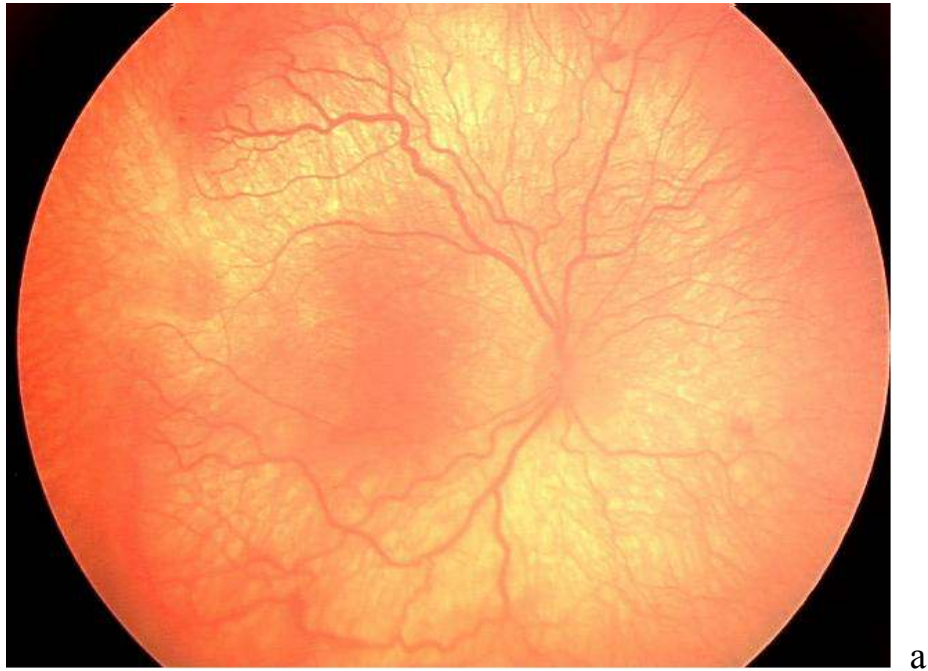
Рис. 74. Глазное дно пациента С., срок гестации – 29 недель. ЛКС в возрасте 6,3 недель (постконцептуальный возраст – 35,3 недели). III стадия РН, неблагоприятный тип течения: а – до лечения, высокая распространенная экстраретинальная пролиферация; б – через 3 месяца после ЛКС, полный регресс вазопролиферации

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов после паттерной коагуляции сетчатки в лечении неблагоприятного типа течения III стадии активной РН ($M \pm m$)

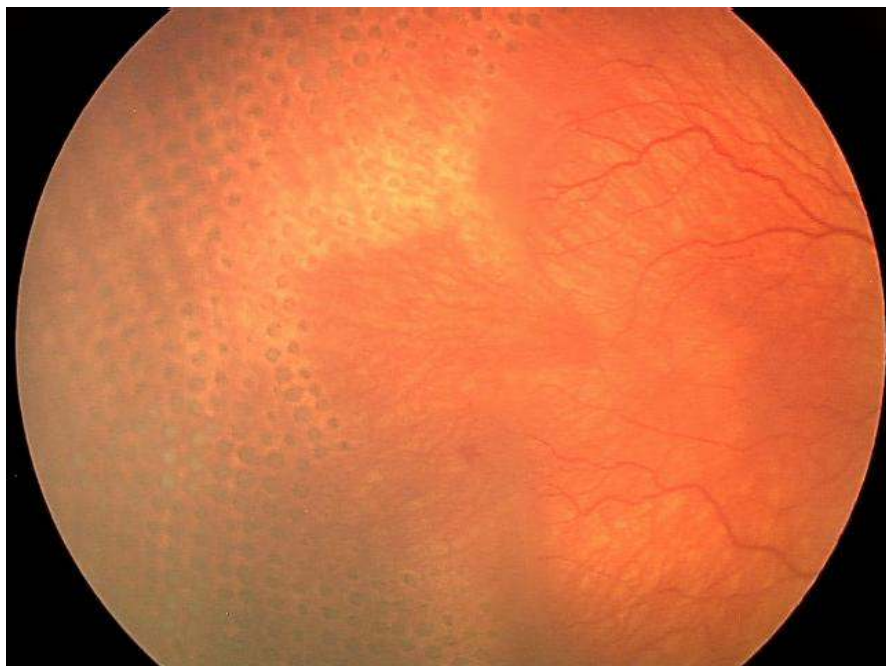
Сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа (n=327)
Артерии	центр (диаметр, мкм)	до ЛКС	72,94±2,87
		1 неделя	69,85±253
		2 недели	61,89±3,76
		1 месяц	49,28±2,69
		3 месяца	47,02±0,98
		6 месяцев	47,25±1,50
	периферия (диаметр, мкм)	до ЛКС	57,36±0,95
		1 неделя	48,93±0,73
		2 недели	46,73±3,80
		1 месяц	40,10±0,77
		3 месяца	40,31±1,09
		6 месяцев	40,46±0,56
Вены	центр (диаметр, мкм)	до ЛКС	130,76±4,54
		1 неделя	125,26±3,96
		2 недели	111,99±4,26
		1 месяц	92,01±2,87
		3 месяца	87,07±1,85
		6 месяцев	86,39±1,00
	периферия (диаметр, мкм)	до ЛКС	61,66±4,35
		1 неделя	50,36±2,72
		2 недели	43,84±1,41
		1 месяц	37,69±1,85
		3 месяца	33,95±0,51
		6 месяцев	32,86±1,12

В группе младенцев с задней агрессивной ретинопатией недоношенных после паттерновой лазеркоагуляции были получены следующие результаты:

- в стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН непосредственно после выполнения паттерной лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки в сроки 7-10 дней после вмешательства при положительной динамике процесса наблюдались значительное уменьшение сосудистой активности на глазном дне, уменьшение выраженности ишемического отека сетчатки, уплощение и исчезновение демаркационного вала (при его наличии), увеличение зоны васкуляризированной сетчатки за счет «прорастания» концевых сосудов в зону коагуляции. Устойчивый регресс заболевания был достигнут в 80,2% случаев (рис. 75а, б);



а



б

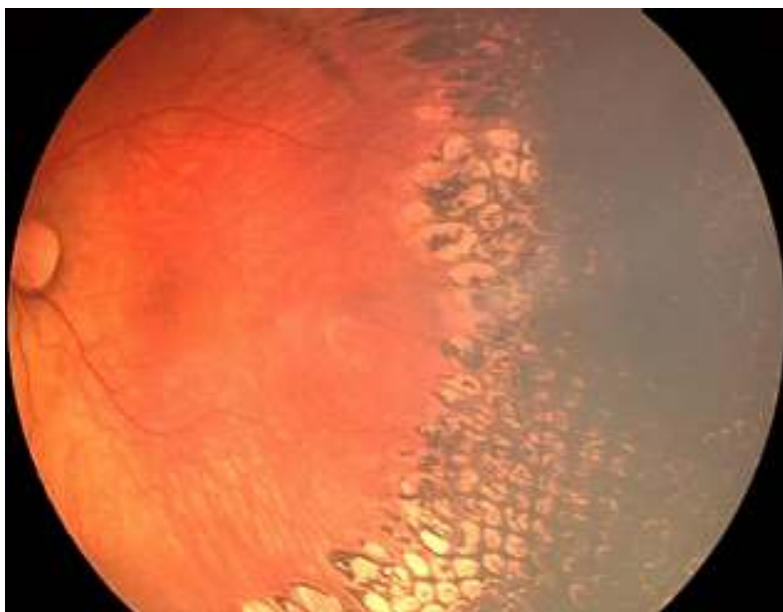
Рис. 75. Глазное дно пациентки Ш., срок гестации – 30 недель. ЛКС в возрасте 5 недель (постконцептуальный возраст – 35 недель). Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений: а – до лечения; б – через 1 месяц после ЛКС

- в стадии манифестации задней агрессивной РН при положительной динамике процесса после выполнения паттерновой лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки в максимальном объеме отмечались постепенный регресс экстраретинальной пролиферации с уплощением демаркационного

вала, уменьшение экссудации в стекловидное тело, резорбция геморрагий, а также постепенное прорастание концевых ретинальных сосудов за пределы вала между коагулятами по направлению к крайней периферии в зону аваскулярной сетчатки, подвергнутой лазерной коагуляции. В результате проведения оптимизированной методики паттерновой лазеркоагуляции, характеризующейся высокой интенсивностью и высокой плотностью коагуляции, в стадии манифестации задней агрессивной РН устойчивый регресс заболевания достигнут в 61,6% случаев (рис. 76а, б).



а



б

Рис. 76. Глазное дно пациента У., срок гестации – 28 недель. Задняя агрессивная РН, стадия манифестации: а – до лечения; б – через 4 месяца после паттерновой ЛКС

Динамика морфометрических показателей после проведения паттерновой лазеркоагуляции в различных фазах течения задней агрессивной РН представлена в таблицах 23 и 24.

Таблица 23

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов после паттерновой лазерной коагуляции сетчатки в лечении задней агрессивной РН на стадии ранних клинических проявлений ($M \pm m$)

Сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа(n=86)
Артерии	центр (диаметр, мкм)	до ЛКС	78,58±4,41
		1 неделя	71,34±8,01
		2 недели	60,31±3,29
		1 месяц	52,91±3,01
		3 месяца	51,95±2,85
		6 месяцев	50,16±2,50
	периферия (диаметр, мкм)	до ЛКС	61,80±2,60
		1 неделя	55,45±1,63
		2 недели	47,15±1,02
		1 месяц	44,76±2,03
		3 месяца	44,41±1,19
		6 месяцев	43,02±0,85
Вены	центр (диаметр, мкм)	до ЛКС	128,93±3,03
		1 неделя	124,31±4,76
		2 недели	106,82±5,87
		1 месяц	89,31±2,12
		3 месяца	86,07±2,01
		6 месяцев	84,79±1,50
	периферия (диаметр, мкм)	до ЛКС	60,92±2,54
		1 неделя	57,42±2,02
		2 недели	51,70±1,99
		1 месяц	47,38±0,76
		3 месяца	45,03±0,44
		6 месяцев	45,09±0,51

На 16 глазах основной группы после первичной стабилизации процесса, несмотря на адекватную по объему лазерную коагуляцию через 3-4 недели после вмешательства наблюдалось усиление сосудистой активности с прогрессированием фиброваскулярной пролиферации и развитием тракционной отслойки сетчатки.

На основании проведенных многоплановых исследований, исходя из разработанной клинко-морфометрической классификации, объективно отражающей характер течения РН на каждой стадии (с высоким или низким

риском прогрессирования) нами определены следующие показания для лазерной коагуляции, а именно: II стадия РН с неблагоприятным типом течения, III стадия неблагоприятного типа при классическом течении РН, задняя агрессивная РН в стадии ранних клинических проявлений и манифестации.

Таблица 24

Динамика морфометрических показателей ретинальных сосудов после паттерновой лазерной коагуляции сетчатки в лечении задней агрессивной РН на стадии манифестации (M±m)

Сосуды сетчатки	Зона глазного дна	Срок наблюдения	Основная группа (n=42)
Артерии	центр (диаметр)	до ЛКС	88,20±4,52
		1 неделя	88,03±3,95
		2 недели	85,94±1,50
		1 месяц	55,76±2,52
		3 месяца	53,23±2,23
		6 месяцев	46,02±1,51
	периферия (диаметр)	до ЛКС	75,14±2,03
		1 неделя	70,48±2,37
		2 недели	65,03±1,11
		1 месяц	49,64±1,07
		3 месяца	46,21±0,79
		6 месяцев	40,04±0,91
Вены	центр (диаметр)	до ЛКС	157,48±6,91
		1 неделя	155,85±5,97
		2 недели	154,79±2,03
		1 месяц	104,28±4,85
		3 месяца	91,55±3,61
		6 месяцев	90,13±1,75
	периферия (диаметр)	до ЛКС	71,38±2,53
		1 неделя	65,92±2,18
		2 недели	52,37±1,70
		1 месяц	51,22±1,03
		3 месяца	50,39±1,50
		6 месяцев	49,03±1,23

Основными критериями при определении показаний служат, помимо клинических признаков, характеризующих данные стадии, объективные количественные показатели состояния ретинальных сосудов, определяемые методом цифровой морфометрии;

- при выявлении на 5-6-й неделях жизни младенцев (ПКВ – 35-37

недель) II стадии РН с неблагоприятным типом течения, характеризующейся следующими морфометрическими и ретиноскопическими признаками: увеличением диаметра ретинальных сосудов как в центре: артерий – до $68,06 \pm 3,16$ мкм, вен – до $111,54 \pm 1,97$ мкм, так и на периферии: артерий до $52,89 \pm 2,86$ мкм, вен – до $56,48 \pm 0,40$ мкм; КИ – до $1,171 \pm 0,44$; площадь аваскулярной сетчатки в среднем $371,80 \pm 50,41$ мм², расположением демаркационного вала во 2-й зоне глазного дна, его распространением на 6-12 часовых меридианов, наличием в области коллатералей округлых или овальных очажков фиброзной ткани серого цвета, а также появлением артерио-венозных шунтов по границе с аваскулярной сетчаткой, следует прогнозировать развитие III стадии ретинопатии недоношенных, а, следовательно, рекомендовать проведение ранней дозированной лазеркоагуляции сетчатки;

- при выявлении на 6-8-й неделях жизни младенца (ПКВ – 36-38 недель) III стадии РН с неблагоприятным типом течения, характеризующейся увеличением диаметра ретинальных сосудов в центре: артерий – до $72,94 \pm 2,87$ мкм, вен – до $130,76 \pm 4,54$ мкм и на периферии: артерий – $57,36 \pm 0,95$ мкм, вен – до $61,66 \pm 4,35$ мкм; коэффициента извитости артерий – до $1,16 \pm 0,24$, среднего значения площади аваскулярной сетчатки до $328,92 \pm 47,61$ мм²; наличием во 2-й зоне глазного дна новообразованной экстраретинальной фиброваскулярной ткани в виде непрерывного вала, распространяющегося на 6-9 часовых меридианов, резкое расширение и штопорообразную извитость сосудистых шунтов и коллатералей за валом пролиферации, свидетельствует о необратимости патологического процесса и о невозможности самопроизвольного регресса, что требует незамедлительного проведения лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки;

- при выявлении на 4-6-й неделях жизни младенца (ПКВ – 31-35 недель) задней агрессивной РН на стадии ранних клинических проявлений, характеризующейся прогрессирующим расширением ретинальных сосудов (увеличение средних значений диаметра центральных артерий до $78,58 \pm 4,41$

мкм, вен – до $128,93 \pm 3,03$ мкм, КИ – артерий до $1,079 \pm 0,018$; артерий на границе с аваскулярной сетчаткой – $61,80 \pm 2,60$ мкм, вен – до $60,92 \pm 2,54$ мкм), с появлением начальных признаков формирования демаркационного вала, в сочетании с крайней степенью дезорганизации сосудистой системы сетчатки, васкуляризацией только 1-й зоны глазного дна (площадь аваскулярной зоны – $566,91 \pm 73,30$ мм²), требуется проведение лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки;

- выявление на 5-6-й неделях жизни младенца (ПКВ – 31-33 недели) задней агрессивной РН на стадии манифестации, характеризующейся прогрессирующей вазодилатацией (увеличение диаметра центральных артерий до $88,20 \pm 4,52$ мкм, вен – до $157,48 \pm 6,91$ мкм; периферических артерий до $75,14 \pm 2,03$ мкм, вен – до $71,38 \pm 2,533$ мкм); резким повышением извитости артерий (КИ – $1,204 \pm 0,034$); наличием высокого проминирующего вала экстраретинальной пролиферации в виде разомкнутого кольца, в сочетании с крайней степенью дезорганизации сосудистой системы сетчатки (площадь аваскулярной зоны $497,49 \pm 69,21$ мм²), является абсолютным показанием для незамедлительного выполнения лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки.

5.4. Эффективность лазерной коагуляции сетчатки

Обобщенные показатели эффективности паттерновой лазеркоагуляции и стандартной лазерной коагуляции сетчатки в режиме одиночного импульса при различных стадиях и типах течения активной РН представлены в таблице 25.

В ходе динамического мониторинга выявлено, что эффективность лазерной коагуляции зависит от течения РН. Так, при классическом течении заболевания полный регресс после лазерной коагуляции сетчатки во II стадии РН с неблагоприятным типом течения достигнут в 100% случаев, в III стадии РН с неблагоприятным типом течения – в 96,4% случаев (на 315 из 327 глаз), прогрессирование наблюдалось в 12 случаях (3,67%).

Показатели эффективности паттерной лазеркоагуляции сетчатки в лечении активной РН в сравнении со стандартной лазерной коагуляцией (M±m)

Стадия РН, тип течения	Паттерновая ЛКС (n=566)			Стандартная ЛКС (n=592)		
	регресс РН	время ЛКС, мин	кол-во коагулятов	регресс РН	время ЛКС, мин	кол-во коагулятов
II стадия, неблагоприятный тип	100%	6±2	673±335	100%	12±3	629±189
III стадия, неблагоприятный тип	96,4%	9±3	848±343	95,03%	19±4	762±256
Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений	80%	19±5	1727±357	75,6%	37±6	1685±274
Задняя агрессивная РН, стадия манифестации	61,6%	17±5	1813±362	59,1%	40±5	1765±295

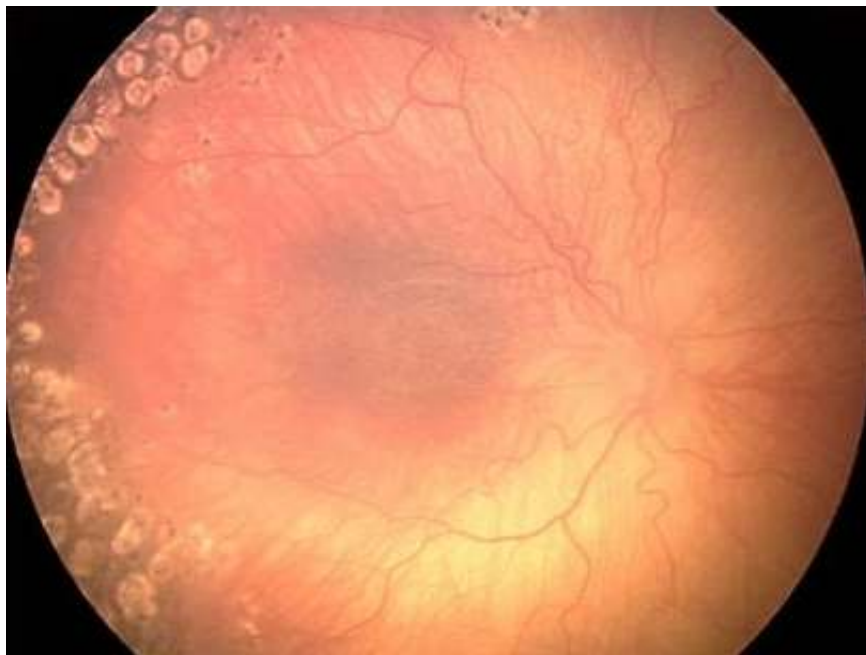
Примечание: Частота регресса в основной и контрольной группах при II, III стадиях и задней агрессивной РН одинакова (критерий χ^2 , достигнутый уровень значимости: $p=0,95$; $0,87$; $0,85$ соответственно). Для всех стадий РН при проведении паттерновой ЛК требуется существенно меньшее время ($p<0,001$).

Для сравнения, в контрольной группе после лазеркоагуляции в режиме одиночного импульса регресс достигнут при II стадии РН с неблагоприятным типом течения в 100% случаев, при III стадии РН с неблагоприятным типом течения – в 95,03% случаев (на 325 из 342 глаз), прогрессирование наблюдалось в 17 случаях (4,97%) (рис. 77-78).

При прогрессировании ретинопатии недоношенных после лазеркоагуляции отмечалось расширение магистральных сосудов, появление нежно-розовой пролиферативной ткани в васкуляризированной части сетчатки на концах верхней и нижней темпоральных сосудистых аркад.

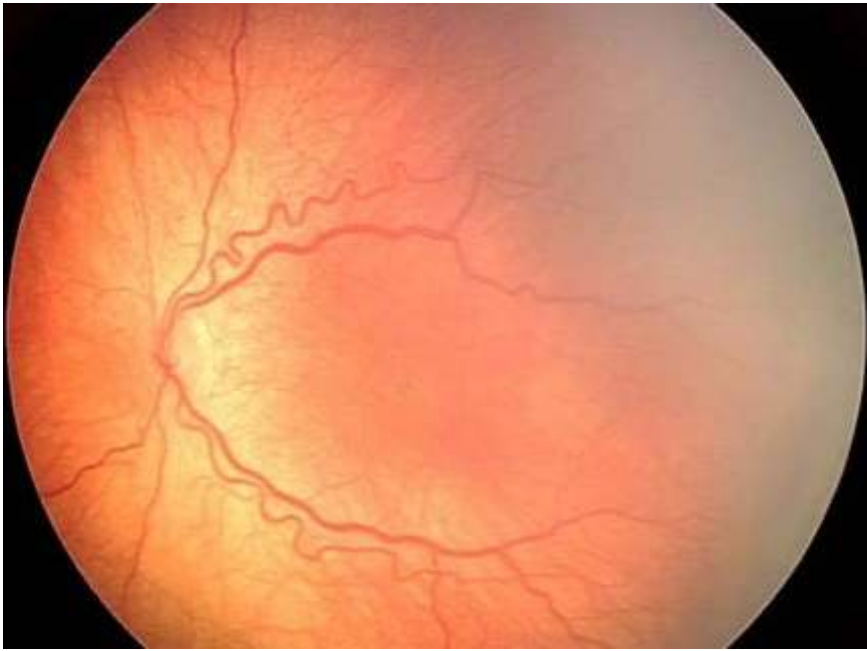


а

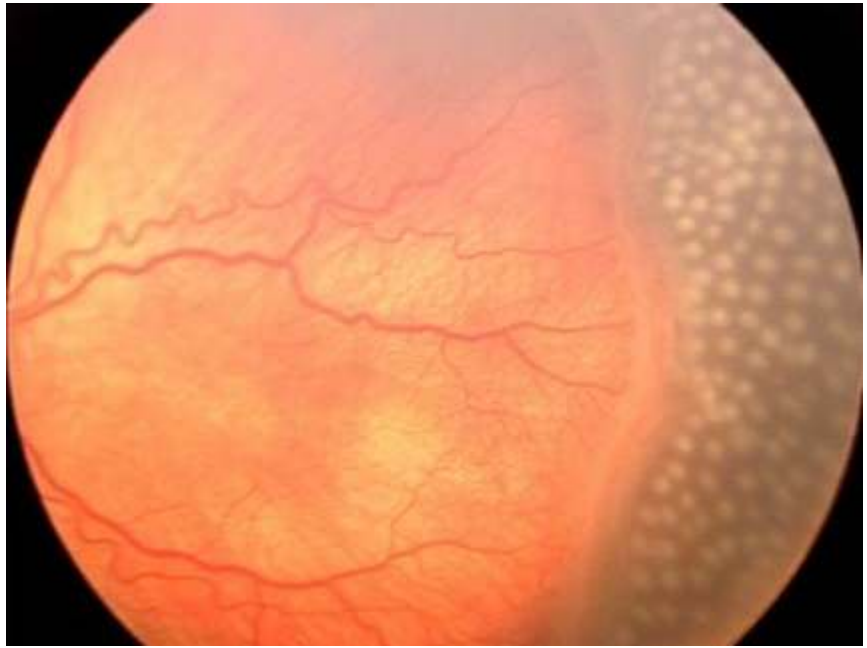


б

Рис. 77. Глазное дно пациента М., срок гестации – 30 недель. ЛКС в возрасте 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 35,5 недели). III стадия РН, неблагоприятный тип течения: а – до лечения; б – через 2 месяца после ЛКС в режиме одиночного импульса



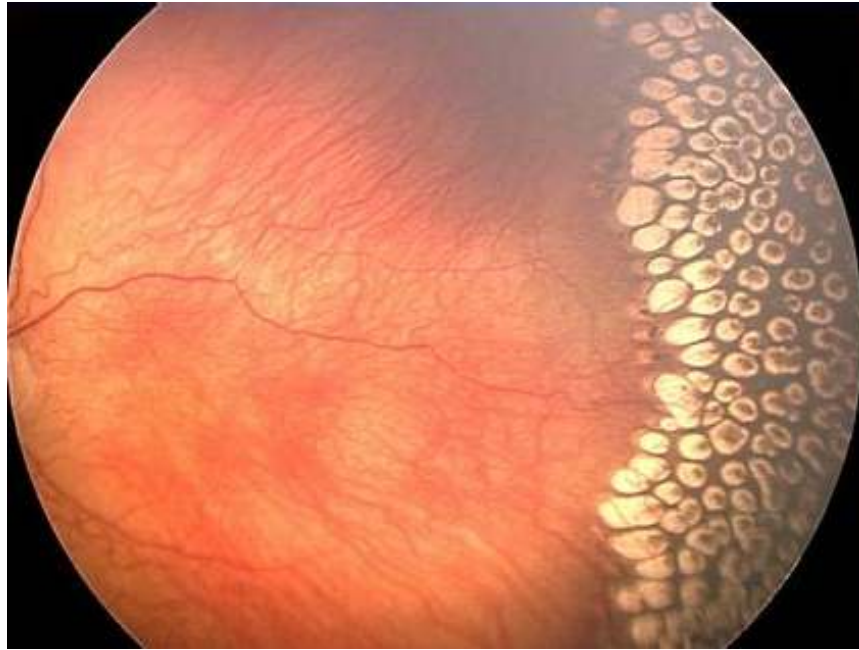
a



b



В



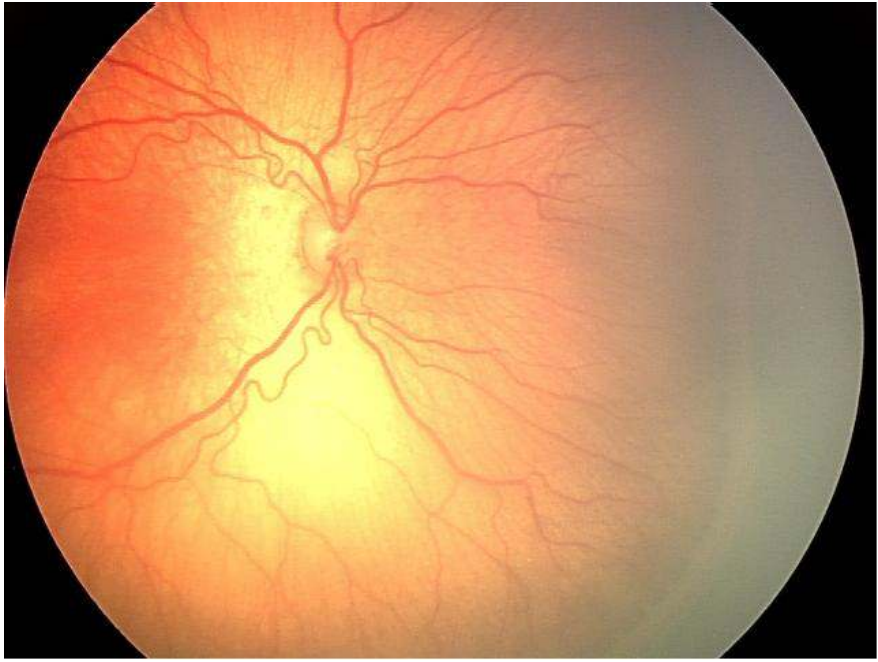
Г

Рис. 78. Глазное дно пациента Г., срок гестации – 31 неделя. ЛКС в возрасте 6,8 недель (постконцептуальный возраст – 37,8 недели). III стадия РН, неблагоприятный тип течения: а – до лечения; б – через 2 часа после ЛКС в режиме одиночного импульса; в – через 2 недели после лечения, остатки экстраретинальной пролиферации; г – через 3 месяца после ЛКС, регресс заболевания

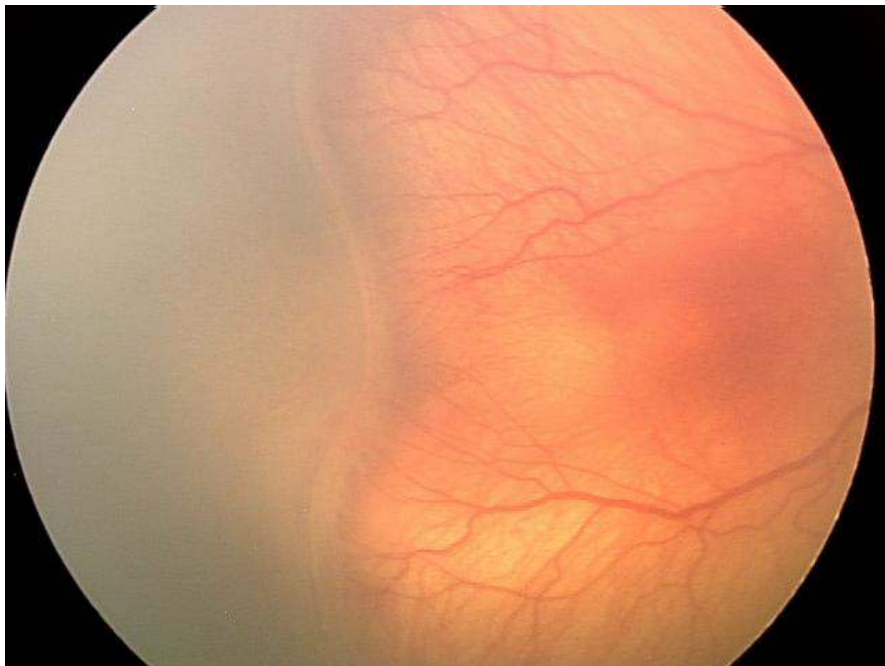
При последующем наблюдении наблюдалось формирование массивной сливной экстраретинальной пролиферации серо-розового цвета, соединяющей концы сосудистых аркад. Было зафиксировано уменьшение угла между магистральными сосудами височных аркад, выпрямление магистральных вен с тенденцией к формированию так называемого симптома «кометы». Кроме того, отмечалось усиление экссудации под сетчатку в темпоральном сегменте и образование в этой области локальной отслойки сетчатки с выраженной тенденцией к увеличению ее по высоте и площади, что послужило показанием к проведению на этих глазах ранней лентосберегающей витрэктомии в сроки 8-11 недель жизни (ПКВ 38-43 недели) (рис. 79а-г).

При задней агрессивной РН в стадии ранних клинических проявлений полный регресс заболевания после паттерновой ЛК достигнут в 80% случаев (на 69 из 86 глаз). В контрольной группе – в 75,6% случаев (на 68 из 90 глаз).

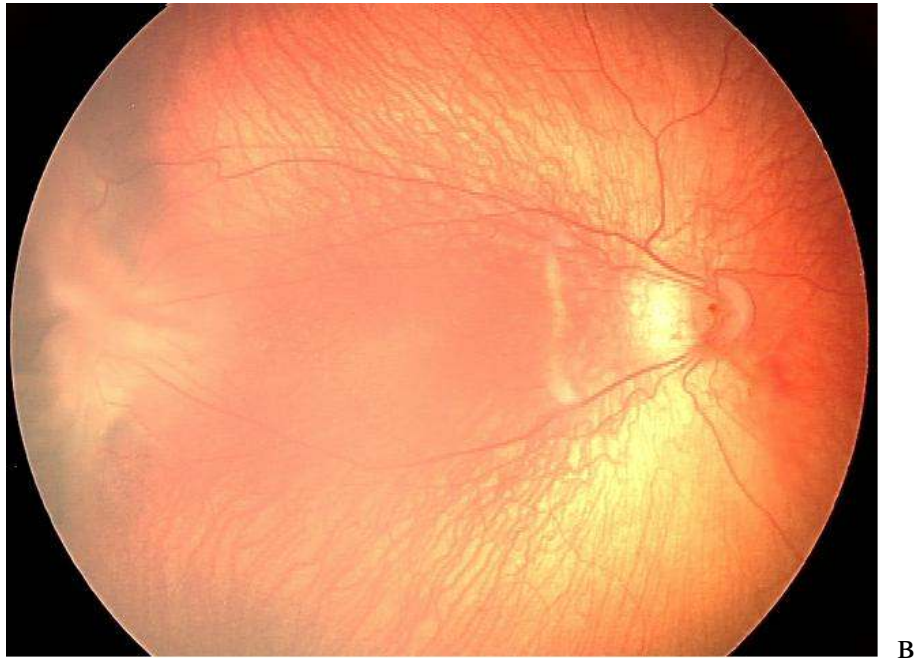
Через 14-15 дней отмечалось побледнение и уменьшение протяженности демаркационного вала. На 3-й неделе после лазеркоагуляции регистрировался полный регресс демаркационного вала. Через 1 месяц на этих глазах обнаруживались признаки роста ретинальных сосудов в зону коагуляции (ранее аваскулярную зону). Через 3 месяца позитивная динамика процесса подтверждалась зафиксированной нормализацией морфометрических показателей (см. табл. 23). Ни в одном случае не было отмечено специфических осложнений ЛКС, в том числе при выполнении коагуляции большого объема (до 2000 коагулятов). На 39-ти глазах младенцев с задней агрессивной ретинопатией (17 глаз в основной и 22 – в контрольной группе), несмотря на проведенное лечение, на 10-14-е сутки было зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания, с усилением сосудистой активности сетчатки.



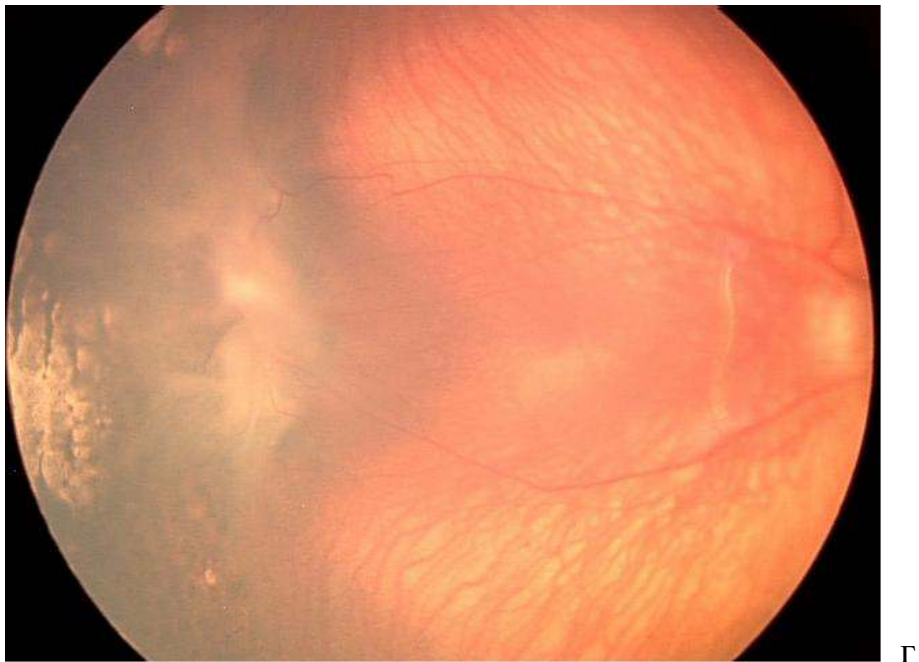
a



б



В



Г

Рис. 79. Глазное дно пациентки П., срок гестации – 29 недель. ЛКС в возрасте 6,7 недель (постконцептуальный возраст – 35,7 недель). РН III стадия, неблагоприятный тип течения: а, б – до лечения; в, г – прогрессирование РН через 3 недели после ЛКС, симптом «кометы»

В проекции демаркационного вала с назальной стороны отмечалось утолщение сетчатки и формирование пролиферативной ткани по ходу вала, в васкуляризированной части сетчатки с темпоральной стороны на концах сосудистых аркад обнаруживалось появление «серповидных» полос экстраретинальной пролиферации серо-розового цвета. В то же время выявлялось помутнение стекловидного тела. Появление вышеописанных негативных клинических и морфометрических признаков прогрессирования патологического процесса послужило показанием к проведению на этих глазах ранней ленсберегающей витрэктомии в сроки 7-10 недель жизни (ПКВ – 34-39 недель (рис. 80а, б).

При задней агрессивной РН в стадии манифестации полный регресс заболевания после паттерновой лазеркоагуляции достигнут в 61,6% случаев (на 26 из 42 глаз). В контрольной группе – в 59,1% случаев (26 из 44 глаз).

На 16 глазах (38,4%) наблюдалось стремительное прогрессирование задней агрессивной РН после паттерновой ЛКС, на 18 – в контрольной группе (49,1%).

Необходимо отметить, что всем этим детям коагуляция сетчатки была произведена практически на грани перехода в развитую стадию заболевания. На 7-12-е сутки наблюдалось формирование массивной экстраретинальной пролиферации, распространяющейся по направлению к задней поверхности хрусталика, к цилиарному телу и периферии сетчатки. На 2-3-й неделе увеличилась площадь тракционной отслойки сетчатки, преимущественно с назальной стороны, с резким усилением сосудистой активности сетчатки и нарушением хода магистральных сосудов. В целях предотвращения тотальной отслойки сетчатки на всех 34 глазах через 3-4 недели после ЛКС была проведена ранняя ленсберегающая витрэктомия в сроки 9-11 недель жизни (ПКВ – 38-42 недели) (рис. 81а-г).

В целом, прогрессирование ретинопатии недоношенных после проведения лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки в основной группе произошло в 7,95% случаев: при неблагоприятном типе течения III стадии РН

–в 3,6% случаев, на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН – в 19,8% случаев, на стадии манифестации задней агрессивной РН – в 38,4% случаев.

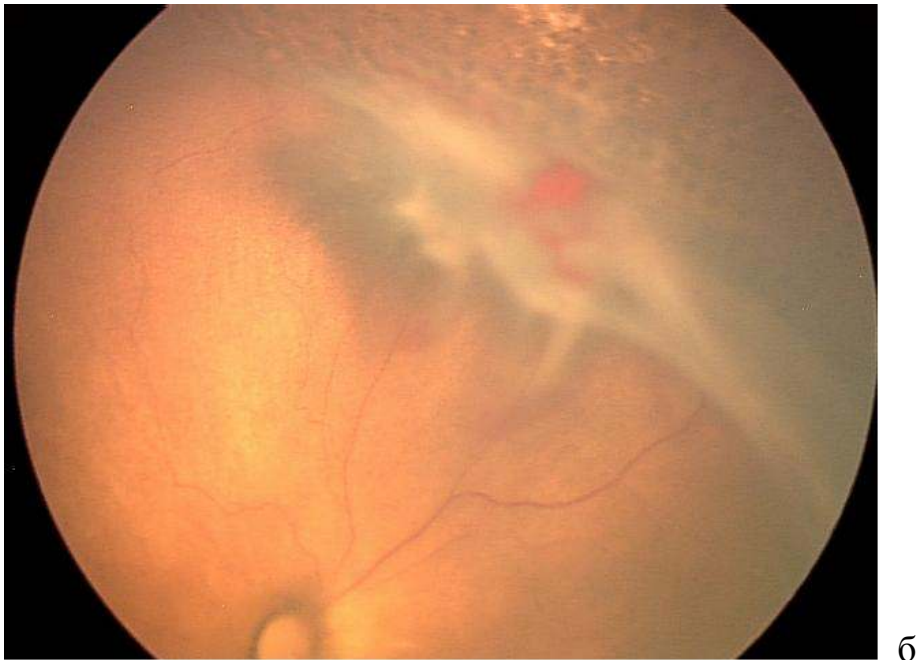
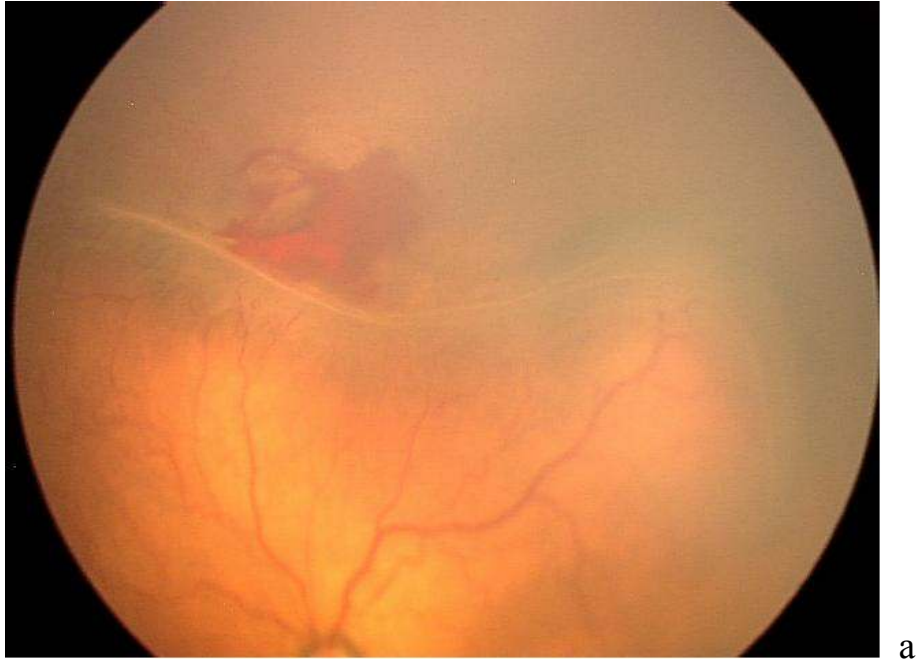
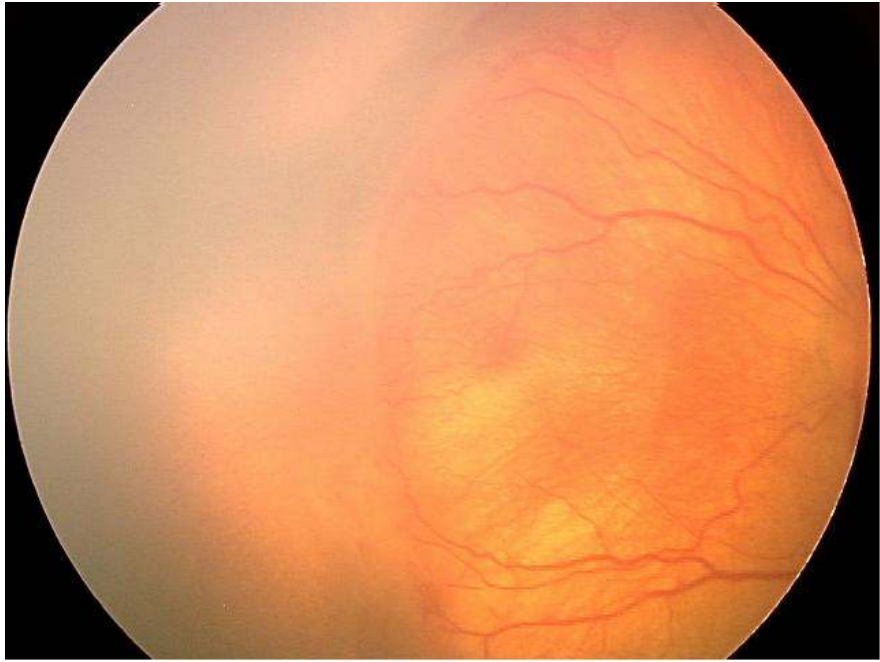
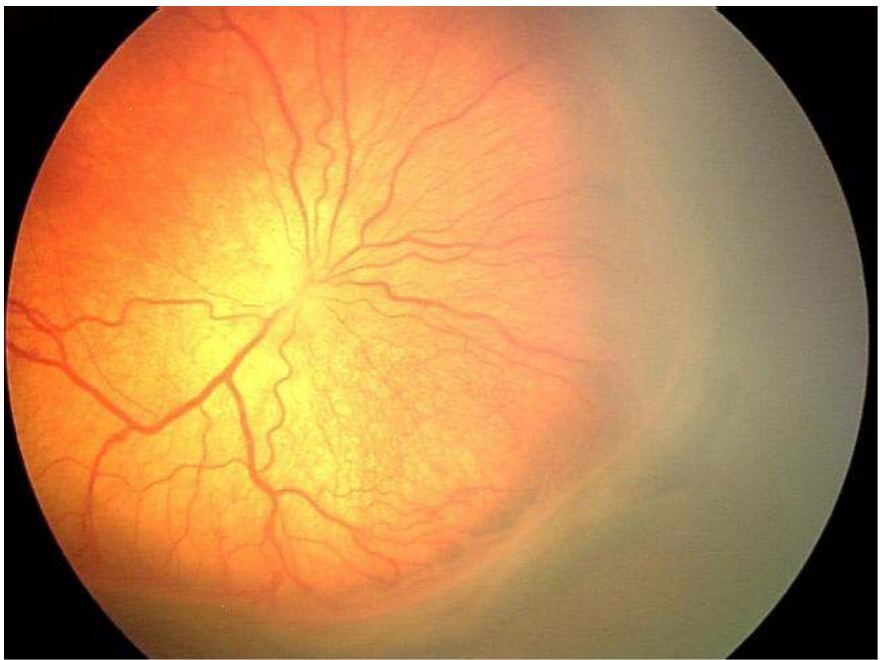


Рис. 80. Глазное дно пациентки Е., срок гестации – 26 недель. Задняя агрессивная РН, стадия манифестации: а – до лечения; б – прогрессирование РН через 2,5 недели после ЛКС



a



б

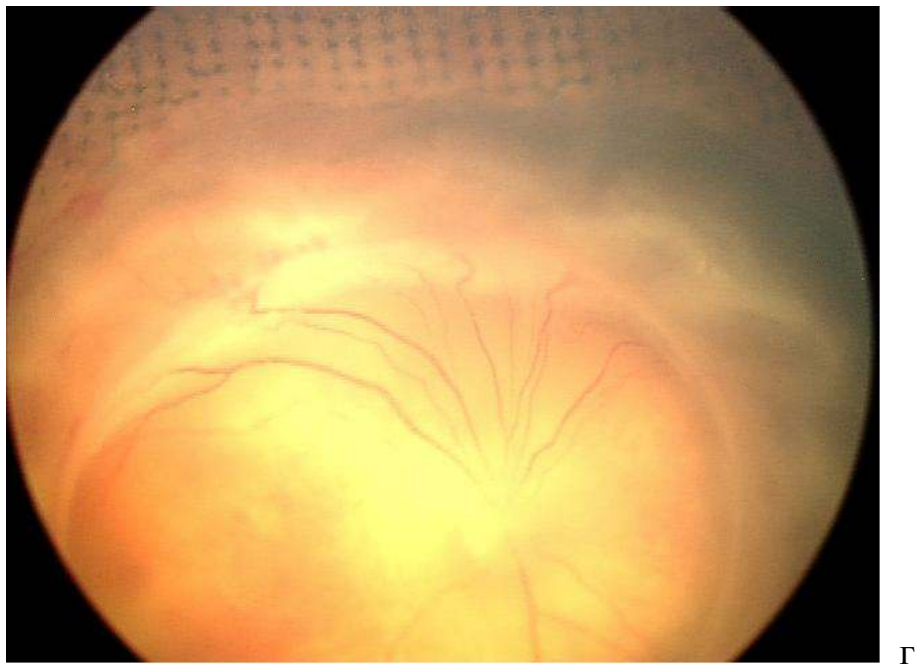
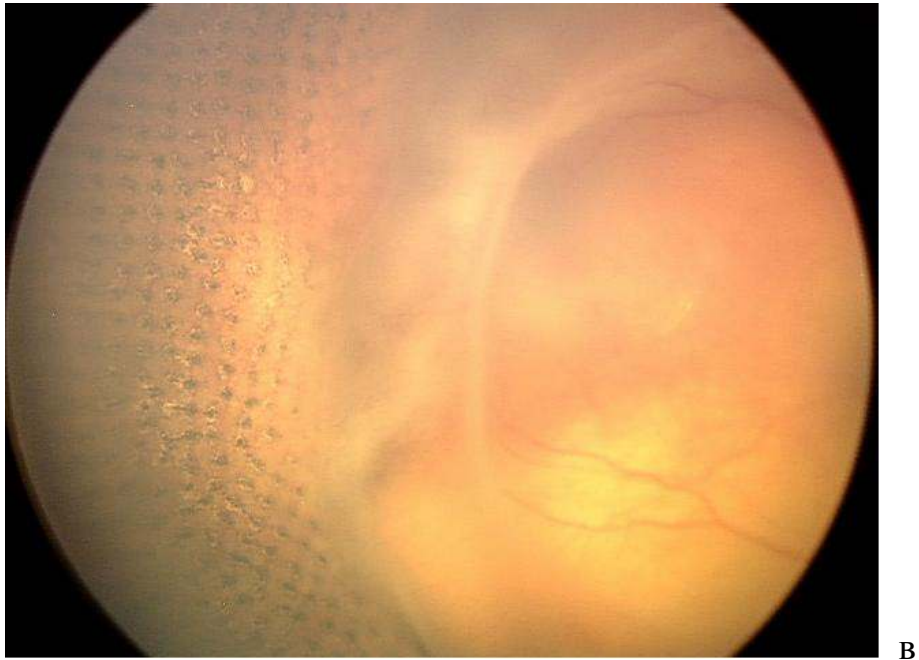


Рис. 81. Глазное дно пациентки Е., срок гестации – 26 недель. Задняя агрессивная РН, стадия манифестации: а, б – до лечения, в, г – прогрессирование РН через 1,5 недели после ЛКС, формирование «кратерообразной» отслойки сетчатки

В контрольной группе прогрессирование РН после лазеркоагуляции наблюдалось в 9,63% случаев: при неблагоприятном типе течения III стадии РН – в 4,97% случаев, на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН – в 24,4% случаев, на стадии манифестации задней агрессивной РН – в 40,9% случаев.

Таким образом, для обеспечения оптимального баланса между максимальной эффективностью и безопасностью (минимальным риском побочных эффектов) лазерного лечения необходим дифференцированный подход к выполнению коагуляции с учетом стадии, типа течения, локализации процесса и степени сосудистых нарушений.

Поскольку состояние сосудов является ключевым индикатором степени активности РН, считаем, что для определения оптимальных параметров лазерной коагуляции необходим учет морфометрических показателей как магистральных ретинальных сосудов, так и сосудов на периферии в непосредственной близости от демаркационного вала (аваскулярной зоны), поскольку состояние сосудов на периферии является более чувствительным прогностическим индикатором, характеризующим степень активности процесса (уменьшение полнокровия вала, экстраретинальной пролиферации и ретинальных сосудов на периферии свидетельствует о самопроизвольном регрессе).

Разработанный нами дифференцированный подход основан на учете степени тяжести РН и выраженности сосудистых изменений, определяемых на основе объективных количественных морфометрических показателей сетчатки и ее сосудов. Выявленные морфометрические показатели, явились не только прогностическими критериями прогрессирования заболевания, но определяли оптимальную методику выполнения лазеркоагуляции.

В соответствии с вышеизложенным, по нашему мнению:

1. При выполнении ранней коагуляции при неблагоприятном течении II стадии, при задней агрессивной РН на стадии ранних клинических

проявлений, либо РН 1-й зоны необходимо применение более щадящего подхода, т.е. функционально-сберегающего варианта лазерной коагуляции (дозированная коагуляция с низкой/умеренной интенсивностью и плотностью коагуляции, в особенности при локализации процесса в 1-й зоне).

2. Тяжелые формы РН с высокой сосудистой активностью, подтверждаемой морфометрическими показателями сосудов в центре и на периферии, и обширной аваскулярной зоной требуют выполнения более «агрессивной» методики лазерной коагуляции в полном объеме, с максимальной плотностью и высокой интенсивностью.

С нашей точки зрения, выявление объективных маркеров прогрессирования РН, основанных на исследовании морфометрических показателей магистральных и периферических ретинальных сосудов и площади аваскулярной сетчатки, является обоснованием для расширения показаний к более раннему проведению лазерного лечения, в частности, до развития III «пороговой» стадии заболевания.

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз и молниеносность течения задней агрессивной РН, считаем обоснованным раннее выполнение дозированного лазерного лечения в паттерновом режиме на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН.

Следует подчеркнуть, что проведение субтотальной лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки на стадии манифестации задней агрессивной РН не только менее эффективно, но и должно носить более «агрессивный» характер, учитывая крайне неблагоприятный прогноз заболевания. В свою очередь, выполнение интенсивной коагуляции с высокой плотностью неизбежно сопряжено с риском сужения полей зрения. В этой связи, проведение ранней дозированной коагуляции, оптимизированной по энергетическим параметрам и достаточной для достижения полной регрессии РН, может предотвратить неблагоприятные анатомические исходы и одновременно способствовать сохранению периферического зрения.

Данное обстоятельство подчеркивает исключительную важность раннего выявления признаков прогрессирования РН и проведения лазерного лечения в оптимальные сроки, составляющие 5-7 недель для классического течения заболевания и 5-6 недель для задней агрессивной формы РН.

Разработанная нами технология паттерновой лазеркоагуляции сетчатки Pascal наиболее полно отвечает принципу адекватности, поскольку:

- является наиболее прецизионным дозированным, контролируемым, (по энергетическим параметрам и плотности коагуляции) и прогнозируемым по клиническому ответу воздействием;

- обеспечивает значительное сокращение продолжительности вмешательства, достигаемое за счет нанесения группы коагулятов (лазерных аппликаций) по предварительно выбранному шаблону (паттерну) с высокой скоростью сканирования (свыше 50 импульсов в секунду), а следовательно, уменьшение времени пребывания недоношенного ребенка в наркозе;

- возможность выполнения лазерной коагуляции необходимой площади аваскулярной сетчатки за один сеанс, вне зависимости от локализации патологического процесса.

Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о том, что эффективность лазерного лечения определяется тремя основными факторами: исходной тяжестью течения заболевания (степенью выраженности сосудистых нарушений и локализацией процесса), своевременностью проведения и адекватностью лазеркоагуляции.

Разработанные нами методические подходы к лазерной хирургии РН, заключающиеся в проведении дозированной паттерновой лазеркоагуляции аваскулярной зоны сетчатки, оптимизированной в зависимости от типа течения, локализации и степени сосудистой активности РН, позволяют добиться регресса заболевания в 100% случаев во II стадии с неблагоприятным течением РН и в 96,4% в III стадии с неблагоприятным течением заболевания.

Своевременное (в сроки не позднее 5-6 недель жизни ребенка) и

адекватное по объему и локализации проведение транспупиллярной паттерновой лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки при задней агрессивной РН обеспечивает достижение устойчивого регресса заболевания в 80% случаев на стадии ранних клинических проявлений и в 61,6% случаев на стадии манифестации, предотвращая развитие тракционной отслойки сетчатки и обеспечивая сохранение зрительных функций у недоношенных младенцев с задней агрессивной РН.

Преимуществами паттерновой лазеркоагуляции в сравнении со стандартной методикой являются: значительное сокращение продолжительности вмешательства (не менее чем в 2 раза на каждой стадии РН ($p < 0,001$)), а, следовательно, наркозного пособия недоношенному ребенку, повышение точности постановки лазерных коагулятов, обеспечение высокой дозированнойности лазерного воздействия и возможность ее выполнения за один сеанс, вне зависимости от локализации патологического процесса.

ГЛАВА 6

РАННЯЯ ВИТРЕАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ АКТИВНЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПОСЛЕ ЛАЗЕРКОГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ

Согласно данным литературы, эффективность лазерного лечения РН, составляет 60-98% случаев [24, 89, 134, 183, 229]. Однако, несмотря на такую высокую результативность лазерных вмешательств, прогрессирование РН после их проведения наблюдается до 40% случаев [19, 76, 247]. Данное обстоятельство, как правило, обусловлено либо неэффективностью проведенного лазерного вмешательства, либо несвоевременным выполнением лазерной коагуляции сетчатки вследствие позднего обращения родителей недоношенных младенцев с РН в специализированные медицинские учреждения из-за исходно тяжелого соматического состояния новорожденных.

Следует отметить, что в последние годы отмечается устойчивая тенденция к выполнению ранних витреальных вмешательств при прогрессировании РН после ЛКС для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания. При этом основными тенденциями ранней витреоретинальной хирургии РН являются переход на малый калибр инструментов (25 G), позволяющий минимизировать хирургическую травму и осуществлять более щадящее вмешательство, а также выполнение хирургического лечения до развития тяжелых форм отслойки сетчатки (ОС) с вовлечением макулярной зоны и массивного разрастания фиброваскулярной ткани [103, 177].

Однако, несмотря на развитие витреальной хирургии в лечении РН, следует отметить отсутствие дифференцированного подхода к ее проведению при прогрессировании заболевания после ЛКС в зависимости от стадии процесса и формы отслойки сетчатки. Кроме того, до сих пор не определены оптимальные сроки выполнения витреоретинальных вмешательств, а также объем хирургии при различных состояниях отслойки сетчатки и фиброваскулярной ткани [273].

Решению именно этих вопросов посвящены клинические исследования, результаты которых представлены в данной главе диссертационной работы.

6.1. Общая характеристика клинического материала

Клинические исследования базируются на анализе результатов ранней витреальной хирургии (ленссберегающей витрэктомии), проведенной на 102 глазах с прогрессированием РН после выполнения паттерновой (45 глаз) и стандартной (57 глаз) методик лазерной коагуляции сетчатки.

Ключевыми диагностическими маркерами (признаками), указывающими на отсутствие эффективности лазерного лечения РН и необходимость проведения ранней витрэктомии¹ в различных стадиях заболевания являлись:

- усиление сосудистой активности в заднем полюсе глаза;
- усиление отека сетчатки в области fovea;
- появление единичных или множественных преретинальных кровоизлияний и помутнений в стекловидном теле;
- разрастание фиброваскулярной ткани вдоль вала и в стекловидном теле с образованием витреоретинальных тракций;
- формирование отслойки сетчатки.

Прогрессирование РН после паттерновой ЛКС зафиксировано в 7,9% случаев. Из них: при неблагоприятном типе течения III стадии РН – в 3,6% случаев, на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН – в 20% случаев, на стадии манифестации задней агрессивной РН – в 38,4% случаев (таблица 26).

¹ Патент 2395254 РФ, МПК А61F9/00. Способ определения показаний к раннему хирургическому лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных [Текст] / Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Володин П.Л.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). – № 2009117834; заявл. 14.05.2009; опубл. 27.07.2010. Бюл. № 21. – 7 с.

Распределение глаз новорожденных
с прогрессирующим РН после паттерновой ЛКС

Стадия РН	% прогрессирующего РН	Кол-во глаз (n=45)	Возраст новорожденных	Постконцептуальный возраст новорожденных
III стадия РН, неблагоприятный тип течения	3,6%	12	8-11 недель	38-43 недели
Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений	20%	17	7-10 недель	34-39 недель
Задняя агрессивная РН, стадия манифестации	38,4%	16	9-11 недель	38-42 недели

Прогрессирование РН после стандартной ЛКС отмечено в 9,63% случаев. Из них: при неблагоприятном типе течения III стадии РН – в 4,97% случаев, на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН – в 24,4% случаев, на стадии манифестации задней агрессивной РН – в 40,9% случаев (таблица 27).

Таблица 27

Распределение глаз новорожденных
с прогрессирующим РН после стандартной ЛКС

Стадия РН	% прогрессирующего РН	Кол-во глаз (n=57)	Возраст новорожденных	Постконцептуальный возраст новорожденных
III стадия РН, неблагоприятный тип течения	4,97%	17	8-10 недель	38-41 неделя
Задняя агрессивная РН, стадия ранних клинических проявлений	24,4%	22	6-10 недель	34-39 недель
Задняя агрессивная РН, стадия манифестации	40,9%	18	9-12 недель	39-43 недели

Согласно данным, приведенным в таблицах 26 и 27, прогрессирование РН после паттерновой и стандартной методик ЛКС носило практически идентичный характер. Для проведения последующего анализа результатов

ранней витрэктомии глаза новорожденных с прогрессированием РН после ЛКС были объединены в единую клиническую группу, составившую суммарно 102 глаза.

В зависимости от выявленной формы отслойки сетчатки, глаза новорожденных с прогрессированием РН были разделены на три группы (таблица 28).

Таблица 28

Распределение глаз по формам отслойки сетчатки и срокам ее формирования на различных стадиях прогрессирующей РН после лазерной коагуляции сетчатки (n=102)

Форма отслойки сетчатки	Сроки формирования отслойки сетчатки после ЛКС	Число глаз с прогрессированием РН по стадиям			Всего глаз
		III стадия, неблаг. тип	ЗА РН, ст. ран. клинич. проявл.	ЗА РН, ст. маниф.	
Группа 1 Локальная тракционная отслойка сетчатки	2-3 недели	29	9	4	42
Группа 2 Подковообразная отслойка сетчатки	3-4 недели	0	16	15	31
Группа 3 Кратерообразная отслойка сетчатки	4-5 недель	0	14	15	29
Всего глаз		29	39	34	102

Группу 1 составили 42 глаза (41,2%) с локальной тракционной отслойкой сетчатки, протяженностью не более 4 часовых меридианов (рис. 82); группу 2 – 31 глаз (30,4%) с подковообразной отслойкой сетчатки, не смыкающейся или смыкающейся с височной стороны в горизонтальном меридиане между аркадами, с прилежащей макулой (рис. 83); группу 3 – 29 глаз (28,4%) с кратерообразной отслойкой сетчатки, при которой циркулярная отслойка сетчатки сопровождается отслойкой макулы (рис. 84).

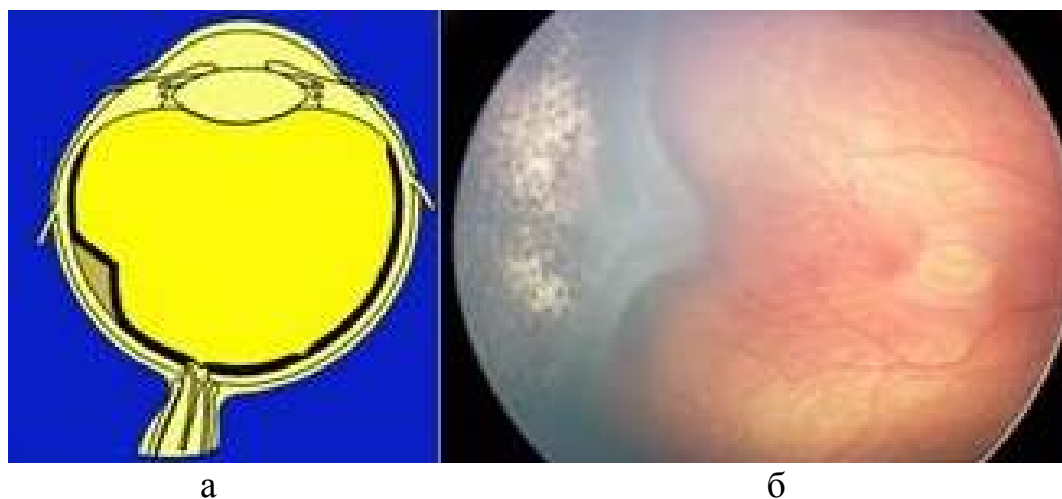


Рис. 82. Локальная тракционная отслойка сетчатки: а – схема; б – глазное дно пациента Т., возраст 10 недель (постконцептуальный возраст – 40,0 недель), состояние после паттерновой ЛКС

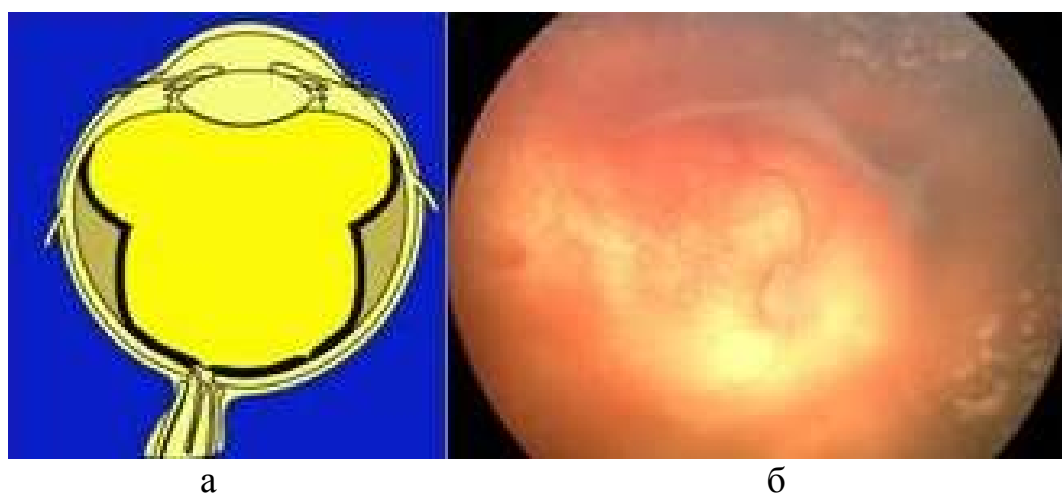


Рис. 83. Подковообразная отслойка сетчатки: а – схема; б – глазное дно пациента А., возраст 11 недель (постконцептуальный возраст – 39,0 недель), состояние после паттерновой ЛКС

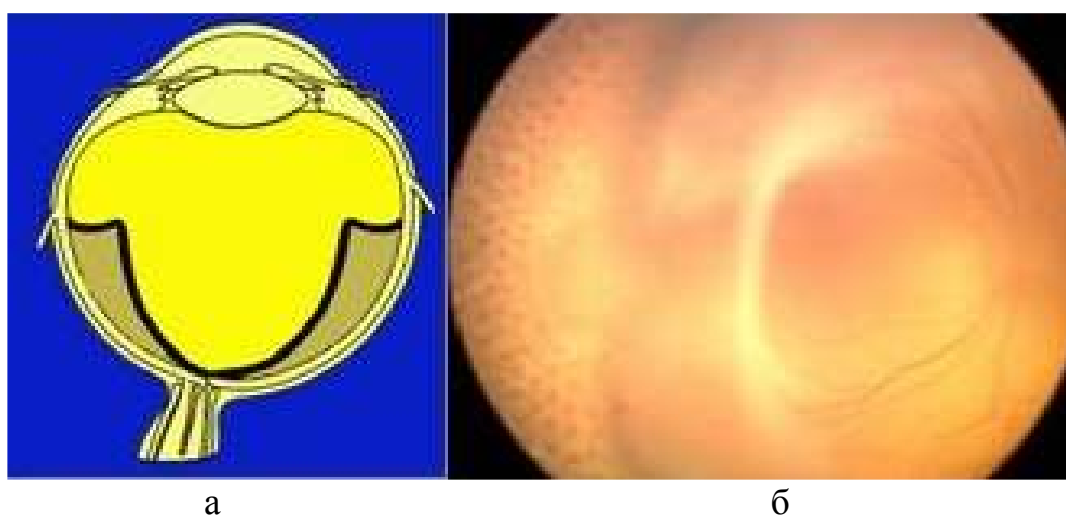


Рис. 84. Кратерообразная отслойка сетчатки: а – схема; б – глазное дно пациента О., возраст 12 недель (постконцептуальный возраст – 41,0 неделя), состояние после паттерновой ЛКС

Отличительной особенностью всех форм отслойки сетчатки, является полное прилегание аваскулярной зоны, где предварительно проводилась ЛКС.

Следует отметить, что прогрессирование РН после лазеркоагуляции с формированием локальной тракционной отслойки сетчатки характеризовалось отрицательной динамикой морфометрических показателей (таблица 29). Необходимо уточнить, что при формированием подковообразной и кратерообразной форм отслойки сетчатки провести морфометрические исследования не представлялось возможным из-за отсутствия ее прилегания в зоне измерений и резкого нарушения ангиоархитектоники сосудов сетчатки.

Таблица 29

Динамика морфометрических показателей при прогрессировании РН после ЛКС с формированием локальной тракционной отслойки сетчатки ($M \pm m$) в группе 1 (n=42)

Морфометрические показатели	Значения морфометрических показателей, согласно срокам после лазерной коагуляции сетчатки	
	1 неделя	2 недели
Диаметр артерий, мкм	74,62±2,03	81,01±4,09
Диаметр вен, мкм	135,52±4,87	149,54±5,22
КИ артерий	1,131±0,014	1,004±0,003
Толщина сетчатки в fovea, мкм	184±7	240±3

Примечание: использовался непараметрический критерий ANOVA Фридмана, $p < 0,05$.

Ранняя витрэктомия у всех детей проводилась на аппарате «Constellation» (Alcon, США) (рис. 85). Во всех случаях выполнялась 3-портовая витрэктомия с использованием систем 25-27 G (частота – от 2500 до 5000 резов в минуту, вакуум – от 50 до 200 мм рт. ст.). В зависимости от вида отслойки сетчатки использовалась различная техника витрэктомии.



Рис. 85. Витреоретинальный комбайн «Constellation» (Alcon, США)

6.2. Хирургическая техника ранней витрэктомии в зависимости от вида отслойки сетчатки

Предоперационная подготовка новорожденных с РН перед проведением лазерной коагуляции включала осмотр педиатра и анестезиолога, инстилляцию и инъекцию медикаментозных препаратов для расширения зрачка, подключение датчиков для мониторинга жизненно-важных функций (частота сердечных сокращений, сатурация крови кислородом).

Хирургическое вмешательство во всех случаях проводилось под аппаратно-масочным наркозом (севофлуран с кислородо-воздушной смесью) на наркозном аппарате «Fabius» (Dräger Medical AG&Co. KG, Germany) с использованием ларингеальной маски, что позволяет избежать возможных

системных осложнений (нарушения дыхания, развитие окуло-кардиального синдрома и др.).

На начальном этапе выполняли отсепаровку конъюнктивы от лимба с 3 до 9 часов. В участках планируемых склеротомий в ниже-височном, верхне-височном и верхне-носовом квадрантах проводили диатермокоагуляцию склеры.

В 1,5 мм от лимба выполняли клапанные склеральные разрезы с использованием троакаров системы 25-27G. В темпоральном сегменте в области проекции угла глазной щели через участок склеротомии подшивали канюлю для подачи жидкости (рис. 86). Данная локализация подачи позволяет исключить ятрогенные повреждения хрусталика.

3-портовую витрэктомию проводили, последовательно устраняя витреоретинальные тракции по следующей схеме. Первым этапом удаляются тракции, идущие от демаркационного вала к хрусталику. Вторым этапом – от вала к плоской части цилиарного тела, затем – круговые тракции, идущие вдоль вала, с освобождением его от фиброваскулярной ткани. Четвертый этап – удаление задних кортикальных слоев стекловидного тела в макулярной области.

Дальнейший ход хирургического вмешательства в зависимости от формы отслойки сетчатки описан ниже.

Данный алгоритм² является единым для всех видов отслойки сетчатки и позволяет минимизировать хирургическую травму и риск образования ятрогенных разрывов (рис. 87).

² Патент 2395226 РФ, МПК А61В3/00. Способ хирургического лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных [Текст] / Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Володин П.Л.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). – № 2009117832; заявл. 14.05.2009; опубл. 27.07.2010. Бюл. № 21. – 6 с.

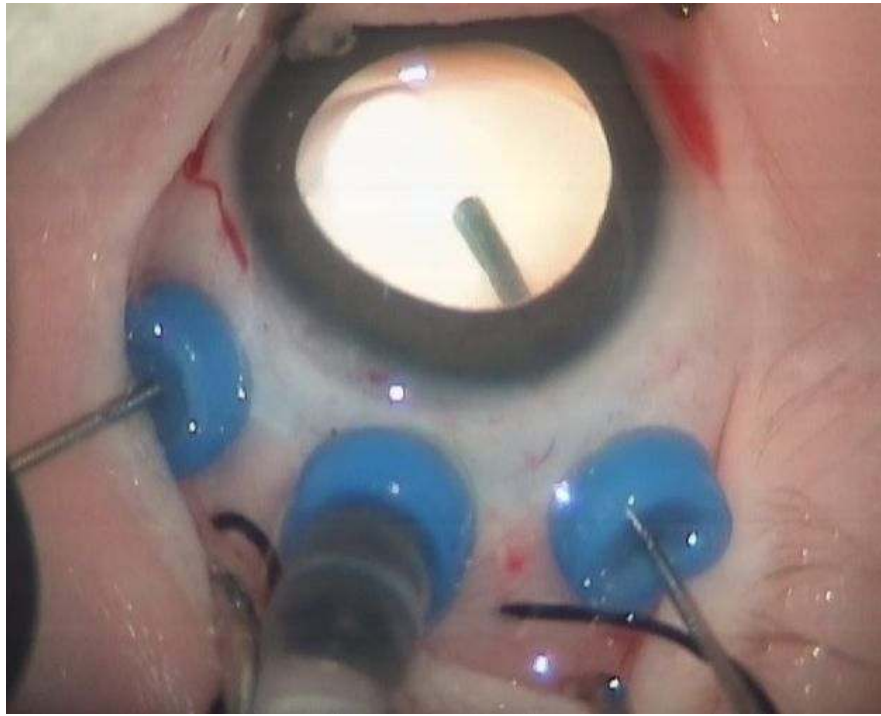


Рис. 86. Расположение портов при проведении 3-портовой 25G витрэктомии

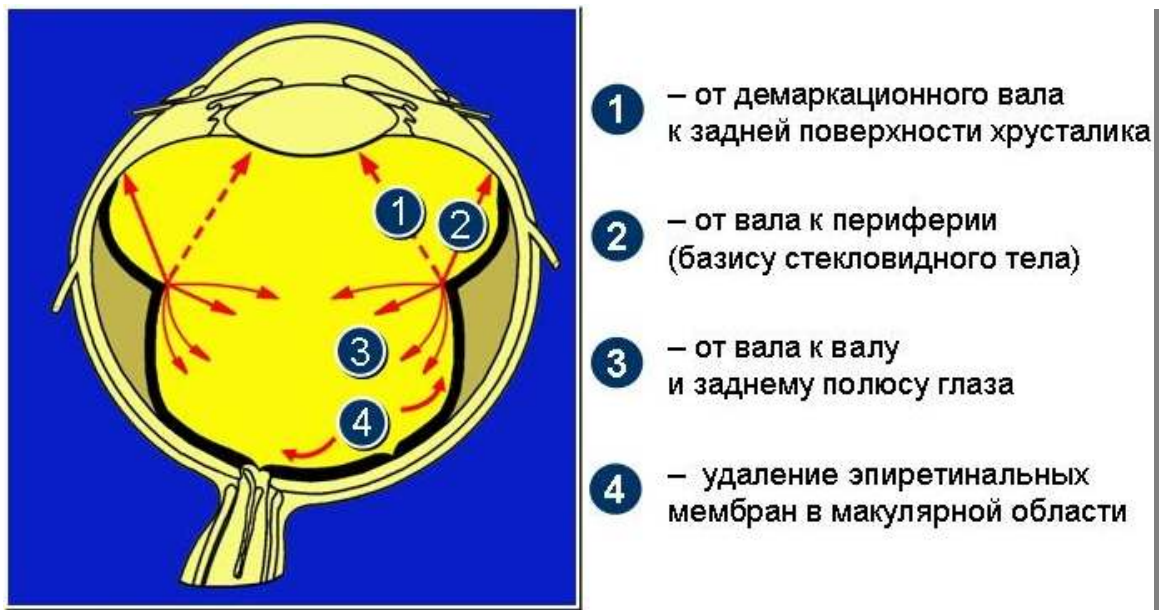


Рис. 87. Схема последовательного удаления витреоретинальных тракций при проведении витрэктомии

6.2.1. Особенности хирургической техники витрэктомии при локальной тракционной отслойке сетчатки

Соблюдая последовательность устранения тракционных составляющих, удаляли основную массу стекловидного тела в центральной

области и области вала в среде BSS. При этом старались максимально дифференцировать незрелую фиброваскулярную ткань (ФВТ) и удалить ее. В ходе операции проводили максимальную подводную диатермокоагуляцию новообразованных сосудов во избежание геморрагических осложнений и, соответственно, снижения риска пролиферативной активности.

Далее проводили обмен сред «воздух-жидкость», после чего в среде «воздух» удаляли остатки задних кортикальных слоев, идущие вдоль вала и на крайней периферии, тем самым полностью исключая тангенциальные тракции (рис. 88, 89). Затем убирали остатки жидкости в области ДЗН. С использованием высокой частоты – 5000 резов в минуту и минимального вакуума порядка 50-100 мм рт. ст. проводили удаление задние кортикальные слои стекловидного тела в области макулы, постепенно перемещая наконечник витреотома от макулы к валу. При этом, выжидая время, старались максимально «подсушить» сетчатку.

В среде «воздух» при необходимости проводили дополнительную лазеркоагуляцию участков васкуляризированной сетчатки со стороны локальной отслойки сетчатки.

Завершали операцию наложением узловых швов 8-0 викрил на участки склеротомий и на конъюнктиву. В полость глаза с использованием иглы 30G трансклерально клапанно вводили 1 мм³ 20% воздушно-газовую смесь гексафторида среды, достигая легкого гипертонуса.

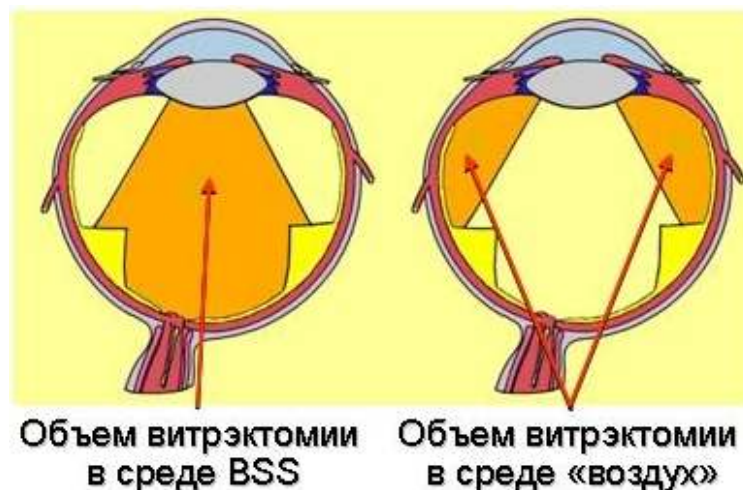


Рис. 88. Сравнительная схема объема витрэктомии в среде BSS и среде «воздух»



Рис. 89. Этап витрэктомии в среде «воздух» при локальной тракционной отслойке сетчатки

6.2.2. Особенности хирургической техники витрэктомии при подковообразной отслойке сетчатки

Подходы к устранению тракционной составляющей отслойки сетчатки описаны выше. Особенностью хирургической техники витрэктомии при подковообразной отслойке сетчатки является устранение кольцевых тракций вдоль – вала. Учитывая, что при подковообразной отслойке нередко за счет разрастания ФВТ образуется тракция, соединяющая участки отслойки (концы «подковы») со стороны макулы в горизонтальном височном сегменте, мы рассекали и удаляли ФВТ, позволяя тем самым подкове «раскрыться». Затем по окружности вдоль вала убирали остатки кортикальных слоев и ФВТ со стороны аваскулярной сетчатки. Далее применяли бимануальную технику, для чего выполняли дополнительный прокол склеры и подшивали шендельер 29G. Используя пинцет и витреальные горизонтальные ножницы, аккуратно и постепенно приподнимая ФВТ над валом, подсекали ее и, переходя от одной стороны «подковы» к другой, по окружности срезали разросшуюся ФВТ.

Затем с помощью пинцета аккуратно захватывали задние кортикальные слои в области ДЗН, приподнимали и, используя ножницы, устраняли наиболее плотные сращения задней гиалоидной мембраны и ФВТ с сетчаткой. При проведении бимануальной техники активно использовали диатермокоагуляцию для исключения геморрагических осложнений, а также для визуализации остатков стекловидного тела и новообразованной ткани. После чего, используя витреотом 25G с частотой 5000 резов в минуту и вакуумом порядка 50 мм рт. ст. удаляли освобожденную и приподнятую ФВТ и остатки задних кортикальных слоев стекловидного тела с поверхности сетчатки.

Следующим этапом проводили дополнительную лазеркоагуляцию васкуляризированной сетчатки. Особое внимание уделяли истонченным участкам вдоль отслоенной сетчатки, где была ФВТ, стараясь создать дополнительный барьер в два-три ряда коагулятов. Завершали операцию наложением узловых швов 8-0 викрил на склеротомии и на конъюнктиву. В полость глаза с использованием иглы 30G трансклерально клапанно вводили небольшое количество BSS, достигая легкого гипертонуса.

6.2.3. Особенности хирургической техники витрэктомии при кратерообразной отслойке сетчатки

Предлагаемая хирургическая техника не допускает возникновения ятрогенных разрывов и минимизирует хирургические тракции, исключая распространение отслойки сетчатки.

Основным ее этапом является проведение круговой витрэктомии вокруг вала, удаления ФВТ и эпиретинальных мембран с использованием бимануальной техники, аналогичной при подковообразной отслойки сетчатки. При этом применяли следующий оригинальный хирургический прием. Захваченную и приподнятую ФВТ с помощью пинцета фиксировали и стабилизировали, а другим инструментом – витреальными открытыми ножницами, подводя их под приподнятую ФВТ, отдавливали сетчатку вниз.

При этом, надсекая выделяющиеся тракционные составляющие и используя ножницы как широкий шпатель, удавалось тупым путем отсепаровывать сетчатку и минимизировать повреждение тканей. С помощью пинцета аккуратно захватывали задние кортикальные слои стекловидного тела в области ДЗН, приподнимали их и, используя ножницы, устраняли наиболее плотные сращения задней гиалоидной мембраны и ФВТ с сетчаткой. В ходе операции активно использовали диатермокоагуляцию для исключения геморрагических осложнений. Затем витреотом 25G с частотой 5000 резов в минуту и вакуумом порядка 50 мм рт. ст., удаляли освобожденную и приподнятую ФВТ и остатки задних кортикальных слоев стекловидного тела с поверхности сетчатки. Далее проводили дополнительную барьерную лазеркоагуляцию сетчатки, где проводилась отсепаровка и удаление ФВТ. Операцию завершали наложением узловых швов 8-0 викрил и созданием легкого гипертонуса.

6.3. Результаты ранней витрэктомии

Во всех группах хирургические операции были проведены в полном объеме согласно разработанной технологии.

Из интраоперационных осложнений необходимо выделить незначительные кровотечения из новообразованных сосудов в ходе удаления фиброваскулярной ткани (75 глаз (73,5%)), купировавшиеся проведением дополнительной подводной диатермокоагуляции, вымыванием и удалением сгустков крови и созданием гипертонуса. В 5 случаях (4,9%) произошли ятрогенные повреждения сетчатки в результате удаления ФВТ, что повлекло за собой изменения хода операции. Использовали краткосрочную тампонаду ПФОС и дополнительную лазеркоагуляцию места разрыва. Через 5-6 дней ПФОС удаляли и замещали в 1 случае на силиконовое масло и в 4 случаях – на газ. В 2 случаях из 5 удалось успешно блокировать разрывы.

К поздним послеоперационным осложнениям следует отнести прогрессирование пролиферативной витреоретинопатии при тяжелых

формах отслойки сетчатки. В 6 случаях (5,9%) у пациентов с V стадией РН проводили органосохранные операции в возрасте 7-10 месяцев. При этом выполняли лентэктомию, удаляли ФВТ и эпиретинальные мембраны, освобождая складки отслоенной сетчатки от тракций.

В послеоперационном периоде анатомические результаты ранней витрэктомии на глазах с различными стадиями РН при прогрессировании заболевания после лазерной коагуляции сетчатки оценивались по прилеганию сетчатки: полное, частичное и отсутствие прилегания.

В 1-й группе с локальной тракционной отслойкой сетчатки полное прилегание сетчатки было достигнуто на 40 глазах (95,2%), во 2-й группе с подковообразной отслойкой сетчатки – на 27 (87%), в 3-й группе с кратерообразной отслойкой сетчатки – на 18 глазах (62,1%). Следует отметить, что в случаях частичного прилегания сетчатки результат хирургического лечения также расценивался как положительный. Исходя из этого, эффективность ранней лентсберегающей витрэктомии в 1-й группе с локальной тракционной отслойкой сетчатки составила 100%. Регресс заболевания характеризовался отсутствием экстраретинальной пролиферации (рис. 90а, б). Данные представлены в таблице 30.

Позитивная динамика процесса подтверждалась зафиксированной и статистически значимой нормализацией морфометрических показателей (таблица 31).

По всем показателям, кроме коэффициента извитости артерий (КИ), имеется статистически достоверная положительная динамика. Диаметр артерий и вен наиболее значимо уменьшался к 2 месяцам после оперативного вмешательства ($p < 0,05$). Толщина сетчатки через 1 неделю после операции уменьшалась на 36%, в сравнении с дооперационным показателем ($p < 0,05$).

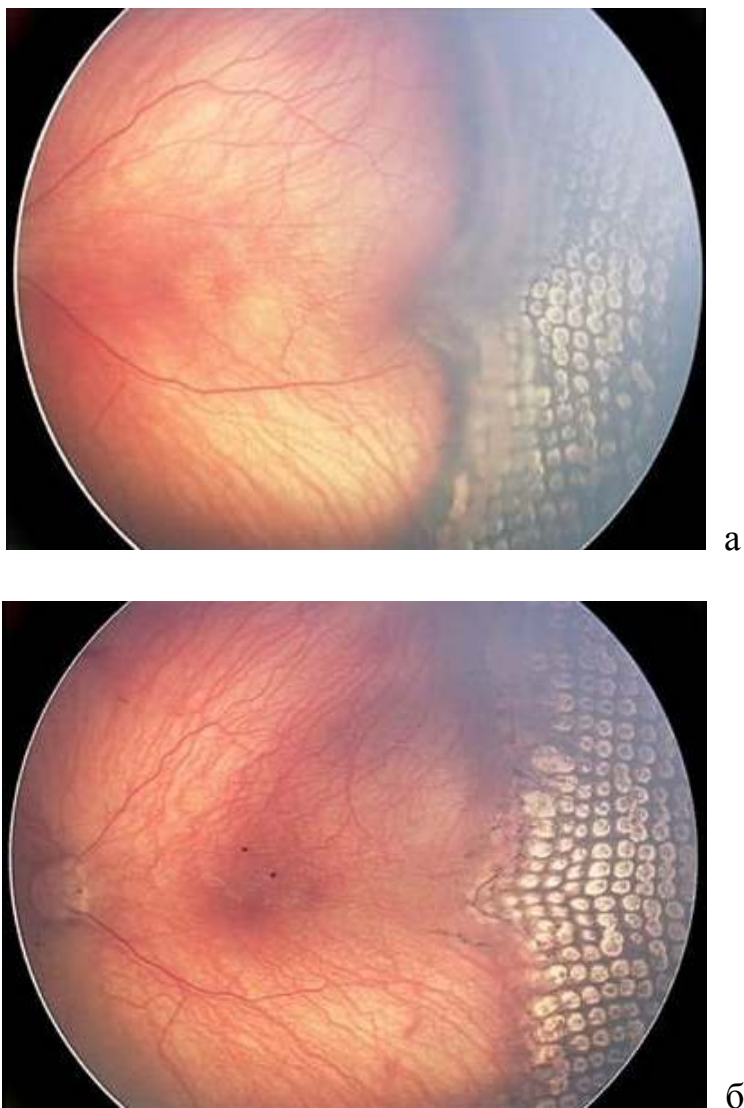


Рис. 90. Глазное дно пациента В., возраст 9 недель (постконцептуальный возраст – 39,0 недель): а – состояние после паттерновой ЛКС, локальная тракционная отслойка сетчатки; б – состояние после витрэктомии

Таблица 30

Анатомические показатели эффективности ранней витрэктомии в лечении активной РН при ее прогрессировании после лазерной коагуляции сетчатки

Группы наблюдения	Полное прилегание сетчатки (число глаз, %)	Частичное прилегание сетчатки (число глаз, %)	Отсутствие прилегания (число глаз, %)
Группа 1. Локальная тракционная отслойка сетчатки	40 (95,2%)	2 (4,8%)	-
Группа 2. Подковообразная отслойка сетчатки	27 (87%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)
Группа 3. Кратерообразная отслойка сетчатки	18 (62,1%)	7 (24,1%)	4 (13,8%)

Морфометрические показатели эффективности ранней витрэктомии при локальной тракционной отслойке сетчатки (группа 1)
($M \pm m$) (n=42)

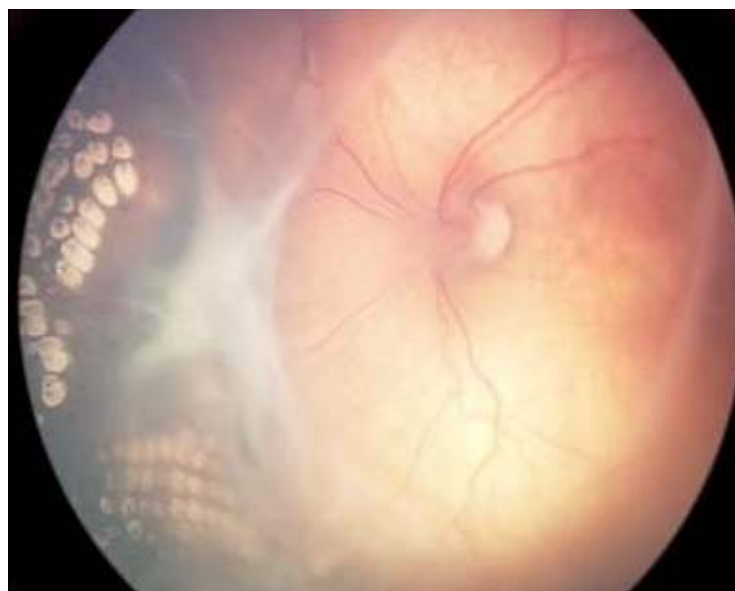
Морфометрические показатели	До витрэктомии	Сроки после витрэктомии				P
		1 неделя	1 месяц	2 месяца	6 месяцев	
диаметр артерий, мкм	81,01±4,09	79,92±3,25	68,02±2,02	42,28±0,85	41,76±1,07	0,026
Диаметр вен, мкм	149,54±5,22	145,07±3,20	132,31±3,05	73,12±1,50	70,02±1,35	0,018
КИ артерий	1,004±0,003	1,009±0,003	1,018±0,004	1,019±0,002	1,019±0,002	0,03
Толщина сетчатки в fovea, мкм	240±3	152±5	140±3	131±6	116±7	<0,005

Примечание: использовался непараметрический критерий ANOVA Фридмана, $p < 0,05$.

Эффективность ранней лентсберегающей витрэктомии в группе 2 при наличии подковообразной отслойки сетчатки составила 93,5%. Клиническая картина регресса характеризовалась полным или частичным прилеганием сетчатки (рис. 91а, б). Однако на 13 глазах (12,75%) отмечалось нарушение хода магистральных сосудов, а также наличие локальных участков преретинальной фиброзной ткани, которые на момент динамического наблюдения не требовали проведения дополнительных хирургических манипуляций.

При более тяжелой форме отслойки сетчатки – кратерообразной – эффективность ранней витрэктомии составила 86,2%. Клиническая картина регресса характеризовалась более выраженным нарушением хода сосудистых аркад и дистрофическими изменениями сетчатки при полном или частичном ее прилегании (рис. 92а, б).

Однако, как было отмечено выше, провести морфометрические измерения в группах 2 и 3 с целью количественной оценки эффективности ранней витрэктомии не представлялось возможным.



а



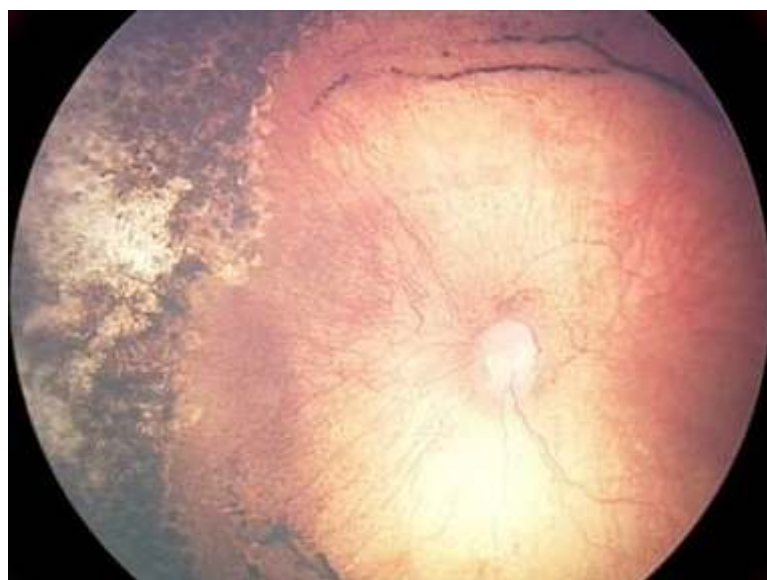
б

Рис. 91. Глазное дно пациента X., возраст 10 недель (постконцептуальный возраст – 38,0 недель): а – состояние после паттерновой ЛКС, подковообразная тракционная отслойка сетчатки; б – состояние после витрэктомии

В отдаленном послеоперационном периоде во 2-й группе наблюдения с исходной подковообразной отслойкой сетчатки было отмечено образование складчатости сетчатки вокруг зон оставшейся фиброваскулярной ткани в 5 случаях (16,1%). Ее не иссекли и не удалили в ходе операции, в связи с риском возникновения ятрогенных разрывов и массивных кровоизлияний. К 3-4 месяцам после операции наблюдалось сглаживание и исчезновение ретинальной складчатости. Рецидивов отслойки сетчатки не было выявлено.



а



б

Рис. 92. Глазное дно пациента А., возраст 13 недель (постконцептуальный возраст – 43,0 недели). а – состояние после паттерной ЛК, кратерообразная тракционная отслойка сетчатки, б – состояние после витрэктомии

В отдаленном послеоперационном периоде в 3-й группе наблюдения с исходной кратерообразной отслойкой сетчатки ретинальная складчатость сохранилась к 6 месяцам на 11 глазах (37,9%), а к концу срока наблюдения (4 года) периферическая отслойка сетчатки отмечалась на 8 глазах.

В ходе анализа результатов хирургического лечения были определены *показания к проведению ранней витрэктомии* при появлении признаков прогрессирования РН после лазеркоагуляции сетчатки, к которым следует отнести:

- усиление сосудистой активности в заднем полюсе глаза по данным цифровой морфометрии;

- разрастание фиброваскулярной ткани вдоль вала на 6 и более часовых меридианов с образованием витреоретинальных тракций в стекловидное тело.

Формирование разных форм отслойки сетчатки при прогрессировании РН регистрировалось в различные сроки после проведения лазерной коагуляции. Так, локальная тракционная отслойка сетчатки развивалась, как правило, через 2-3 недели, подковообразная отслойка – через 3-4 недель, кратерообразная отслойка – через 4-5 недель после лазеркоагуляции.

В соответствии с полученными данными, оптимальным сроком проведения ранней ленсберегающей витрэктомии является 2-4-я неделя после лазерной коагуляции сетчатки при появлении вышеуказанных признаков прогрессирования процесса, что обеспечивает максимальную эффективность хирургического лечения (100%).

Таким образом, в ходе проведенных исследований нами была разработана дифференцированная технология ранней ленсберегающей витрэктомии в зависимости от стадии прогрессирующей РН и с учетом формы отслойки сетчатки. Установлено, что оптимальными сроками проведения вмешательства являются 2-4-я неделя после лазерной коагуляции сетчатки при усилении сосудистой активности в заднем полюсе глаза по данным цифровой морфометрии, разрастании фиброваскулярной ткани вдоль вала на 6 и более часовых меридианов с образованием витреоретинальных тракций в стекловидное тело. В случаях локальной тракционной отслойки сетчатки целесообразно использовать методику витрэктомии в среде «воздуха», что позволяет улучшить визуализацию и стабилизацию сетчатки. В случаях подковообразной и тракционной отслоек сетчатки следует применять бимануальную технику, обеспечивающую полное удаление ФВТ с поверхности сетчатки и сведение к минимуму риска ее повреждения.

Использование разработанной дифференцированной технологии ранней ленсберегающей витрэктомии в зависимости от стадии прогрессирующей РН, а также с учетом формы отслойки сетчатки и сроков проведения хирургии обеспечило результативность лечения локальной тракционной отслойки сетчатки в 100%, подковообразной отслойки сетчатки – в 93%, кратерообразной отслойки сетчатки – в 85% случаев.

ГЛАВА 7

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АКТИВНЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

В последнее время, благодаря существенным успехам в диагностике и лечении активных стадий РН, особо актуальными становятся изучение и анализ не только анатомических результатов, но и функциональных исходов РН в отдаленном периоде наблюдения.

Благодаря созданной системе комплексного диагностического мониторинга и несмотря на финансовые и социально-экономические трудности в связи с проживанием части наших пациентов за пределами Калужской области, нам удалось на протяжении 1-4 лет проследить отдаленные анатомические и функциональные результаты лазерной коагуляции сетчатки и ранней ленсберегающей витрэктомии в лечении различных стадий активной РН.

7.1. Общая характеристика клинического материала

В данной главе представлен анализ результатов многопланового офтальмологического диагностического мониторинга, проведенного на 874 глазах 459 недоношенных детей с РН (сроки гестации 25-31 неделя, масса тела при рождении 670-1630 грамм), которым за период 2009-2013 гг. была выполнена паттерновая сканирующая лазеркоагуляция сетчатки и ЛКС в режиме одиночного импульса, а в случаях ее неэффективности, выявленной на 102 глазах – ранняя витреальная хирургия. Возраст пролеченных детей на момент обследования составлял 1-4 года.

Все обследуемые пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа – 169 глаз (19,34%) со II стадией РН, 2-я группа – 481 глаз (55,03%) с III стадией РН, 3-я группа — 147 глаз (16,82%) с задней агрессивной РН, 4-я группа — 77 глаз (8,81%) после проведения ранней витрэктомии.

Группу контроля составили 100 глаз 50 детей того же возраста (1-4 года) без нарушения зрительных функций (табл. 32).

Таблица 32

Распределение глаз по группам наблюдения (n=874)

Группа Стадия РН	Возраст обследуемых детей				Всего глаз, %
	1 год	2 года	3 года	4 года	
1-я группа II стадия, неблагоприятный тип	53	46	39	31	169 (19,34%)
2-я группа III стадия неблагоприятный тип	150	131	111	89	481 (55,03%)
3-я группа Задняя агрессивная РН	46	40	34	27	147 (16,82%)
4-я группа 4 (после ранней витрэктомии)	25	21	17	14	77 (8,81%)
Всего глаз	274	238	201	161	874 (100%)
Контроль	28	25	26	21	100

Комплексный диагностический мониторинг включал систематическое ежегодное офтальмологическое обследование: визометрию, кераторефрактометрию, биомикроскопию, прямую и непрямую офтальмоскопию, биометрию, тонометрию, В-сканирование, гониоскопию, цифровую ретиноскопию и морфометрию.

Электроретинографию и оптическую когерентную томографию проводили ограниченному количеству детей, учитывая сложность выполнения обследования.

Оценку остроты зрения у детей всех групп проводили по наличию или отсутствию светопроекции, способности локализовать и фиксировать источник света, замечать и реагировать на крупные предметы, различать объекты различной величины с разного расстояния, самостоятельно ориентироваться. При сопутствующей неврологической патологии анализировались данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

7.2. Отдаленные результаты лечения II стадии РН с неблагоприятным типом течения (1-я группа)

Для выявления особенностей рефрактогенеза у детей с неблагоприятным течением II стадии РН после паттерновой ЛКС (1-я группа) проводилась кераторефрактометрия в условиях циклоплегии (через 45 минут после 2-кратной инстилляцией циклопентолата 1% с интервалом 30 мин). В ходе исследования определялись сферический компонент рефракции, степень астигматизма (регистрировался отрицательный цилиндр, значимым принимался астигматизм не менее 1,0 D), степень анизометропии (значимой считалась разница между глазами не менее 2,0 D).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе 1-й на 83 глазах (49,11%) развитие рефрактогенеза проходило в соответствии с возрастными нормами, не отличаясь от таковых у детей контрольной группы. На 22 глазах (13,02%) регистрировалась гиперметропия средней степени, на 9 (5,33%) – миопия. В 59 случаях (32,54%) выявлялся астигматизм, из них в 55 (32,54%) – гиперметропический, в 4 (2,37%) – миопический (табл. 33).

Таблица 33

Распределение глаз в 1-й группе в соответствии с послеоперационной рефракцией (n=169)

Возраст	Количество глаз с различной рефракцией					Всего глаз
	Нм средней степени	Нм слабой степени	М слабой степени	Астигматизм гиперметропический	Астигматизм миопический	
1 год	9	24	2	18	-	53
2 года	6	23	1	16	-	46
3 года	4	20	1	12	2	39
4 года	3	16	1	9	2	31
Кол-во глаз	22 (13,02%)	83 (49,11%)	5 (2,96%)	55 (32,54%)	4 (2,37%)	169 (100%)

Следует отметить, что в ходе обследования были зафиксированы некоторые особенности формирования рефракции у недоношенных детей в зависимости от соотношения следующих параметров: преломляющей силы роговицы, толщины хрусталика и величины передне-задней оси (ПЗО) глазного яблока. Так, на 58 глазах (34,32%) наблюдалось сочетание короткой ПЗО с крутой роговицей (47 ± 2 D) при гиперметропии слабой степени (табл. 34).

Таблица 34

Особенности послеоперационной ультразвуковой биометрии и кератометрии у пациентов 1-й группы ($M \pm m$) (n=169)

Исследуемые параметры	Значения ультразвуковой биометрии и кератометрии в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	Возраст				
	1 год	2 год	3 года	4 года	
Длина глаза, мм	17,03±0,86	17,75±0,45	19,17±0,12	20,34±0,21	0,089
Толщина хрусталика, мм	3,84±0,13	3,68±0,16	3,64±0,12	3,61±0,09	0,567
Глубина передней камеры, мм	1,58±0,11	1,68±0,12	1,74±0,11	1,89±0,13	0,186
Преломляющая сила роговицы, D	47,3±2,3	47,1±0,9	46,9±0,5	46,9±0,4	0,92

Развитие остроты зрения происходило соответственно возрасту, коррелировало с результатами контрольной группы и не зависело от степени недоношенности ребенка и ЛКС. Острота зрения на 154 глазах (91,12%) составляла 0,4-1,0. Ее снижение было обусловлено наличием амблиопии, астигматизма или гиперметропии средней степени. На 15 глазах (8,88%) острота зрения составляла лишь 0,05-0,3 вследствие сопутствующей патологии зрительного нерва и проводящих путей зрительного анализатора из-за гипоксически-ишемического и геморрагического повреждения ЦНС (табл. 35).

Распределение глаз в 1-й группе в соответствии с послеоперационной
корригированной остротой зрения (n=169)

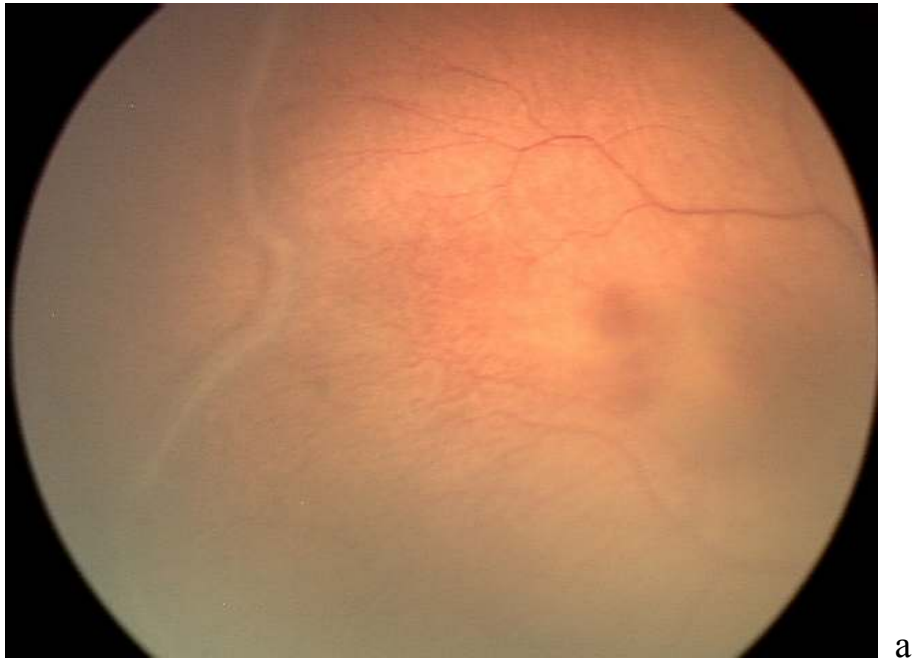
возраст	<0,1	0,1-0,3	0,4-0,5	0,6-0,8	1,0	Всего глаз
1	2	3	43	5	-	53
2	2	3	30	10	1	46
3	1	2	9	15	12	39
4	1	1	4	9	16	31
Кол-во глаз	15 (8,88%)		154 (91,12%)			169 (100%)

По данным цифровой ретиноскопии, макулярная зона была сформирована правильно во всех случаях. На 45 глазах (26,63%) сохранялась повышенная извитость магистральных артерий, выявленная в активной фазе РН. В зоне коагуляции определялись сформировавшиеся хориоретинальные атрофические очажки с пигментом. Дистрофических изменений на периферии сетчатки не было зарегистрировано ни в одном случае (рис. 93-95). Морфометрические параметры сосудов сетчатки (диаметр магистральных артерий и вен) приближался к возрастной норме и в возрасте 4 лет не отличался от таковых в группе контроля (табл. 36).

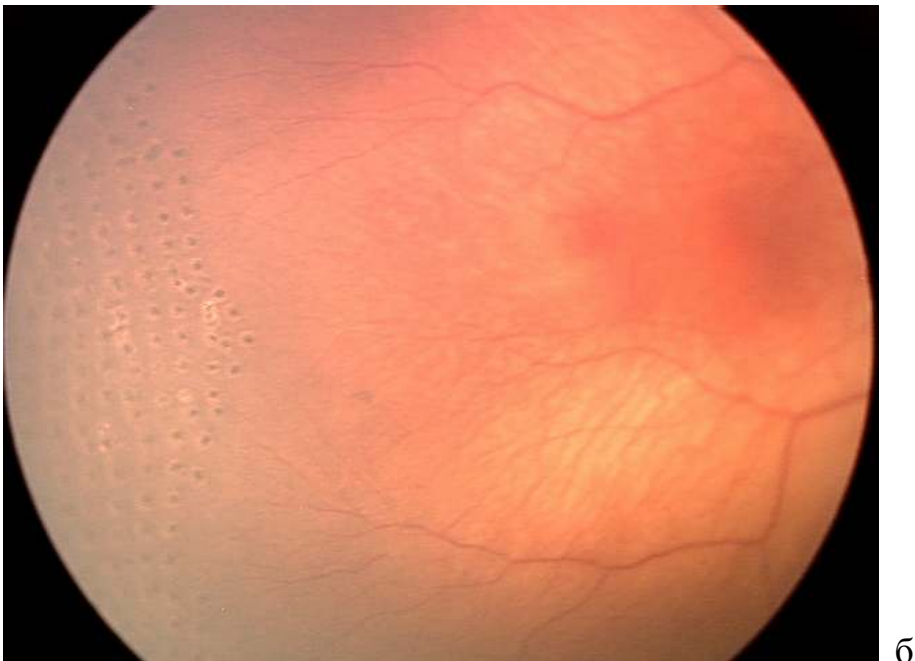
В ходе проведения ЭРГ, выполненной в 1-й группе на 46 глазах, было зарегистрировано незначительное снижение ее амплитудных параметров и увеличение латентности у 50,0% обследованных детей в возрасте 1 года, что, возможно, было связано со степенью недоношенности на момент рождения. Тем не менее, с возрастом показатели ЭРГ в этой группе приближались к возрастной норме.

Так, амплитуда а-волны увеличилась с $-16,21 \pm 1,12$ мкВ в возрасте 1 года до $-30,03 \pm 2,92$ мкВ в возрасте 4 лет, а ее латентность за этот период практически не изменилась и составила, соответственно, $17,69 \pm 0,69$ мсек в возрасте 1 года и $17,66 \pm 0,49$ мсек в возрасте 4 лет. Амплитуда b-волны увеличилась с $41,69 \pm 3,94$ мкВ в возрасте 1 года до $74,57 \pm 5,43$ мкВ в возрасте

4 лет, а ее латентный период уменьшился за этот период с $41,69 \pm 3,94$ мсек до $37,78 \pm 0,46$ мсек (табл. 37).



а



б

Рис. 93. Глазное дно пациента Ш., срок гестации 28 недель.
ЛКС в возрасте 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 34,5 недели).
II стадия, неблагоприятный тип течения: а – до лечения;
б – 1 год после паттерновой ЛКС

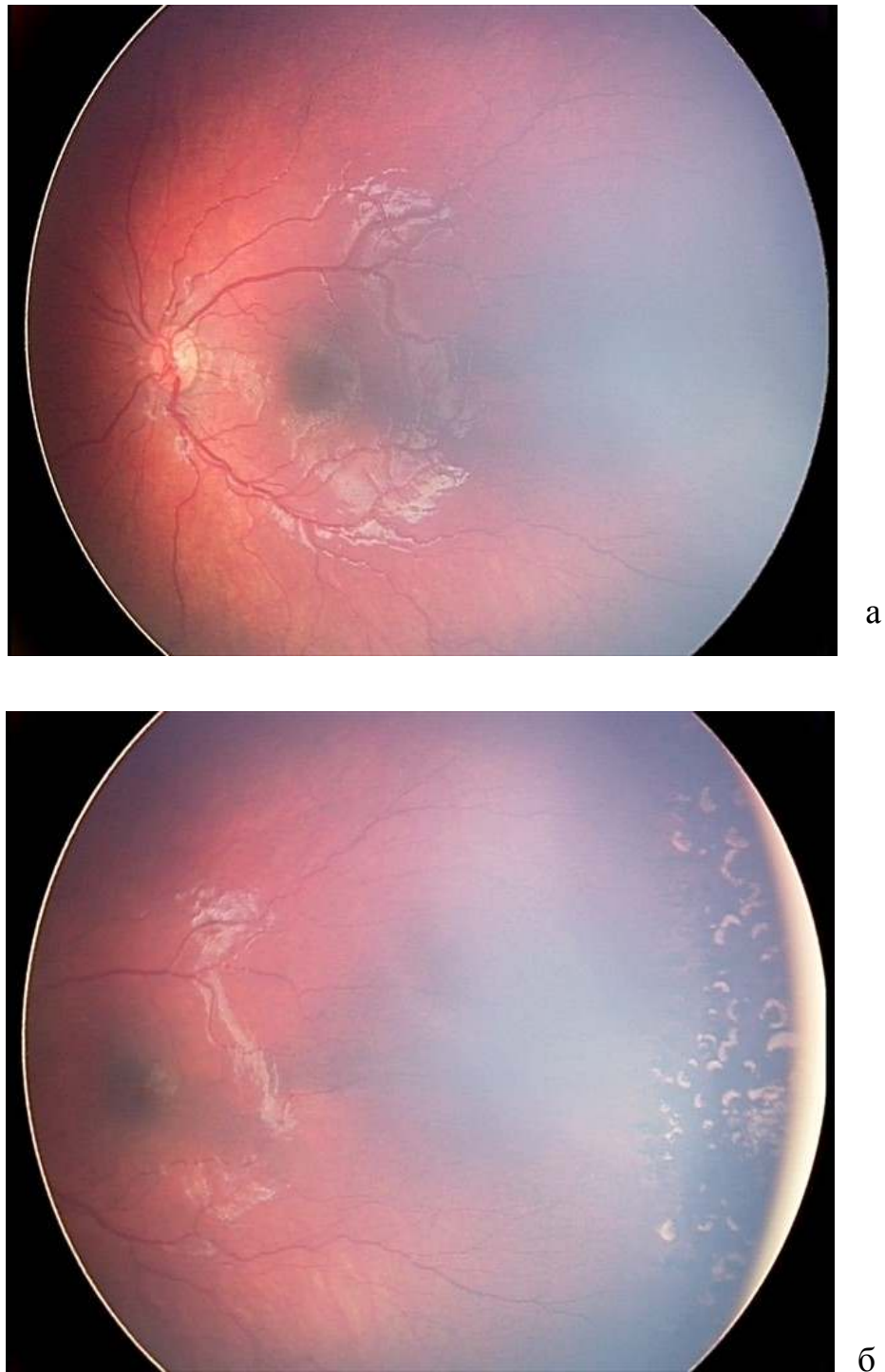


Рис. 94. Глазное дно пациента В., срок гестации 28 недель.
ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 34 недели).
II стадия, неблагоприятный тип течения. Остаточная повышенная извитость
магистральных сосудов, правильно сформированная центральная зона. 4 года
после ЛКС в режиме одиночного импульса (а – центр, б – периферия)

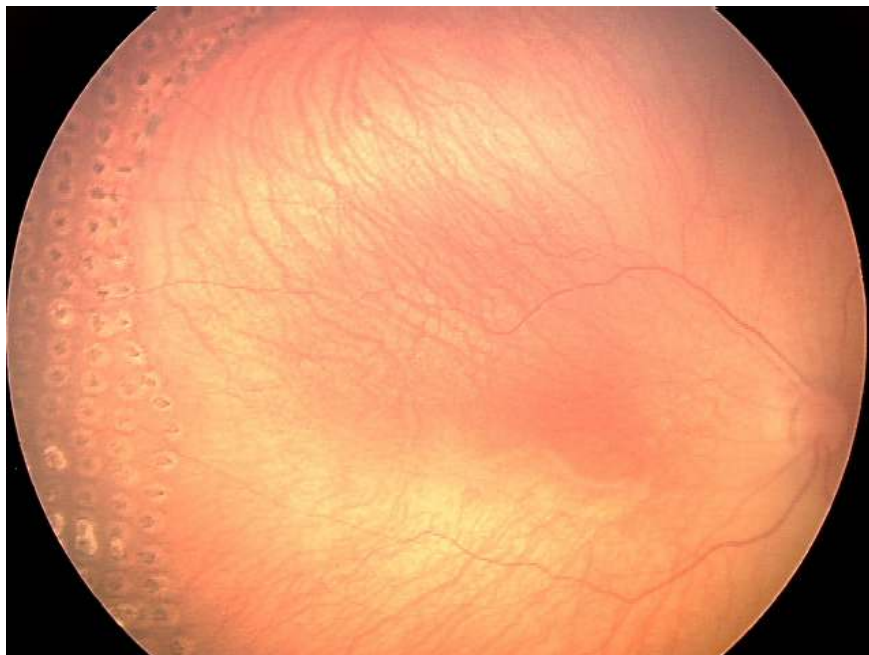


Рис. 95. Глазное дно пациента Б., срок гестации 30 недель. ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 36 недели). II стадия, неблагоприятный тип течения. Правильно сформированная центральная зона, сосуды сетчатки в зоне коагуляции. 1 год после паттерновой ЛКС

Таблица 36

Послеоперационные морфометрические показатели сосудов
глазного дна в 1-й группе ($M \pm m$) ($n=169$)

Морфометрические показатели	Значения морфометрических показателей в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
Возраст					
Диаметр вен, мкм	97,25±2,50	95,50±2,75	94,50±2,25	93,75±1,75	>0,05
Диаметр артерий, мкм	64,50±2,25	64,25±1,75	63,75±2,25	63,50±2,75	>0,05
Коэффициент извитости артерий (КИ)	1,16±0,04	1,15±0,03	1,09±0,02	1,08±0,04	<0,05
Угол между магистральными сосудами височных аркад	133,62±12,44°	135,45±11,37°	135,43±11,48°	136,12±10,25°	>0,05

Послеоперационные показатели ЭРГ у пациентов 1-й группы (M±m) (n=46)

Параметры ЭРГ	Значения параметров ЭРГ в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
	а-волна				
Латентность, мс	17,69±0,69	22,13±0,11	16,30±0,30	17,66±0,49	>0,05
Амплитуда, мкВ	-16,21±1,12	-20,35±0,26	-31,50±0,40	-30,03±2,92	<0,05
	b-волна				
Латентность, мс	38,08±1,16	39,09±0,37	39,22±0,28	37,78±0,46	>0,05
Амплитуда, мкВ	41,69±3,94	57,36±0,68	73,58±0,86	74,57±5,43	<0,05

Анализ результатов ОКТ, проведенной на 40 глазах у детей 1-й группы, свидетельствовал о незначительном изменении профиля фовеолы в виде его сглаженности и увеличении толщины сетчатки в fovea до 242,70±2,85 мкм (в контрольной – 226,05±1,27 мкм) во все сроки наблюдения (1-4 года).

7.3. Отдаленные результаты лечения III стадии РН с неблагоприятным типом течения (2-я группа)

На 143 глазах (29,73%) с неблагоприятным течением III стадии РН не было зафиксировано развития аномалий рефракции, т.е. рефрактогенез в этих случаях проходил соответственно возрастным нормам доношенных детей (табл. 38).

На 206 глазах (42,83%) отмечено формирование миопической рефракции, из них на 157 глазах (76,21% от общего числа глаз с миопией) в разные годы регистрировалась миопия слабой степени, на 49 (23,79%) – миопия средней степени. В 22 случаях (4,57%) было зафиксировано развитие ложной миопической рефракции за счет спазма аккомодации. Астигматизм выявлялся на 108 глазах (22,45%), причем чаще диагностировался миопический астигматизм (62 глаза — 57,41% от общего количества глаз с астигматизмом). На 24 глазах (4,99%) обнаруживалась гиперметропия средней степени. В 184 случаях (38,25%) выявлено усиление преломляющей силы роговицы до 46,0-47,0 D (табл. 39).

Таблица 38

Распределение глаз 2-й группы, в соответствии с послеоперационной рефракцией (n=481)

Возраст	Количество глаз с различной рефракцией						Всего глаз
	Нм средней степени	Нм слабой степени	М слабой степени	М средней степени	Астигматизм гиперметропический	Астигматизм миопический	
1 год	9	43	55	10	15	18	150
2 года	7	39	43	12	13	17	131
3 года	5	32	34	13	11	16	111
4 года	3	29	25	14	7	11	89
Кол-во глаз	24 (4,99%)	143 (29,73%)	206 (42,83%)		108 (22,45%)		481 (100%)

Таблица 39

Послеоперационные показатели ультразвуковой биометрии и кератометрии у пациентов 2-й группы (M±m) (n=481)

Исследуемые параметры	Показатели ультразвуковой биометрии и кератометрии в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	Возраст				
	1 год	2 год	3 года	4 года	
Длина глаза, мм	19,34±0,46	20,76±0,38	21,97±0,32	22,88±0,12	>0,05
Толщина хрусталика, мм	4,02±0,07	3,93±0,13	3,74±0,12	3,54±0,25	>0,05
Глубина передней камеры, мм	1,58±0,13	1,69±0,15	1,78±0,12	2,32±0,07	<0,05
Преломляющая сила роговицы, D	46,3±1,1	46,2±0,6	45,9±0,5	45,8±0,5	>0,05

Острота зрения у детей 2-й группы варьировала в диапазоне 0,05-1,0 и определялась наличием сопутствующей глазной патологии: косоглазия, анизометропии, астигматизма, миопии, частичной атрофии зрительного нерва, врожденной глаукомы. Развитие остроты зрения в 234 случаях (48,65%) происходило соответственно возрасту детей и не зависело от степени их недоношенности, а также ЛКС. Максимальная корригированная острота зрения в случае миопической рефракции и астигматизма колебалась от 0,4 до 0,5 в 41,58% случаев (200 глаз). При отягощенном детским

церебральным параличом соматическом состоянии детей и частичной атрофии зрительного нерва на 47 глазах (9,77%) острота зрения составляла от 0,05 до 0,3 (табл. 40).

Таблица 40

Послеоперационная корригированная острота зрения
у пациентов 2-й группы (n=481)

Возраст	<0,1	0,1-0,3	0,4-0,5	0,6-0,8	1,0	Всего глаз
1 год	4	16	88	42	-	150
2 года	3	11	65	38	14	131
3 года	3	5	30	45	28	111
4 года	2	3	17	32	35	89
Кол-во глаз	47 (9,77%)		200 (41,58%)	234 (48,65%)		481 (100%)

Врожденная глаукома была зарегистрирована в 5 глазах (1,04%). В этих случаях биомикроскопически выявлялось увеличение глазного яблока и диаметра роговицы, растяжение лимба, наличие дефектов десцеметовой мембраны роговицы с легким перифокальным помутнением ее стромы, глубокая передняя камера. На глазном дне определялась глаукоматозная экскавация ДЗН. По данным гониоскопии, угол передней камеры был открытым и широким. Обнаруживались дистрофические изменения корня радужки, его неравномерное прикрепление, наличие эмбриональной мезодермальной ткани в углу передней камеры.

В ходе анализа изображений цифровой ретиноскопии на 336 глазах (69,85%) была диагностирована повышенная извитость магистральных артерий, выявленная еще при активной фазе РН (рис. 96а, б; 97). Центральная зона сетчатки была правильно сформирована на 418 глазах (86,9%). На 63 глазах (13,1%) макулярная зона была незначительно дистопирована, макулярные и фовеолярные рефлексы сглажены. В зоне коагуляции определялись сформированные хориоретинальные атрофические очажки с пигментом. Других дистрофических изменений на периферии сетчатки

выявлено было. На 20 глазах (4,16%) отмечено наличие нежного преретинального фиброза в темпоральном сегменте сетчатки без тракционного воздействия (рис. 98).

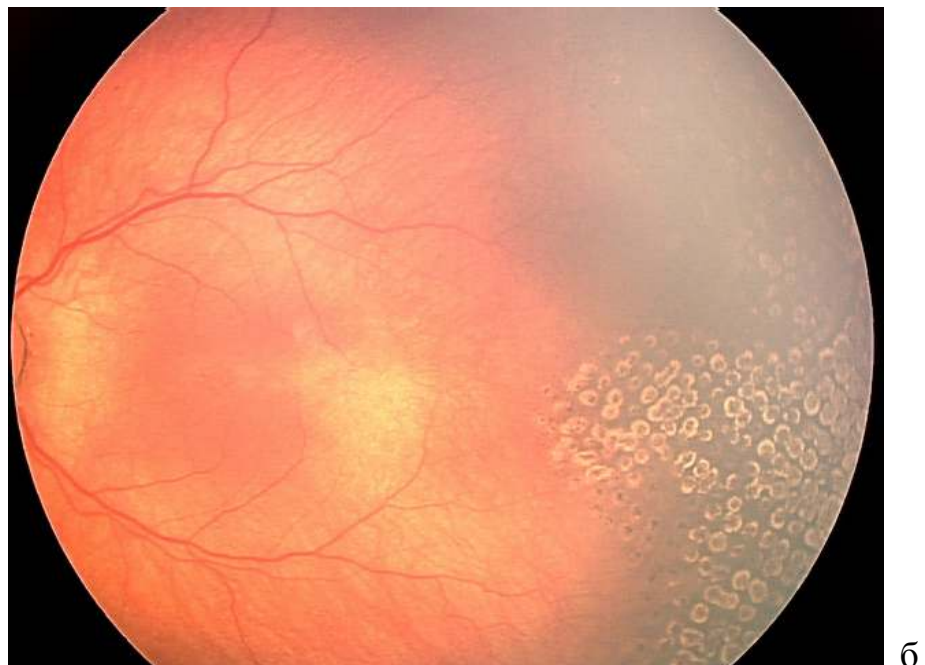
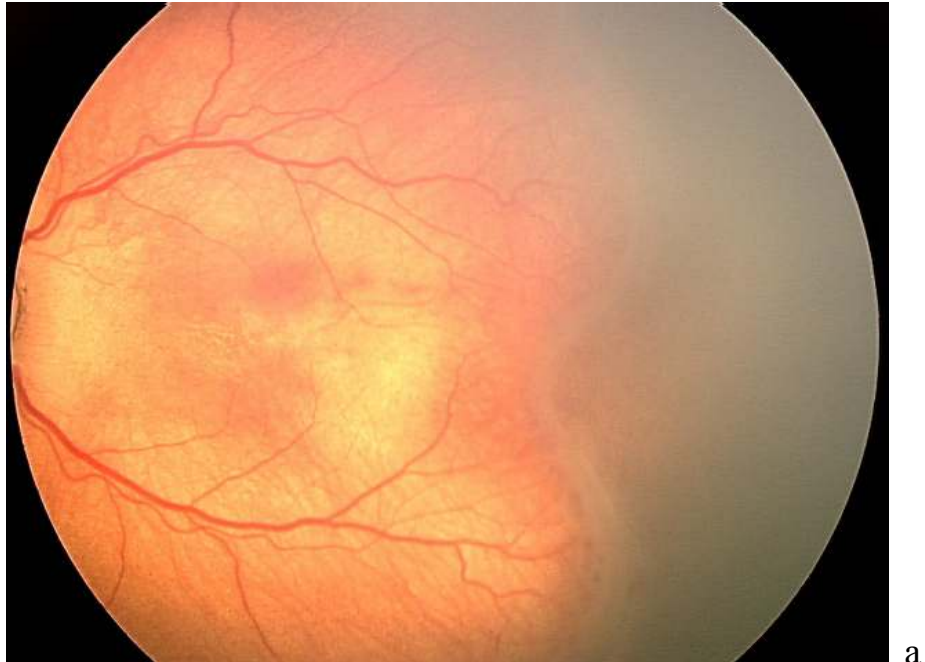


Рис. 96. Глазное дно пациента У., срок гестации 29 недель.
ЛКС в возрасте 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 35,5 недель).
III стадия, неблагоприятный тип течения: а – до лечения;
б – 1 год после паттерновой ЛКС

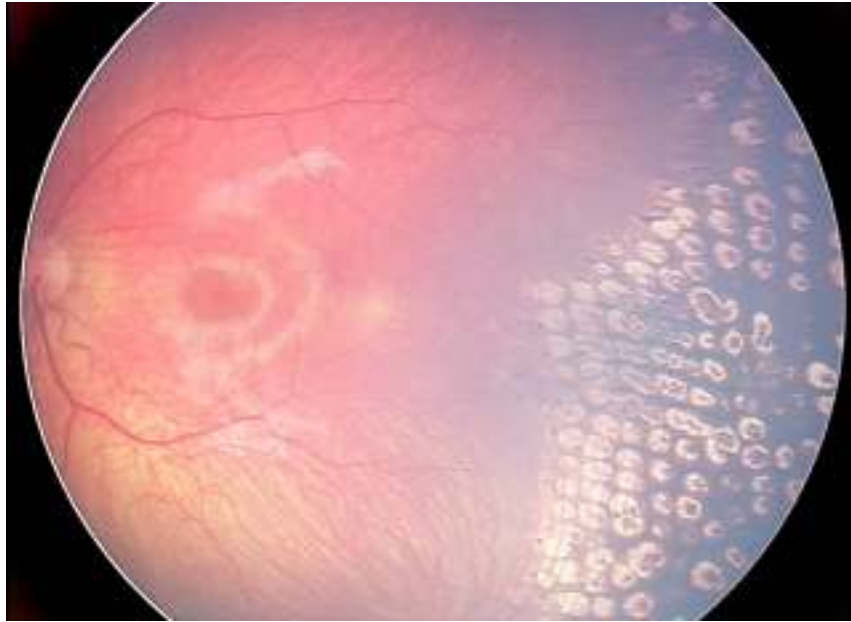


Рис. 97. Глазное дно пациента Д., срок гестации 29 недель.
ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 35 недель).
III стадия, неблагоприятный тип течения. Остаточная повышенная извитость
магистральных сосудов, правильно сформированная центральная зона.
2 года после паттерновой ЛКС

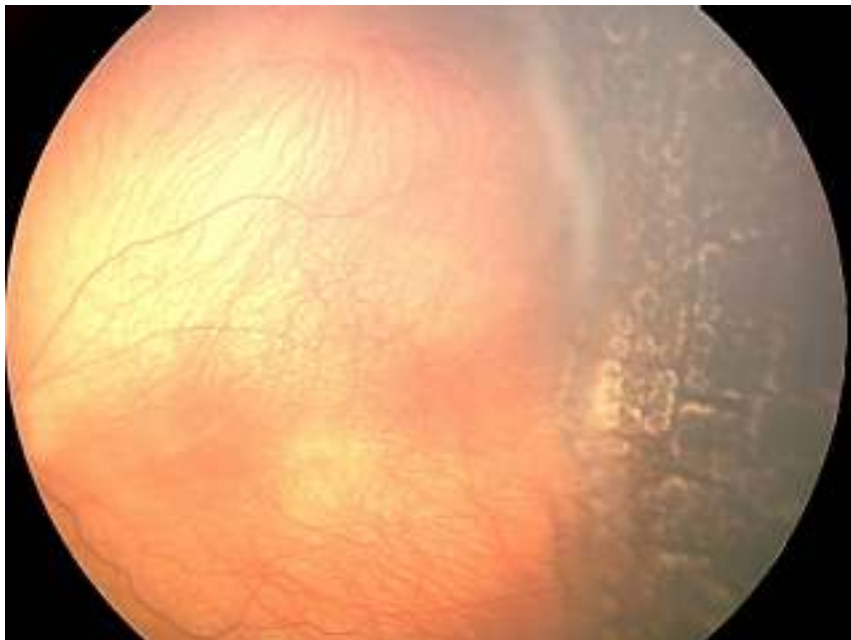


Рис. 98. Глазное дно пациента Ж., срок гестации 27 недель.
ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 33 недели).
III стадия, неблагоприятный тип течения. Остаточный преретинальный
фиброз в темпоральном сегменте сетчатки. 1 год после паттерновой ЛКС

Формирование хориоретинальных атрофических очагов после ЛКС имело определенные закономерности. Так, в передней части 2-й зоны и в 3-й зоне глазного дна хориоретинальные очаги были покрыты пигментом и не подвержены растяжению, а в задней части 2-й зоны темпорального сегмента регистрировалось изменение формы (эллипсоидная форма) и величины очагов, а также их растяжение (рис. 99, 100). В зоне коагуляции определялись сосуды (рис. 101). Морфометрические показатели глаз 2-й группы представлены в таблице 41.

Таблица 41

Послеоперационные морфометрические показатели сосудов глазного дна у пациентов 2-й группы ($M \pm m$) ($n=481$)

Морфометрические показатели	Значения морфометрических показателей в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
Возраст					
Диаметр вен, мкм	99,75±1,75	97,25±2,25	95,25±2,75	94,25±1,50	>0,05
Диаметр артерий, мкм	66,75±2,25	66,00±1,25	64,50±2,50	64,25±1,25	>0,05
Коэффициент извитости артерий (КИ)	1,20±0,04	1,19±0,03	1,16±0,03	1,16±0,04	>0,05
Угол между магистральными сосудами височных аркад	122,85±13,21°	121,58±14,37	122,34±9,38°	122,78±10,25	>0,05

По данным ЭРГ, выполненной в данной группе на 64 глазах, функции наружных слоев сетчатки были сохранены или незначительно снижены в 76,56% случаев. В 14,06% отмечено умеренное снижение функций наружных слоев сетчатки, в 9,38% – их значительное снижение. В целом по группе показатели ЭРГ в различные периоды наблюдения (1-4 года) практически не отличались от таковых в контрольной группе (табл. 42).

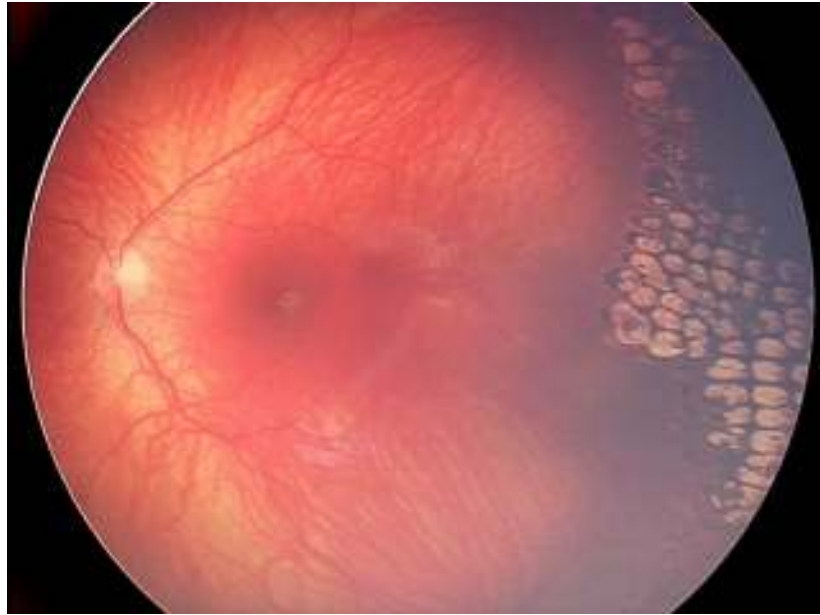


Рис. 99. Глазное дно пациента Е., срок гестации 31 неделя. ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 37 недель). III стадия, неблагоприятный тип течения. Правильно сформированная центральная зона, эллипсоидная форма хориоретинальных очагов в зоне коагуляции. 2 года после паттерновой ЛКС

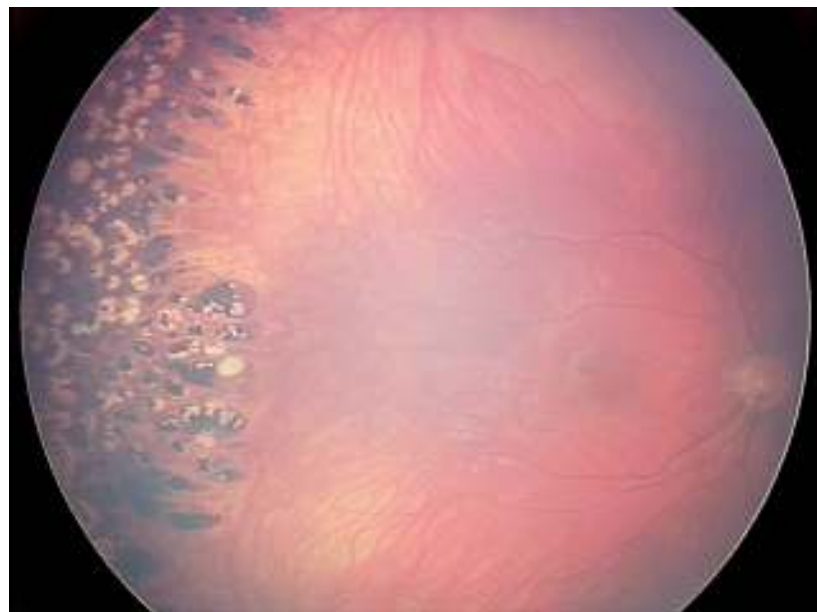


Рис. 100. Глазное дно пациента Н., срок гестации 32 недели. ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 38 недель). III стадия, неблагоприятный тип течения. Правильно сформированная центральная зона, эллипсоидная форма хориоретинальных очагов в зоне коагуляции. 3 года после ЛКС в режиме одиночного импульса

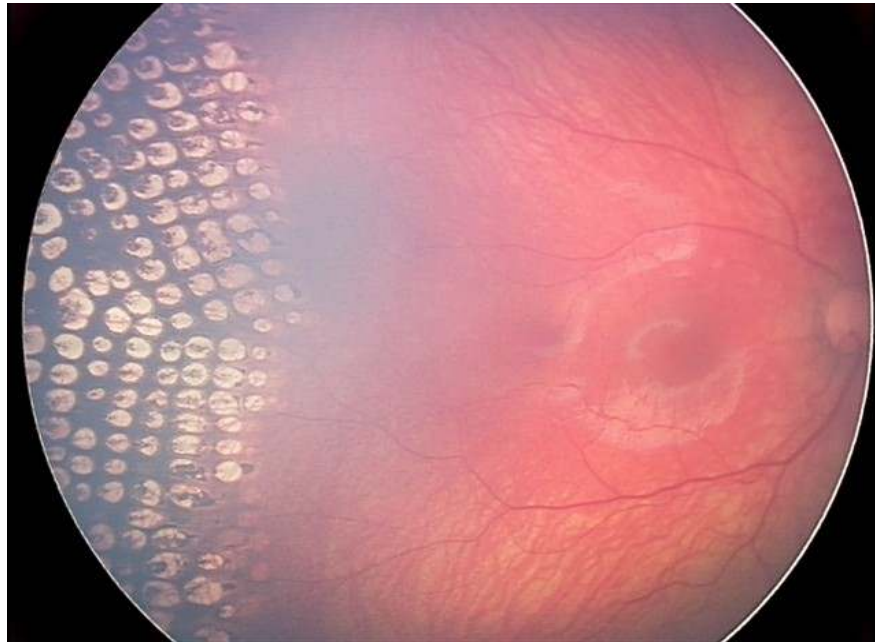


Рис. 101. Глазное дно пациента П., срок гестации 30 недель. ЛКС в возрасте 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 35,5 недель). III стадия, неблагоприятный тип течения. Правильно сформированная центральная зона, сосуды сетчатки в зоне коагуляции. 3 года после паттерновой ЛКС

Таблица 42

Послеоперационные показатели ЭРГ у пациентов 2-й группы (M±m) (n=64)

Параметры ЭРГ	Показатели ЭРГ в соответствии в возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
	а-волна				
Латентность, мс	16,96±0,39	17,32±0,64	17,65±0,77	18,33±1,35	0,732
Амплитуда, мкВ	-15,33±1,32	-13,49±1,63	-15,25±3,65	-25,46±2,84	0,025
	b-волна				
Латентность, мс	39,21±0,60	38,70±0,74	36,58±1,24	37,91±1,35	0,835
Амплитуда, мкВ	46,29±2,34	37,33±2,51	49,40±4,30	59,80±6,30	0,026

Согласно результатам ОКТ, проведенной на 40 глазах, в 87,5% случаев в данной группе во все сроки наблюдения (1-4 года) было зафиксировано изменение профиля фовеолы в виде его сглаженности. В 12,5% случаев центральная зона была смещена, фовеальная зона мало дифференцировалась. В 90,0% случаев было отмечено увеличение толщины сетчатки в фовеальной зоне и локальное уплотнение внутренней пограничной мембраны.

У 25 детей в анамнезе выявлялось косоглазие, обусловленное исходным

центральной поражением ЦНС. Его появление в послеоперационном периоде было связано с развитием частичной атрофии зрительного нерва на 47 глазах (9,77%), врожденной глаукомы на 5 глазах (1,04%) и детского церебрального паралича в 6 случаях. На 63 глазах (13,1%) было проведено хирургическое лечение миопии (склеропластика по Пивоварову), в 5 случаях (1,04%) – антиглаукомные операции, на 23 глазах (4,78%) – операции на глазных мышцах.

7.4. Отдаленные результаты лечения задней агрессивной РН (3-я группа)

У пациентов с задней агрессивной РН (3-я группа) во все периоды наблюдения зафиксировано преобладание миопической рефракции. Так, на 118 глазах (80,27%) отмечено формирование миопической рефракции в сочетании с миопическим астигматизмом, при этом наличие только миопического астигматизма выявлено на 20 глазах (13,61%). Среди глаз с миопической рефракцией миопия слабой степени определялась в 21 случае (17,8% от общего числа глаз с миопией), миопия средней степени — на 62 глазах (52,54%), высокой степени — на 35 глазах (29,66%). У 9 детей (18 глаз) выявлялся нистагм. Гиперметропия была зафиксирована лишь на 9 глазах (6,12%). Данные представлены в табл. 43.

Таблица 43

Распределение глаз 3-й группы в соответствии с послеоперационной рефракцией (n=147)

Возраст	Количество глаз с различной рефракцией					Всего глаз
	Нм слабой степени	М слабой степени	М средней степени	М высокой степени	Астигматизм миопический	
1 год	4	7	19	9	7	46
2 года	3	6	15	10	6	40
3 года	1	5	15	9	4	34
4 года	1	3	13	7	3	27
Кол-во глаз	9 (6,12%)	118 (80,27%)			20 (13,61%)	147 (%)

Максимально скорректированная острота зрения в данной группе колебалась в диапазоне от 0,05 до 0,7. Формирование сниженных зрительных функций 0,05-0,3, отмеченное в данной группе на 70 глазах (47,62%), как правило, было обусловлено аномалиями рефракции (миопия высокой степени, астигматизм) и частичной атрофией зрительного нерва.

В 77 случаях (52,38%) максимально скорректированная острота зрения составила 0,4-0,7 (табл. 44).

Косоглазие при задней агрессивной РН было выявлено на 45 глазах (30,61%). Его развитие было связано как с аномалиями рефракции (астигматизм, миопия высокой степени), так и с наличием частичной атрофии зрительного нерва и нистагмом. Врожденная глаукома была обнаружена у 2 детей на обоих глазах (2,72%).

Таблица 44

Распределение глаз 3-й группы в соответствии с послеоперационной скорректированной остротой зрения (n=147)

Возраст	<0,1	0,1-0,3	0,4-0,5	0,6-0,7	Всего глаз
1 год	10	23	13	-	46
2 года	7	10	18	5	40
3 года	5	7	14	8	34
4 года	3	5	11	8	27
Кол-во глаз	70 (47,62%)		56 (38,1%)	21 (14,29%)	147 (100%)

При анализе изображений цифровой ретиноскопии у пациентов 3-й группы диагностировались различные изменения сетчатки и ее сосудов. Так, в 127 случаях (86,39%) регистрировалась повышенная извитость магистральных артерий, зафиксированная еще при активной фазе задней агрессивной РН. На 20 глазах (13,61%) отмечено сужение угла между магистральными сосудами височных аркад до 105 ± 3 градусов (рис. 102а, б). Центральная зона сетчатки была сформирована правильно на 79 глазах (53,74%). На 39 глазах (26,53%) макулярная зона была незначительно

дистопирована, рефлексы сглажены. На 29 глазах (19,73%) в центральной зоне рефлекс отсутствовал, макула была дистопирована в направлении темпорального сегмента. В зоне коагуляции определялись сформированные хориоретинальные атрофические очажки с наличием пигмента. Как и во 2-й группе хориоретинальные атрофические очаги в задней части 2-й зоны темпорального сегмента имели эллипсоидную форму, были растянуты, увеличены в размере и обеднены пигментом. В зоне коагуляции регистрировались сосуды (рис. 103-106).

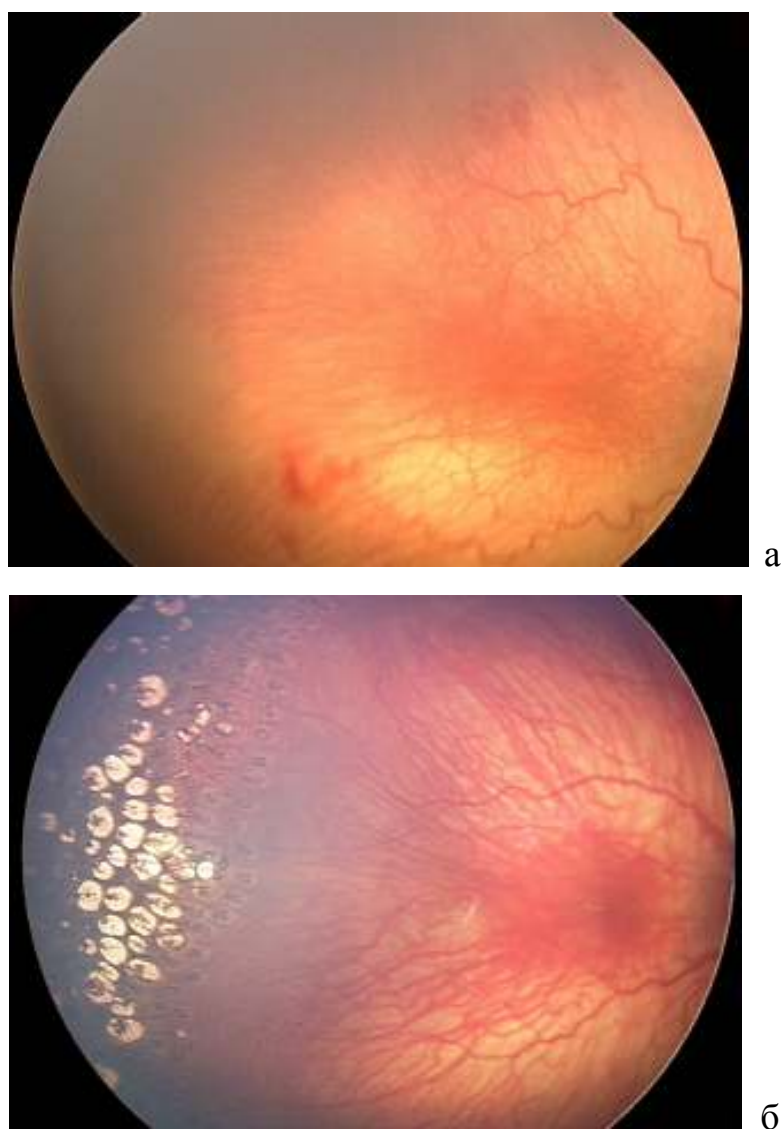


Рис. 102. Глазное дно пациента Л., срок гестации 28 недель. ЛКС в возрасте 5 недель (постконцептуальный возраст – 33 недели). ЗА РН, стадия ранних клинических проявлений: а – до лечения; б – через 3 года после паттерновой ЛКС – повышенная извитость магистральных сосудов, сужение угла между магистральными сосудами височных аркад

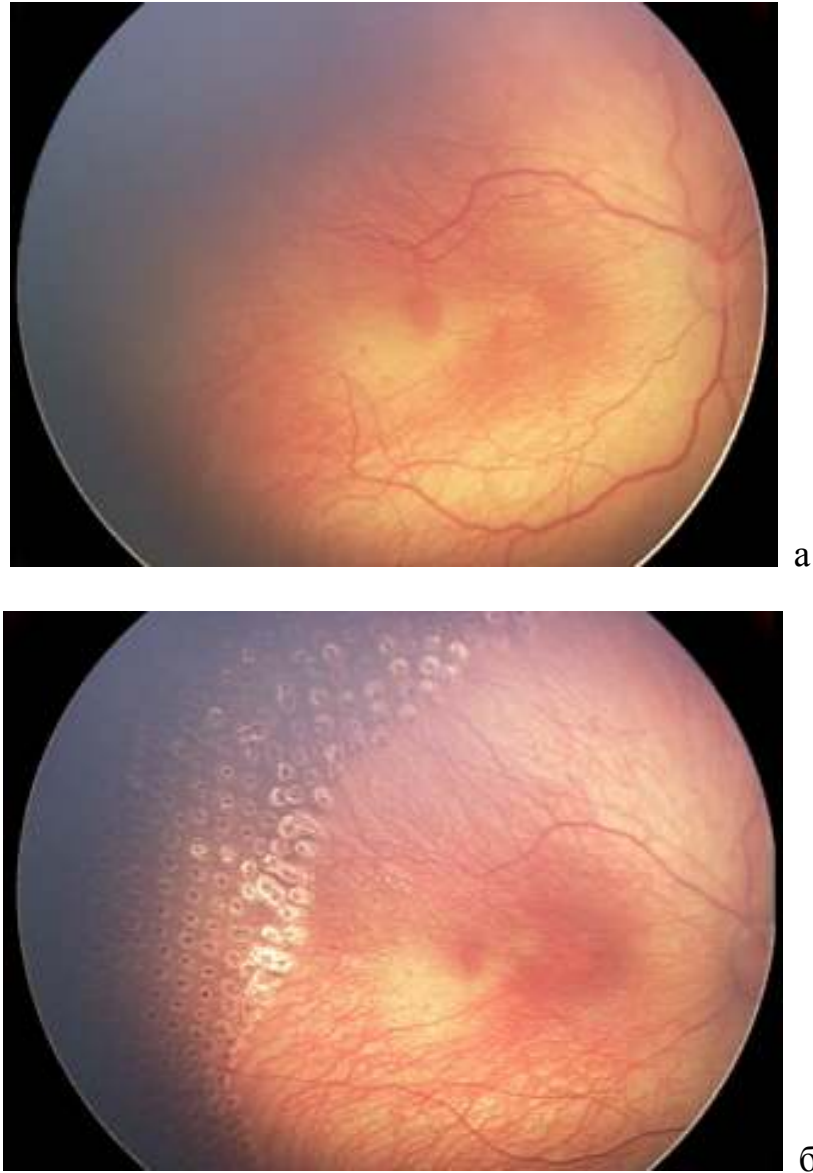


Рис. 103. Глазное дно пациента X., срок гестации 27 недель.
ЛКС в возрасте 5 недель (постконцептуальный возраст – 32 недели).
ЗА РН, стадия ранних клинических проявлений: а – до лечения;
б – через 1 год после паттерновой ЛКС – сосуды сетчатки в зоне коагуляции

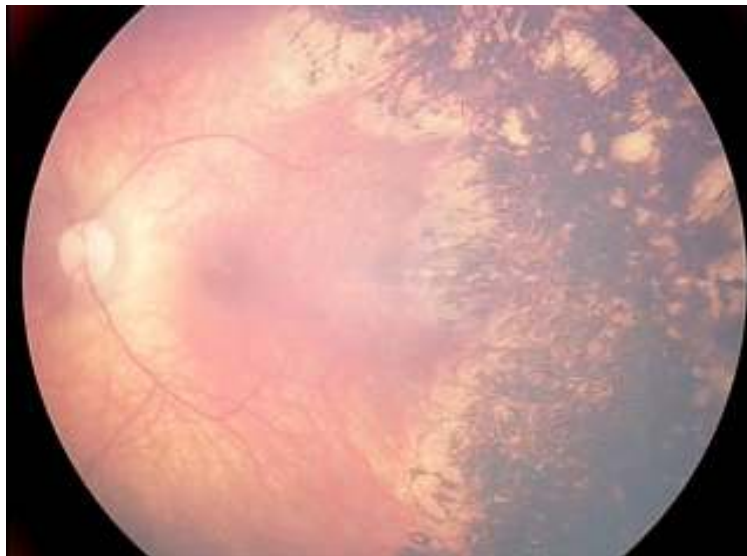


Рис. 104. Глазное дно пациента Ф., срок гестации 28 недель.
ЛКС в возрасте 5 недель (постконцептуальный возраст – 33 недели).
ЗА РН, стадия манифестации. Центральная зона сформирована.
Хориоретинальные атрофические очаги эллипсоидной формы.
Через 2 года после паттерновой ЛКС



Рис. 105. Глазное дно пациента Т., срок гестации 29 недель.
ЛКС в возрасте 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 34,5 недели).
ЗА РН, стадия манифестации. Центральная зона сформирована.
Хориоретинальные атрофические очаги эллипсоидной формы, обеднены
пигментом. Через 1 год после паттерновой ЛКС

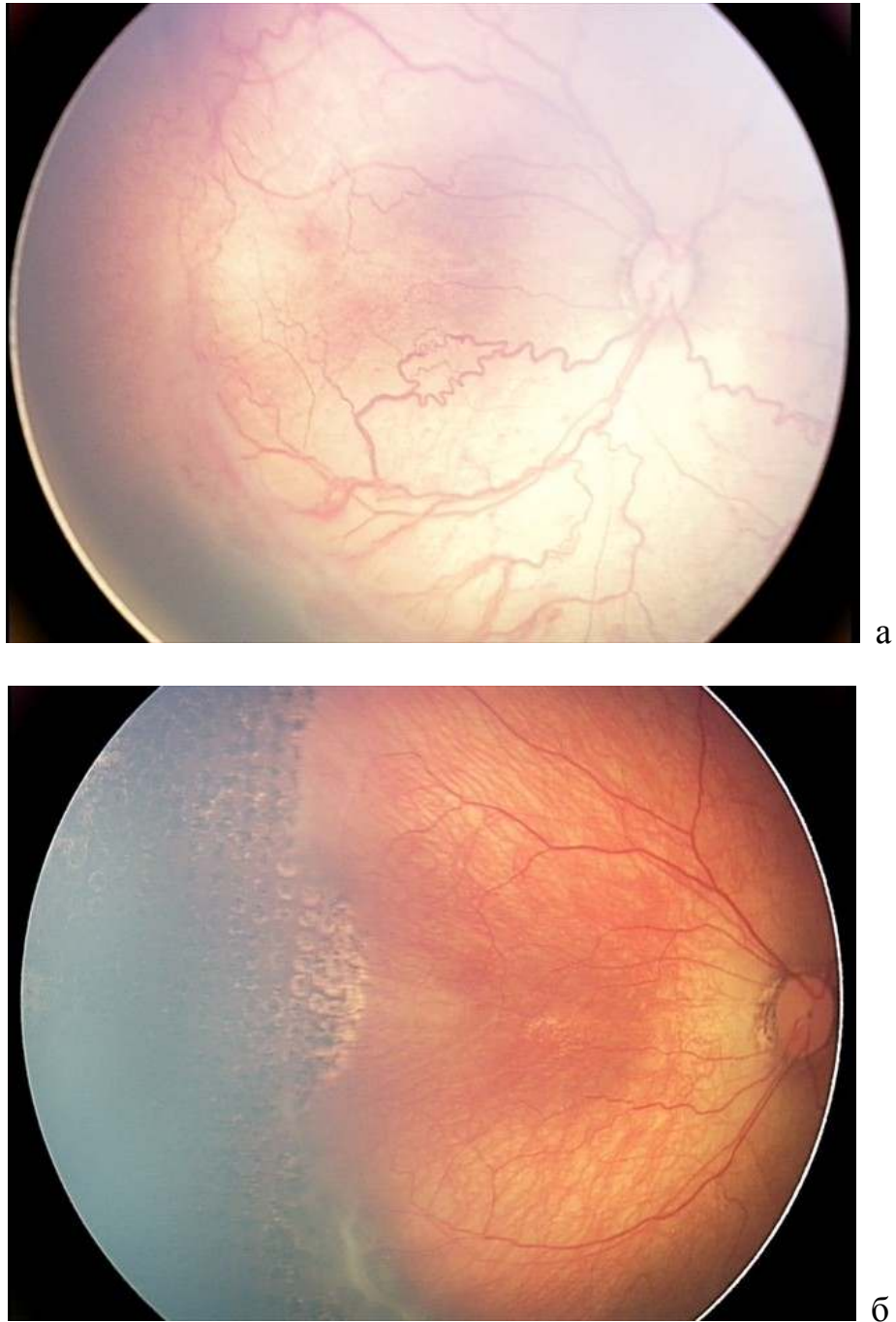


Рис. 106. Глазное дно пациента И., срок гестации 26 недель. ЛКС сетчатки в возрасте 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 31,5 недели). ЗА РН, стадия манифестации: а – до лечения; б – через 1 год после паттерновой ЛКС

Послеоперационные морфометрические показатели сосудов глазного дна у пациентов 3-й группы ($M \pm m$) (n=147)

Морфометрические показатели	Значения послеоперационных морфометрических показателей в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
Возраст					
Диаметр вен, мкм	110,75±3,25	102,25±1,75	101,50±2,25	100,75±3,25	0,254
Диаметр артерий, мкм	72,25±2,75	69,75±1,25	68,25±2,75	68,25±2,75	0,845
Коэффициент извитости артерий (КИ)	1,32±0,05	1,26±0,03	1,26±0,04	1,25 ± 0,04	0,92
Угол между магистральными сосудами височных аркад	123,55±11,43°	122,53±12,67°	120,75±12,97°	120,15 ± 9,56°	0,95

По данным ЭРГ, проведенной в 3-й группе на 46 глазах, функции наружных слоев сетчатки были сохранены или незначительно снижены в 17,39% случаев. В 60,86% отмечено умеренное снижение, в 23,91% – значительное снижение функций наружных слоев сетчатки. В ходе анализа полученных данных отмечено увеличение амплитуды а- и b-волн с возрастом, хотя в возрасте 4 лет функции наружных слоев сетчатки были снижены, в сравнении с таковыми в контрольной группе: а-волна, соответственно, 18,28±1,25 мс и -16,04±1,39 мкВ, b-волна – 41,00±1,23 мс и 44,23±1,57 мкВ (табл. 46).

При оценке результатов ОКТ, выполненной на 40 глазах, в 80,0% случаев было зафиксировано изменение профиля фовеолы в виде его сглаженности во все сроки наблюдения (1-4 года), в 20,0% случаев центральная зона была смещена, фовеальная зона мало дифференцировалась. Также было отмечено увеличение толщины сетчатки в fovea до 254,35±1,88 мкм (в контрольной группе – 226,05±1,27 мкм) и локальное уплотнение внутренней пограничной

мембраны в 95,0% случаев.

Таблица 46

Послеоперационные показатели ЭРГ у пациентов 3-й группы
($M \pm m$) (n=46)

Параметры ЭРГ	Значения параметров ЭРГ в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
	а-волна				
Латентность, мс	20,00±3,01	22,07±0,64	19,84±0,46	18,28±1,25	0,82
Амплитуда, мкВ	-10,28±0,93	-11,73±0,41	-15,95±0,91	-16,04±1,39	0,028
	b-волна				
Латентность, мс	45,18±3,10	43,08±0,56	41,53±1,03	41,00±1,23	0,091
Амплитуда, мкВ	19,53±2,21	36,18±1,64	36,19±1,91	44,23±1,57	0,0021

Показатели ПЗО глаз 3-й группы прогрессивно возрастали с 20,89±0,32 мм в возрасте 1 года до 22,97±0,09 мм – в 4 года. Высокая преломляющая сила роговицы (до 47,0-48,0 D), как правило, регистрировалась в сочетании с миопической рефракцией (табл. 47).

Таблица 47

Послеоперационные результаты ультразвуковой биометрии и кератометрии у пациентов 3-й группы ($M \pm m$) (n=147)

Исследуемые параметры	Значения ультразвуковой биометрии и кератометрии в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
Длина глаза, мм	20,89±0,32	21,98±0,15	22,27±0,19	22,97±0,09	0,591
Толщина хрусталика, мм	3,95±0,15	3,86±0,10	3,64±0,07	3,23±0,35	0,24
Глубина передней камеры, мм	1,64±0,12	1,76±0,10	1,82±0,09	2,26±0,19	0,042
Преломляющая сила роговицы, D	47,81±1,2	47,75±1,1	47,35±1,3	47,22±1,3	0,95

На 68 глазах (46,26%) проведено хирургическое лечение миопии (склеропластика по Пивоварову), на 4 глазах (2,72%) – антиглаукомные

операции, на 24 глазах (16,33%) – операции на глазных мышцах. Следует отметить, что при дистопии макулы хирургическое лечение косоглазия не проводилось.

7.5. Отдаленные результаты ранней витрэктомии (4-я группа)

В случае прогрессирования РН после паттерновой сканирующей ЛКС в сроки 2-4 недели после лазерного вмешательства на 102 глазах (8,81%) была проведена ранняя ленсберегающая витрэктомия. Из них на 29 глазах (2,51%) при III стадии РН и на 73 глазах (6,3%) при задней агрессивной РН, из которых 39 глаз (3,37%) в фазе ее ранних клинических проявлений и 34 глаза (2,94%) в фазе манифестации процесса.

Анализ отдаленных результатов проведен на 77 глазах после ранней витрэктомии в сроки 1-4 года жизни детей с РН: на 19 глазах при III стадии РН, 58 глазах при задней агрессивной РН, из них на 31 глазу в фазе ее ранних клинических проявлений и на 27 глазах в фазе манифестации процесса.

Отдаленные результаты послеоперационного обследования свидетельствовали о развитии на 58 глазах (75,32%) миопической рефракции. Из них на 8 глазах (10,39%) отмечена миопия слабой степени, на 22 глазах (28,57%) – миопия средней степени, на 28 глазах (36,36%) – миопия высокой степени, на 19 глазах (24,68%) регистрировался лишь миопический астигматизм.

Следует уточнить, что на 5 глазах с тотальной отслойкой сетчатки, вследствие развития субатрофии глазного яблока, обследование было затруднено, поэтому они не вошли в анализируемую группу (табл. 48).

Распределение глаз по виду послеоперационной рефракции после ранней витрэктомии в соответствии со стадией РН (n=77)

Стадия РН	Миопия слабой степени	Миопия средней степени	Миопия высокой степени	Астигматизм миопический	Всего глаз
III стадия РН	3	6	4	6	19
ЗА РН (ранние клинические проявления)	5	10	9	7	31
ЗА РН (манифестная)	-	6	15	6	27
Кол-во глаз	8 (10,39%)	22 (28,57%)	28 (36,36%)	19 (24,68%)	77(100%)

Оценку остроты зрения у детей данной группы в возрасте 1-2 лет проводили по наличию или отсутствию светопроекции, способности локализовать и фиксировать источник света, замечать и реагировать на крупные предметы, различать объекты различной величины с разного расстояния, самостоятельно ориентироваться, а также с использованием таблиц Teller и Cardiff, в возрасте 3-4 года – по таблицам Орловой, Головина. Максимально скорректированная острота зрения колебалась от 0,002 до 0,6.

Формирование низких зрительных функций в данной группе при наличии удовлетворительных анатомических результатов было связано, в первую очередь, с дистопией макулярной зоны, ее недифференцированностью, наличием складок сетчатки, а также аномалиями рефракции, частичной атрофией и гипоплазией зрительного нерва. Однако, несмотря на тяжелую форму РН и сложнейшее хирургическое вмешательство, сохранить предметное зрение удалось на 48 глазах (62,34%). Данные послеоперационной скорректированной остроты зрения после ранней витрэктомии представлены в таблице 49.

Таблица 49

Распределение глаз по значениям скорректированной остроты зрения после ранней витрэктомии в соответствии с возрастом обследованных детей (n=77)

Возраст	<0,1	0,1-0,3	0,4-0,6	Всего глаз
1 год	15	10	-	25
2 года	7	10	4	21
3 года	5	7	5	17
4 года	2	6	6	14
Кол-во глаз, %	29 (37,66%)	33 (44,85%)	15 (19,48%)	77(100%)

При анализе изображений, полученных на цифровой ретинальной камере, в группе ранней витрэктомии на 43 глазах (55,84%) были зарегистрированы суженные магистральные артерии и вены, на 12 глазах (15,58%) определялось изменение хода магистральных сосудов темпоральных и назальных аркад, на 20 глазах (25,97%) выявлялись остатки преретинальной фиброзной ткани, на 8 глазах (10,39%) – складчатость сетчатки (рис. 107а, б). В 26 случаях (33,77%) регистрировалась повышенная извитость магистральных сосудов, выявленная еще в активной фазе РН, на 19 глазах (24,68%) отмечено сужение угла между магистральными сосудами височных аркад до 107 ± 6 градусов (рис. 108-110). Сохранение профиля макулярной области диагностировалось на 50 глазах (64,94%). На 22 глазах (28,57%) макулярная зона была не сформирована, отсутствовали характерный рельеф и рефлексы. В зоне коагуляции определялись хориоретинальные атрофические очажки с наличием пигмента, а на средней периферии сетчатки – очаги хориоретинальной атрофии после эндолазеркоагуляции (рис. 111-113).

Полное прилегание сетчатки зафиксировано на 64 глазах (83,12%), частичная отслойка сетчатки сохранялась на 13 глазах (16,88%). Тотальная отслойка сетчатки регистрировалась в 5 случаях.

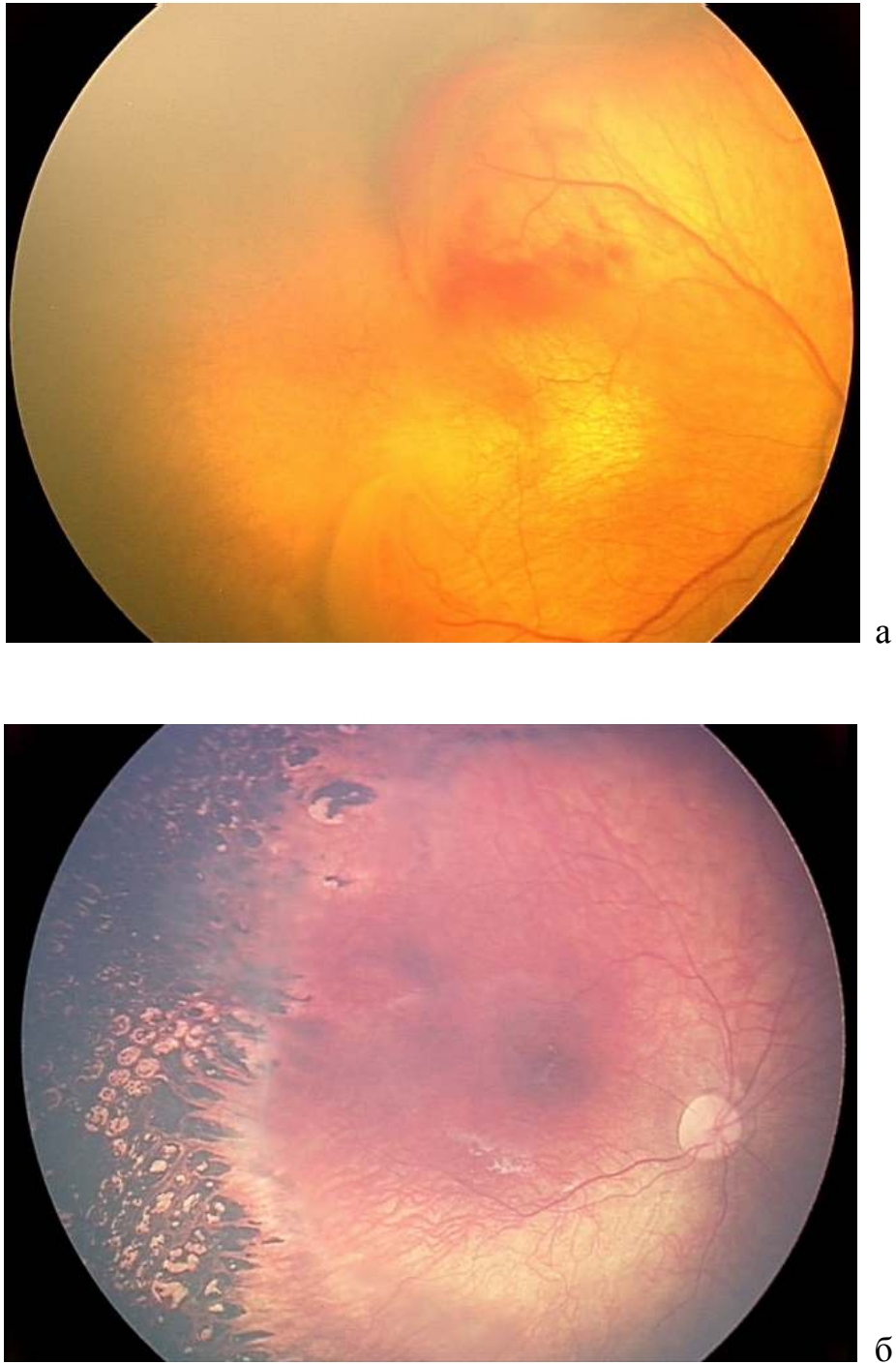
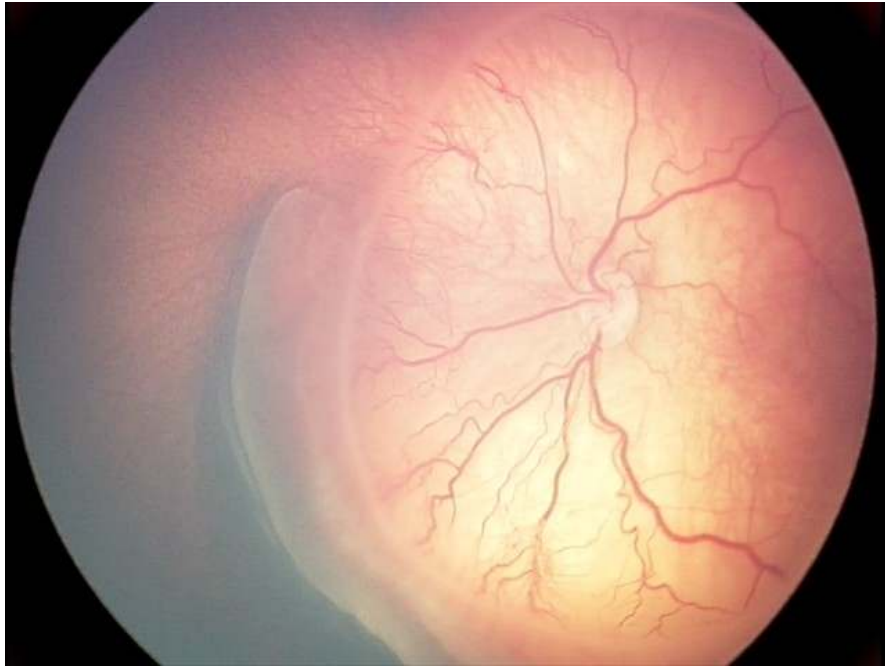
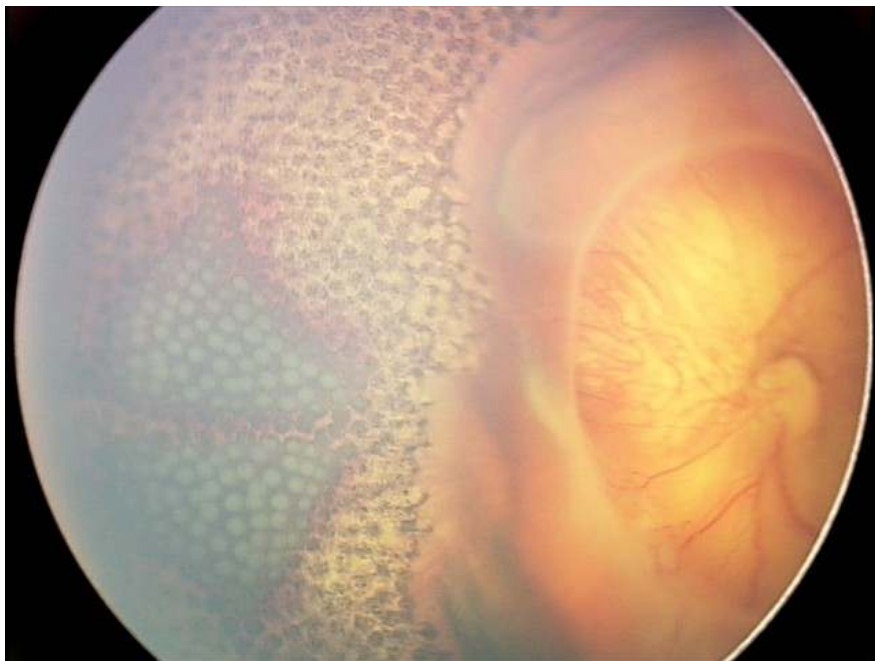


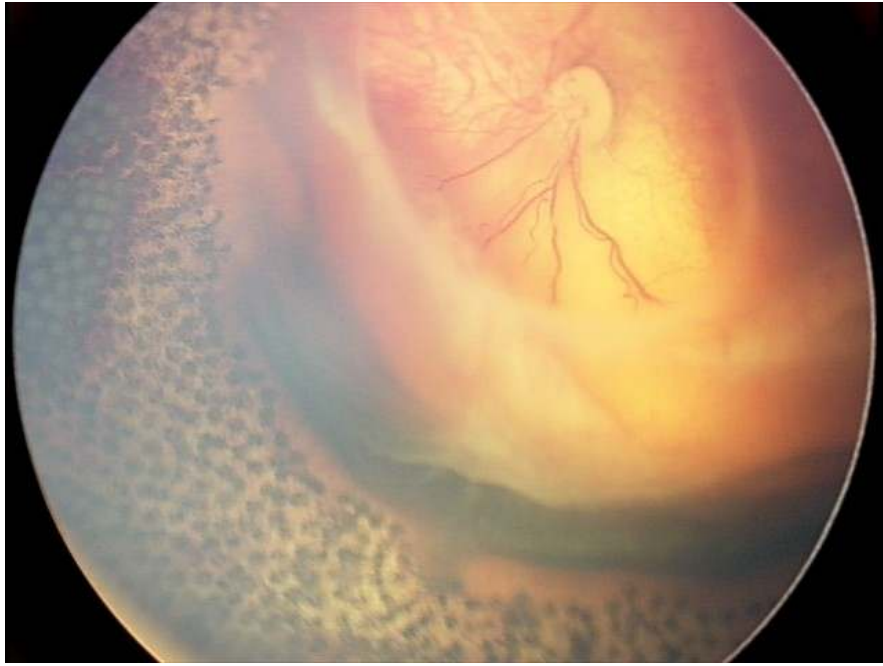
Рис. 107. Глазное дно пациента З., срок гестации 28 недель. ЛКС в возрасте 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 33,5 недель). ЗА РН, стадия манифестации: а – до лечения; б – через 4 года после паттерновой ЛКС и витрэктомии. Нежный преретинальный фиброз



a



b



B



Г



д

Рис. 108. Глазное дно пациента И., срок гестации 27 недель.
ЛКС в возрасте 5 недель (постконцептуальный возраст – 32 недели).
ЗА РН, стадия манифестации: а – до лечения; б, в – прогрессирование через
2 недели после ЛКС; г, д – через 1 год после паттерновой ЛКС и витрэктомии

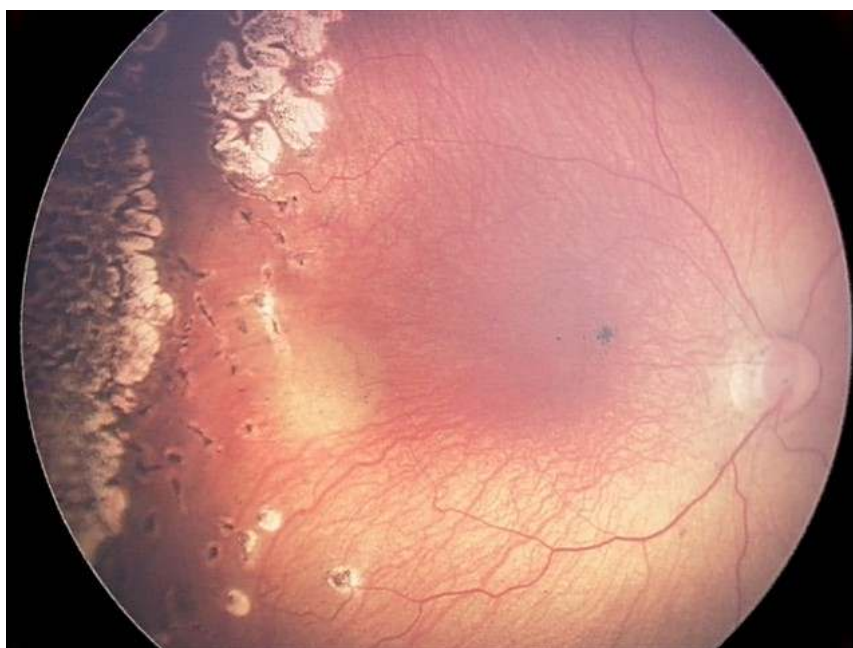


Рис. 109. Глазное дно пациента О., срок гестации 29 недель.
ЛКС в возрасте 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 35,5 недель).
III стадия, неблагоприятный тип течения.
Через 2 года после паттерновой ЛКС и витрэктомии

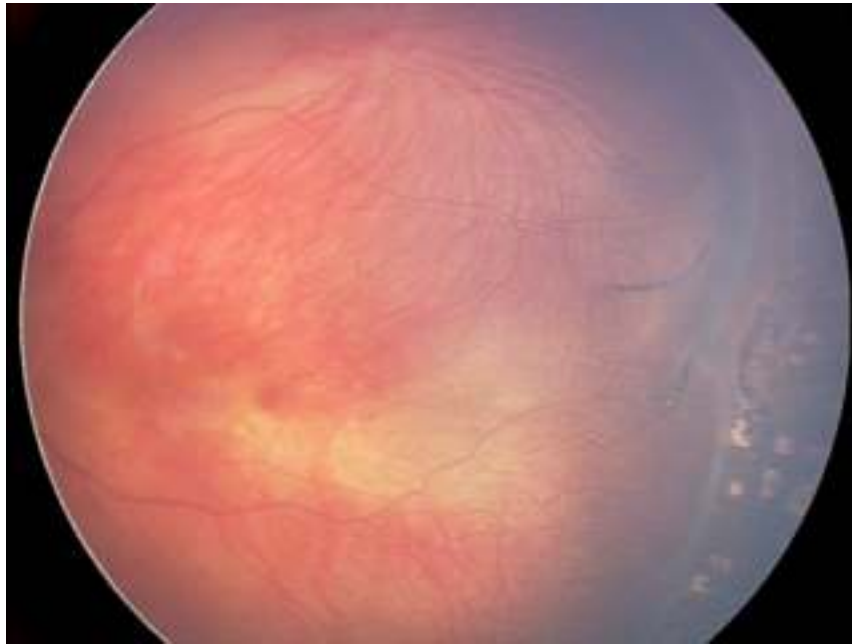


Рис. 110. Глазное дно пациента Ч., срок гестации 31 неделя.
ЛКС в возрасте 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 37,5 недель).
III стадия, неблагоприятный тип течения. Через 1 год после паттерновой ЛКС
и витрэктомии



Рис. 111. Глазное дно пациента А., срок гестации 30 неделя.
ЛКС в возрасте 6,5 недель (постконцептуальный возраст – 36,5 недель).
III стадия, неблагоприятный тип течения. Через 3 года после ЛКС и
витрэктомии. Магистральные сосуды выпрямлены, макулярная зона плохо
дифференцируется

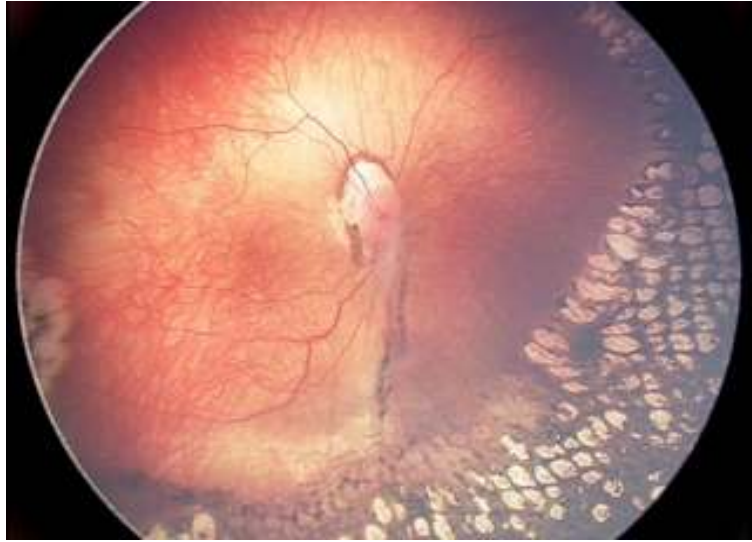


Рис. 112. Глазное дно пациента С., срок гестации 28 недель. ЛКС в возрасте 6 недель (постконцептуальный возраст – 34 недели). ЗА РН, стадия манифестации. Через 2 года после паттерновой ЛКС и витрэктомии. Ход магистральных сосудов височных аркад не нарушен, единичные складки сетчатки

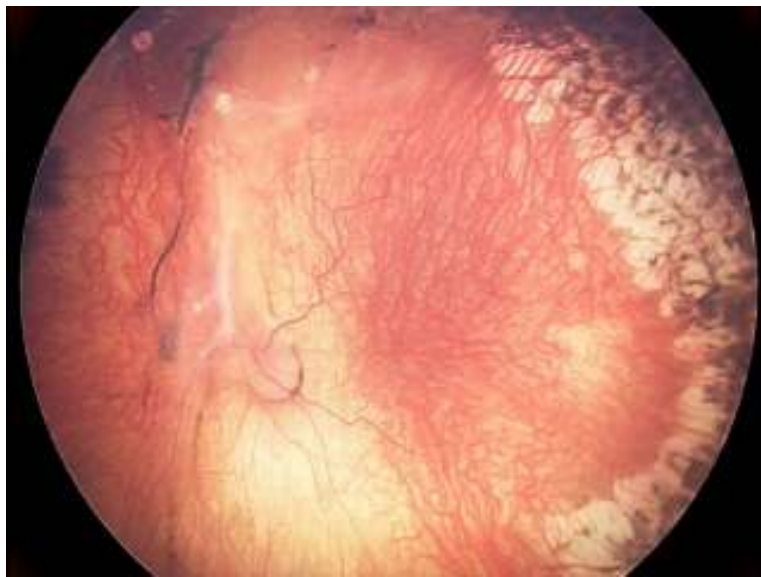


Рис. 113. Глазное дно пациента К., срок гестации 27 недель. ЛКС в возрасте 5,5 недель (постконцептуальный возраст – 32,5 недели). ЗА РН, стадия манифестации. Через 1 год после паттерновой ЛКС и витрэктомии. Ход магистральных сосудов нарушен, макулярная зона не дифференцируется, складки сетчатки в назальном сегменте, преретинально фиброзная ткань

Морфометрические показатели сосудов глазного дна в отдаленном периоде ранней витрэктомии представлены в таблице 50.

Таблица 50

Морфометрические показатели сосудов глазного дна в отдаленном периоде ранней витрэктомии ($M \pm m$) (n=77)

Морфометрические показатели	Значения морфометрических показателей сосудов глазного дна в отдаленном периоде ранней витрэктомии в соответствии с возрастом обследованных детей				p
	1 год	2 года	3 года	4 года	
Диаметр вен, мкм	71,95±0,84	73,25±1,05	77,65±1,35	82,15±0,75	0,245
Диаметр артерий, мкм	40,19±0,61	49,45±1,55	58,75±1,25	64,50±1,75	0,018
Коэффициент извитости артерий (КИ)	1,19±0,04	1,18±0,05	1,16±0,03	1,15 ± 0,04	0,754

По данным ЭРГ, в 4-й группе проведенной на 30 глазах, незначительное снижение функции наружных слоев сетчатки отмечено в 33,33% случаев, их умеренное снижение – в 43,33%, значительное снижение – в 23,33% случаев. В сравнении с контрольной группой отмечалось снижение амплитудно-временных показателей ЭРГ. Но, тем не менее, была зафиксирована положительная динамика по мере взросления детей. Так, амплитуда/латентность а-волны в возрасте 1 года составляла, соответственно, -8,42±1,28 мкВ и 30,70±0,81 мс, b-волны – 20,93±1,42 мкВ и 49,13±1,11 мс. К 4 годам отмечено сокращение латентности и увеличение амплитуды волн: а-волны -16,77±1,01 мкВ/ 24,15±0,60 мс, b-волны – 32,86±1,03 мкВ/ 42,13±0,63 мс (табл. 51).

В ходе ОКТ, выполненной на 40 глаза, в 65,0% случаев было зафиксировано изменение профиля фовеолы в виде его сглаженности во все сроки наблюдения (1-4 года). В 27,5% случаев центральная зона была смещена, фовеальная зона мало дифференцировалась. В 25,0% случаев

визуализировались остатки преретинального фиброза в центральной зоне сетчатки, не оказывающие на нее тракционного воздействия. Кроме того, было отмечено увеличение толщины сетчатки в фовеа в 65,0% случаев.

Таблица 51

Показатели ЭРГ в отдаленном периоде ранней витрэктомии в соответствии с возрастом обследованных детей ($M \pm m$) (n=30)

Параметры ЭРГ	1 год	2 года	3 года	4 года	p
	а-волна				
Латентность, мс	30,70±0,81	28,72±0,37	26,26±0,67	24,15±0,60	0,045
Амплитуда, мкВ	-8,42±1,28	-10,11±0,86	-13,36±0,93	-16,77±1,01	0,012
b-волна					
Латентность, мс	49,13±1,11	46,61±0,76	43,69±0,72	42,13±0,63	0,12
Амплитуда, мкВ	20,93±1,42	24,03±1,20	26,74±0,85	32,86±1,03	0,008

В 4 случаях (5,19%) после ранней лентесберегающей витрэктомии развилась вторичная глаукома, потребовавшая проведения антиглаукомных операций (непроникающая глубокая склерэктомия, имплантация дренажа Ахмед). Косоглазие выявлялось в 19,48% случаев, операции на мышцах выполнены на 15 глазах. Так же, как и в 3-й группе, хирургическое лечение косоглазия при дистопии макулы не проводилось. Нистагм регистрировался в 56,3% случаев.

7.6. Статистический анализ отдаленных результатов ЭРГ

В таблице 52 представлены сводные данные ЭРГ, зарегистрированные в отдаленном периоде наблюдения (1-4 года) после паттерновой ЛКС и ранней витрэктомии на всех стадиях РН, подвергнутых лечению.

Вследствие незначительного объема выборок в них использовались непараметрические критерии оценки различий. Для проверки нормальности при объеме выборки более 30-40 случаев использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, однако достигнутый уровень значимости ($p=0,4$) не позволяет оперировать параметрическими критериями проверки статистических гипотез. Определялось наличие различий между

Таблица 52

Данные электроретинографии ($M \pm m$), зафиксированные в отдаленном периоде наблюдения (1-4 года) после проведенного лазерного и хирургического лечения различных стадий неблагоприятного течения РН

Группы, стадии РН, число глаз, вид лечения	Параметры ЭРГ	Значения параметров ЭРГ в соответствии со сроками наблюдения			
		1 год	2 года	3 года	4 года
		а-волна			
1-я группа: II стадия РН n=46 ЛКС	Латентность, мс	17,69±0,69	22,13±0,11	16,30±0,30	17,66±0,49
	Амплитуда, мкВ	-16,21±1,12	-20,35±0,26	-31,50±0,40	-30,03±2,92
	b-волна				
	Латентность, мс	38,08±1,16	39,09±0,37	39,22±0,28	37,78±0,46
	Амплитуда, мкВ	41,69±3,94	57,36±0,68	73,58±0,86	74,57±5,43
2-я группа: III стадия РН n=64 ЛКС	а-волна				
	Латентность, мс	16,96±0,39	17,32±0,64	17,65±0,77	18,33±1,35
	Амплитуда, мкВ	-15,33±1,32	-13,49±1,63	-15,25±3,65	-25,46±2,84
	b-волна «б»				
	Латентность, мс	39,21±0,60	38,70±0,74	36,58±1,24	37,91±1,35
3-я группа: задняя агрессивная РН n=46 ЛКС	а-волна				
	Латентность, мс	20,00±3,01	22,07±0,64	19,84±0,46	18,28±1,25
	Амплитуда, мкВ	-10,28±0,93	-11,73±0,41	-15,95±0,91	-16,04±1,39
	b-волна				
	Латентность, мс	45,18±3,10	43,08±0,56	41,53±1,03	41,00±1,23
4-я группа: n=30 Ранняя витрэктомия	а-волна				
	Латентность, мс	30,70±0,81	28,72±0,37	26,26±0,67	24,15±0,60
	Амплитуда, мкВ	-8,42±1,28	-10,11±0,86	-13,36±0,93	-16,77±1,01
	b-волна				
	Латентность, мс	49,13±1,11	46,61±0,76	43,69±0,72	42,13±0,63
	Амплитуда, мкВ	20,93±1,42	24,03±1,20	26,74±0,85	32,86±1,03

Таблица 53

Достигнутые уровни значимости (p) при анализе данных ЭРГ на разных сроках наблюдения

Параметры ЭРГ	Значения параметров ЭРГ в отдаленном периоде наблюдения после проведенного лазерного или хирургического лечения			
	II стадия РН (n=46)	III стадия РН (n=64)	задняя агрессивная РН (n=46)	после витрэктомии (n=30)
а-волна, латентность, мс	<0,0002	<0,614	<0,006	<0,001
а-волна, амплитуда, мкВ	<0,0007	<0,0057	<0,0032	<0,001
b-волна, латентность, мс	<0,087	<0,075	<0,2123	<0,007
b-волна, амплитуда, мкВ	<0,0007	<0,031	<0,002	<0,002

параметрами ЭРГ для разных сроков наблюдения. Достоверными считались различия, достигнутый уровень значимости для которых был менее 0,05. Анализ полученных данных с использованием непараметрического аналога ANOVA – критерия Фридмана [10, 28] для зависимых данных указывает на достаточно разнообразное поведение параметров ЭРГ в отдаленные сроки наблюдения (табл. 53).

Как следует из данных таблиц 52 и 53, II стадия РН характеризуется сильными изменениями в зафиксированных значениях латентности а-волны. На втором году наблюдения был зарегистрирован резкий скачок в сторону увеличения, но к 3-4-му году латентность вернулась к первоначальным значениям. Амплитуды а- и в-волн статистически значимо изменялись в сторону увеличения, начиная с 3-го и 4-го года наблюдения.

Динамика показателей ЭРГ на III стадии РН несколько отличается от аналогичных данных на II стадии заболевания. Латентность а-волны изменяется незначимо на протяжении всего срока наблюдения. Амплитуда в-волны, несмотря на достоверные различия (к 4-му году амплитуда резко возрастает) характеризуется сильным разбросом значений, что требует увеличения количества наблюдений для получения более достоверного результата.

При задней агрессивной РН все параметры ЭРГ ведут себя практически аналогично вышеизложенным случаям.

В группе ранней витректомии параметры ЭРГ характеризуются статистически достоверной положительной динамикой и монотонным изменением на протяжении всех 4 лет наблюдения.

В целом следует обратить внимание на поведение латентности в-волны. Данный показатель наименее подвержен изменениям с течением времени. Его достоверное изменение (увеличение на 3-4-му году наблюдения) было зафиксировано только в группе с ранней витректомией.

Необходимо уточнить, что общей тенденцией для всех параметров, в которых зафиксированы достоверные изменения, является их наибольшее

изменение к 3-4-му году наблюдения. В течение 1-2-го года эти параметры, как правило, не изменяются.

В таблице 54 представлены средние значения показателей ЭРГ у здоровых детей (норма).

Таблица 54

Данные ЭРГ ($M \pm m$) для здоровых детей ($n=30$)

Параметры ЭРГ	Сроки наблюдения	
	1 год	4 года
	а-Волна	
Латентность, мс	17,94±0,69	17,34±0,60
Амплитуда, мкВ	-21,69±1,41	-24,10±2,55
	b-Волна	
Латентность, мс	38,90±0,81	36,95±0,42
Амплитуда, мкВ	50,53±2,12	65,76±4,04

Сравнение параметров ЭРГ при пролеченных стадиях РН с таковыми у здоровых детей (норма) проводилось для всех групп на соответствующих сроках наблюдения. Использовался непараметрический критерий сравнения двух независимых выборок Манна-Уитни [28, 38]. Результаты сравнения приведены в таблице 55.

Таблица 55

Достигнутые уровни значимости (p) при сравнении нормальных и средних значений ЭРГ в различных стадиях РН на сроках наблюдения 1 и 4 года

Срок наблюдения	Параметры ЭРГ		Достигнутые уровни значимости параметров ЭРГ по стадиям РН в сравнении с нормой			
			II стадия ($n=46$) / норма ($n=30$)	III стадия ($n=64$) / норма ($n=30$)	ЗА РН ($n=46$) / норма ($n=30$)	витректомия ($n=30$) / норма ($n=30$)
1 год	а-волна	латентность, мс	0,91	0,24	0,429	0,0002
		амплитуда, мкВ	0,021	0,007	0,0008	0,0003
	b-волна	латентность, мс	0,181	0,7013	0,235	0,0003
		амплитуда, мкВ	0,075	0,098	0,001	0,002
4 года	а-волна	латентность, мс	0,792	0,98	0,947	0,00016
		амплитуда, мкВ	0,051	0,67	0,025	0,028
	b-волна	латентность, мс	0,249	0,98	0,004	0,002
		амплитуда, мкВ	0,035	0,836	0,002	0,0002

Как следует из данных, приведенных в таблице 55, показатели ЭРГ во II и III стадиях РН с неблагоприятным течением заболевания практически соответствуют показателям нормы для возраста 1 и 4 года ($p=0,051-0,98$). Задняя агрессивная РН характеризуется значимыми отклонениями, причем в возрасте 4 года по всем показателям, что проявляется в более высоких значениях латентности при низкой амплитуде. Латентность и амплитуда а- и b-волн в группе с ранней витректомией в отдаленном периоде наблюдения статистически значимо ($p<0,05$) отличаются от нормальных показателей на протяжении всего срока наблюдения от 1 года до 4 лет.

7.7. Статистический анализ отдаленных результатов ОКТ

Средние значения толщины сетчатки (в мкм) по данным ОКТ, полученные в отдаленном (1-4 года) периоде наблюдения по стадиям РН, приведены в таблице 56.

Таблица 56

Средние значения толщины сетчатки, мкм

Область сетчатки	Срок, стадия			
	1 год	2 года	3 года	4 года
	II стадия (n=40)			
Фовеола	176,30 ± 2,06	177,60 ± 1,53	173,40 ± 1,88	173,40 ± 1,59
Фовеа	236,95 ± 1,73	241,30 ± 2,24	242,70 ± 2,85	237,80 ± 1,96
	III стадия (n=40)			
Фовеола	176,95 ± 1,97	176,60 ± 1,27	176,05 ± 1,84	175,80 ± 2,31
Фовеа	250,75 ± 2,13	250,45 ± 2,45	250,25 ± 2,43	247,80 ± 2,43
	ЗА РН (n=40)			
Фовеола	177,55 ± 1,43	176,90 ± 1,55	175,40 ± 1,05	175,25 ± 1,59
Фовеа	254,35 ± 1,88	253,05 ± 2,49	253,00 ± 2,34	253,30 ± 2,25
	Витректомия (n=40)			
Фовеола	177,20 ± 2,01	176,40 ± 1,18	176,00 ± 1,42	175,65 ± 1,65
Фовеа	254,20 ± 2,80	253,25 ± 2,56	252,35 ± 2,09	251,20 ± 3,71
	Норма (n=30)			
Фовеола	174,80 ± 0,98			
Фовеа	226,05 ± 1,27			

Данные статистического анализа (табл. 56) показывают, что во всех группах нет статистически значимого различия между средними значениями толщины сетчатки для разных сроков наблюдения. В связи с этим выполнение попарного сравнения с использованием критерия Ньюмена-Кейлса для детального изучения динамики толщины сетчатки нецелесообразно.

При данном малом объеме выборок ($n=40$) анализ изменений средних с течением времени (т.е. между зависимыми группами) выполнялся с использованием непараметрического аналога ANOVA – критерия Фридмана для зависимых данных (табл. 57). Определялось наличие различий между параметрами ОКТ для разных сроков наблюдения. Достоверными считались различия, достигнутый уровень значимости для которых был менее 0,05.

Таблица 57

Достигнутые уровни значимости (p) при анализе данных ОКТ для разных стадий РН

Область сетчатки	II стадия ($n=40$)	III стадия ($n=40$)	3А РН ($n=40$)	После витрэктомии ($n=40$)
Фовеола	$<0,7299$	$<0,8742$	$<0,8196$	$<0,9776$
Фовеа	$<0,3178$	$<0,1234$	$<0,9333$	$<0,3916$

Средние показатели толщины сетчатки по данным ОКТ у здоровых детей (норма) в области фовеолы и фовеа составили $174,80 \pm 0,98$ и $226,05 \pm 1,27$ мкм соответственно. Сравнение с нормальными показателями выполнялись для сроков наблюдения 1 и 4 года. Полученные результаты показывают, что толщина сетчатки в фовеоле отличается от нормы незначительно для указанных сроков наблюдения. В то же время, для области фовеа характерно увеличение толщины сетчатки по сравнению с нормой на всех сроках наблюдения для всех клинических групп (табл. 58).

Достигнутые уровни значимости (р) при сравнении данных ОКТ для разных стадий РН с нормальными показателями

Стадия РН	Срок наблюдения	Фовеола	Фовеа
II стадия (n=40)	1 год	0,2448	<0,0008
	4 года	0,8710	<0,0003
III стадия (n=40)	1 год	0,1677	0,0010
	4 года	0,6554	0,0020
ЗА РН (n=40)	1 год	0,0511	<0,0001
	4 года	0,7972	<0,0001
Витрэктомия (n=40)	1 год	0,2616	<0,0001
	4 года	0,4488	<0,0002

Сравнение толщины сетчатки между группами не выявило различий (р от 0,231 до 0,983) для всех сроков наблюдения (1-4 года).

Таким образом, адекватное выявление, комплексное обследование и своевременно проведенное усовершенствованное лазерное и хирургическое лечение следует считать факторами, оказывающими огромное влияние на дальнейшее формирование зрительных функций у детей с РН.

Анализируя показатели развития остроты зрения и рефракции в представленных группах на разных стадиях неблагоприятного течения РН, необходимо отметить достаточно высокие зрительные функции у детей со II и III стадиями РН, а также в группе с задней агрессивной РН, особенно при проведении ЛКС на стадии ее ранних клинических проявлений. Суммируя результаты обследований по всем группам, следует обратить внимание на то, что среди аномалий рефракции отмечается преобладание миопии и миопического астигматизма у детей с III стадией РН, задней агрессивной РН и в группе витрэктомии (в 55,26%). В то же время анализ результатов у пациентов со II стадией РН свидетельствовал о соответствии рефрактогенеза возрастным нормам в 49,11% случаев.

По данным цифровой ретиноскопии, у всех обследованных детей,

независимо от стадии РН, отмечены благоприятные анатомические результаты. Несомненно, заслуживает внимания тот факт, что из остаточных изменений сетчатки сохранялась лишь повышенная извитость магистральных артерий. В случаях III стадии неблагоприятного течения РН и задней агрессивной РН в стадии манифестации регистрировались: дистопия макулярной зоны, нежный преретинальный фиброз и сужение угла между магистральными сосудами височных аркад. Тем не менее, эти изменения существенно не снижали зрительные функции.

Анализируя параметры компьютерных томограмм макулярной зоны во всех обследованных случаях были выявлены сглаженность фовеа, утолщение сетчатки в макулярной зоне, локальное уплотнение внутренней пограничной мембраны, а в группе после витрэктомии выявлялся и остаточный преретинальный фиброз в центральной зоне сетчатки, не оказывавший на нее тракционного воздействия. Зафиксированные анатомические изменения в фовеолярной и фовеальной областях сетчатки (за исключением дистопии макулы и ее недеференцированности) существенно не влияли на формирование зрительных функций, и острота зрения у этих детей была высокой.

Что касается низких функциональных результатов, выявленных в отдаленные сроки наблюдения в 28% случаев, то они были обусловлены, в первую очередь, наличием сопутствующей неврологической патологии, а именно, исходным органическим поражением ЦНС, энцефалопатией, поражением зрительных центров и проводящих путей, а также гипоплазией и атрофией зрительного нерва.

ГЛАВА 8

ОРГАНИЗАЦИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕТИНОПАТИЕЙ НЕДОНОШЕННЫХ

Учитывая возросшую к 2000-м годам потребность в активном выявлении ранних стадий РН и своевременном их лечении, в противовес сложившейся в те годы практике работы с недоношенными детьми по обращаемости, в 2003 году на базе Калужского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова была разработана программа высокотехнологичной офтальмологической помощи недоношенным новорожденным с РН четырех областей Центрального региона Российской Федерации (Калужской, Брянской, Орловской, Тульской). Эта программа объединяла в единую централизованную систему инновационные мероприятия по раннему активному скринингу, диагностическому мониторингу, лазерному и хирургическому лечению и последующему диспансерному наблюдению детей с РН.

В рамках данной программы офтальмологическая помощь недоношенным новорожденным осуществлялась поэтапно по следующему алгоритму (таблице 59).

Таблица 59

Этапная система высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с РН

Этап	Мероприятия	Оптимальные сроки
I	Скрининг и динамический мониторинг младенцев группы риска развития РН в отделениях выхаживания недоношенных и перинатальных центрах	2-4-я неделя жизни
II	<p style="text-align: center;">Детальное диагностическое обследование детей с выявленной РН в специализированном офтальмологическом центре</p> <p style="text-align: center;">Цифровая морфометрия сетчатки и ретинальных сосудов</p> <p style="text-align: center;">Паттерновая лазеркоагуляция сетчатки при активных стадиях РН по показаниям</p>	5-6-я неделя жизни
III	Ранняя витрэктомия при прогрессировании активных стадий РН после ЛКС	через 2-3 недели после ЛКС
Длительное диспансерное наблюдение и коррекция возникающих офтальмологических нарушений		

В качестве предварительного этапа была проведена масштабная работа по подготовке необходимой современной материально-технической базы (закупка диагностического, анестезиологического, хирургического оборудования), обучению врачей-офтальмологов клиники скрининговым методикам выявления РН, обучению педиатра и анестезиологов, организации современной работы с неонатологами и реаниматологами отделений выхаживания недоношенных, формированию договоренностей с региональными министерствами здравоохранения и руководством детских больниц.

Для привлечения внимания к проблеме ретинопатии недоношенных акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров на базе Калужского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» в 2003 г. прошло выездное заседание Департамента помощи материнству и детству Министерства здравоохранения Калужской области, посвященное факторам риска и организации скрининговых осмотров, а также необходимости и важности участия вышеперечисленных специалистов в организации офтальмологической помощи недоношенным детям.

Первый этап проводился в отделениях выхаживания недоношенных четырех областей силами вновь созданных в Калужском филиале ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» мобильных структур, осуществляющих активные скрининговые осмотры недоношенных новорожденных из группы риска по развитию РН. Данные подразделения включали высококвалифицированного врача-офтальмолога, владеющего навыками осмотра недоношенных детей, и были оснащены налобным бинокулярным офтальмоскопом и мобильной ретинальной педиатрической камерой «RetCam Shuttle».

В этой связи необходимо подчеркнуть особую важность скрининговых осмотров, во многом определяющих результативность помощи недоношенным новорожденным с РН, что указывает на весьма непростую задачу, которая ставится перед врачом уже на первом этапе – выявить

заболевание на ранних эффективно поддающихся лечению стадиях его развития. Данное обстоятельство требует высокой квалификации врача и его умения владеть современными методами диагностики РН.

Основываясь на российском и зарубежном опыте, критериями отбора недоношенных новорожденных в группу риска по развитию РН являлись сроки гестации <35 недель и масса тела при рождении <2500 грамм.

Сроки проведения первичного скринингового осмотра недоношенных детей в отделениях выхаживания определялся их соматическим состоянием и сроками возможного развития РН. Так, из всех младенцев с риском развития РН, 54,8% новорожденных были осмотрены на 2-3-й неделе жизни, 36,2% – на 4-5-й неделе, 6,7% – на 6-й неделе, 2,3% – на 7-й неделе жизни.

Последующие осмотры детей в Калужском регионе проводились с оптимальной частотой и составляли, как правило, 1 раз в 7-14 дней при обнаружении преретинопатии, I и II стадий РН, 1 раз в 3-7 дней – при III стадии заболевания и задней агрессивной РН. Что касается частоты осмотров в отделениях выхаживания детских медицинских учреждений Тульской, Орловской, Брянской областей, то ввиду их территориальной удаленности от специализированного офтальмологического центра (КФ ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»), она составляла, в среднем, один раз в 2-4 недели, что и определяло тактику мониторинга. При выявлении прогностически неблагоприятных признаков, свидетельствующих о высоком риске развития или прогрессирования РН, осуществлялся дальнейший мониторинг в указанные сроки до выявления показаний к лазерному лечению или до завершения васкуляризации сетчатки. В случаях развития неблагоприятного типа течения РН, требующего незамедлительного проведения лазеркоагуляции сетчатки, рекомендовалось лечение в условиях специализированного офтальмологического центра. Выработка дальнейшей тактики определялась совместно с неонатологами и исходила из степени тяжести общесоматического состояния и срочности проведения лазерного лечения, создавались оптимальные условия для раннего поступления ребенка

в специализированный центр для оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи.

В результате многолетней работы за период 2003-2013 гг. осуществлено 544 выезда специалистов Калужского филиала для проведения активных скрининговых осмотров новорожденных из группы риска РН в отделениях выхаживания недоношенных, из них в Калуге – 318 (2-4 выезда в месяц), в Брянске – 80, в Орле – 78, в Туле – 69.

Общее количество осмотренных недоношенных детей за вышеуказанный период составило 10190, из них в Калужской области – 4178, Брянской области – 2419, Орловской области – 1417, Тульской области – 2176.

Количество однократно осмотренных детей составило 7144, число детей, осмотренных 2 и более раз – 3046.

За анализируемый период наблюдения преретинопатия выявлена у 2211 младенцев, что составило 21,7% из группы риска, в среднем, по всем областям. Различные стадии РН диагностированы у 2109 детей (в среднем, 20,7% из группы риска по всем областям).

Из 2109 детей с выявленной РН, I стадия заболевания диагностирована у 1049 детей (49,7%), II стадия – у 574 детей (27,2%), III стадия – у 363 детей (17,2%), IV стадия – у 13 детей (0,6%), V стадия – у 4 детей (0,2%), задняя агрессивная РН – у 106 детей (5%).

Из 2109 детей с выявленной РН в 1590 случаях (75,4%) наблюдался благоприятный тип течения заболевания и произошел его регресс, 519 детям (24,6%) потребовалось проведение оперативного лечения.

Второй этап осуществлялся на базе специализированного офтальмологического учреждения (КФ ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза») и заключался в проведении комплексного офтальмологического обследования и лазерного лечения силами специалистов детского хирургического отделения, лазерного отделения и анестезиологической службы.

Комплексное диагностическое обследование включало цифровую ретиноскопию и цифровую морфометрию с использованием разработанной нами программы «ROP-MORPHOMETRY» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2009613950. Зарегистрировано в Реестре программ ЭВМ 24.07.2009 (по заявке № 2009612545 от 27.05.2009). Интерпретация полученных результатов проводилась на основе разработанной нами клинико-морфометрической классификации РН. Детям со II и III стадиями заболевания с неблагоприятным типом течения процесса, задней агрессивной РН на стадиях ранних клинических проявлений и манифестации, проводилась транспупиллярная контактная лазеркоагуляция аваскулярной сетчатки. В 2009 году в клиническую практику была внедрена разработанная нами технология полуавтоматизированной сканирующей паттерновой лазеркоагуляции (Паскаль) с дифференцированным подходом к методике выполнения коагуляции в зависимости от стадии, характера течения, формы активной РН. Эффективность лечения составила 90,3%. Всем детям после лазеркоагуляции проводился дальнейший тщательный диагностический мониторинг, в течение 1-4 лет.

Несмотря на своевременное и адекватное проведение лазеркоагуляции, в ограниченном количестве случаев (95 глаз; 8,3%) наблюдалось дальнейшее прогрессирование РН, связанное с исходно тяжелым течением процесса, с развитием различных видов отслойки сетчатки. Этой группе детей потребовалось проведение третьего этапа высокотехнологичной офтальмологической помощи недоношенным детям – ранней витреальной хирургии.

Третий этап проводился на базе специализированного офтальмологического учреждения (КФ ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза») и заключался в углубленном диагностическом обследовании, включавшем в себя В-сканирование, ультразвуковую биомикроскопию, ОКТ, и последующей ранней витрэктомии с привлечением опытных витреоретинальных специалистов. Всего выполнено 95 витреоретинальных

вмешательств, эффективность которых составила 87,4%.

Общая эффективность II и III этапов составила 94%. В дальнейшем все дети, получившее лазерное и хирургическое лечение, находились под длительным наблюдением, в ходе которого при необходимости осуществлялась коррекция возникающих офтальмологических нарушений.

В итоге, за период 2003-2013 гг. в рамках разработанной системы в Калужской, Тульской, Орловской, Брянской областях осмотрены 10190 недоношенных новорожденных из группы риска развития РН. В 24,6% случаев проведено лазерное и хирургическое лечение. Его эффективность составила 94%.

Кроме того, в 2009-2013 гг. обследованы 2519 недоношенных из разных регионов РФ. 613 младенцам с РН проведено лазерное и хирургическое лечение. Регресс заболевания достигнут в 98,5% случаев.

За последние 3 года (2011-2013 гг.) у детей с РН из Калужской области в 100% случаев достигнут полный регресс РН после паттерновой ЛКС, не проведено ни одного витреального вмешательства.

Положительные результаты лечения свидетельствуют о высокой эффективности разработанной системы и минимальном количестве неблагоприятных исходов, что является надежной профилактикой слепоты и слабовидения с детства.

Помимо этого, в рамках системы высокотехнологичной офтальмологической помощи недоношенным новорожденным с РН организовано проведение телемедицинских консультаций младенцам, находящимся на выхаживании в различных регионах РФ, в том числе и отдаленных. Специалистами Калужского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» анализируются цифровые фотографии глазного дна недоношенных детей, полученные при помощи ретинальной педиатрической видеосистемы «RetCam» в отделениях выхаживания на местах, и выдается экспертное заключение с диагнозом и тактикой ведения конкретного ребенка.

За период 2007-2013 гг. проведено 154 телемедицинские консультации,

в том числе 92 – детям, находившимся на выхаживании в ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» (Москва), 19 – детям с различными стадиями РН, в том числе и рубцовой, проживающими в Казахстане и в Украине; 43 – детям с активной РН из различных регионов России (Курск, Новосибирск, Хабаровск, Барнаул, Саратов, Смоленск, Чебоксары).

Таким образом, разработанная концепция оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи недоношенным детям с РН в различных стадиях заболевания включает поэтапную организацию раннего выявления, проведения диагностического мониторинга и лечения детей с РН с соблюдением единых подходов к срокам и критериям активного скрининга, стандартизации методик диагностического осмотра, а также сроков и технологий лазерного и хирургического лечения РН.

Стройная система активного скрининга и динамического диагностического мониторинга позволяет своевременно направлять детей с РН в специализированный офтальмологический центр для проведения лазерного лечения, а в случае дальнейшего прогрессирования заболевания – хирургического лечения.

Наличие в офтальмологическом центре специализированных подразделений, где проводят комплексную диагностику, определяют тактику лечения РН, осуществляют анестезиологическое обеспечение и послеоперационное долечивание, создает оптимальные условия для комплексного подхода к проблеме РН, включая разработку новых технологий диагностики, лазерного и хирургического лечения активных стадий заболевания, динамическое наблюдение детей с РН в отдаленном послеоперационном периоде, проведение необходимых коррекционных и реабилитационных мероприятий и подготовку высококвалифицированных кадров.

Данная система обеспечивает доступность оказания полного спектра современных лечебно-диагностических мероприятий для детей с РН в

регионах, где нет перинатальных центров, объединяя все направления медицинской помощи – от точной диагностики и получения квалифицированных телемедицинских консультаций до высокотехнологичного лечения, что позволяет тиражировать ее на всей территории Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе накоплен значительный клинический материал, посвященный диагностике и лечению активной РН, в котором явно прослеживается необходимость выявления ранних проявлений патологического процесса и тенденций к его прогрессированию. Необходимо своевременное проведение лазерного, а при его неэффективности – хирургического лечения на ранних стадиях развития заболевания для предотвращения неблагоприятных исходов РН.

Однако, несмотря на отмечающееся в последние годы совершенствование диагностических мероприятий и лечебных технологий, в проблеме скрининга, мониторинга и лечения РН имеется много нерешенных вопросов, вследствие чего заболевание продолжает оставаться одной из самых распространенных причин высокого процента развития слепоты и слабовидения с детского возраста.

В этой связи следует подчеркнуть, что проблема РН с 2003 года по настоящее время является одним из приоритетных направлений научно-клинической деятельности Калужского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. За эти годы в филиале накоплен огромный опыт медицинской офтальмологической помощи недоношенным новорожденным с РН, определивший основные направления и **цель** данного диссертационного исследования – создать современную систему диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных.

Для реализации поставленной цели решались в следующие **задачи**:

1. Создать систему раннего активного скрининга и диагностического цифрового мониторинга РН, основанного на количественной оценке состояния сетчатки и ретинальных сосудов, и оценить их информативность в прогнозировании течения ранних стадий заболевания.

2. Для количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов разработать компьютерную программу на основании трехмерной модели глазного яблока.

3. Разработать прогностическую модель исходов различных стадий РН для увеличения достоверности прогноза их течения на основании результатов динамического цифрового мониторинга и математического моделирования.

4. На основании объективных количественных критериев прогрессирования или регресса заболевания разработать клинкоморфометрическую классификацию РН, определяющую тактику ведения детей с данной патологией.

5. Разработать дифференцированный подход к проведению паттерновой лазеркоагуляции сетчатки в зависимости от стадии и формы заболевания, тяжести его течения и степени сосудистой активности и оценить эффективность.

6. Оптимизировать технологию ранней витрэктомии у недоношенных младенцев в зависимости от сроков развития и формы отслойки сетчатки при прогрессировании заболевания после лазеркоагуляции сетчатки и оценить эффективность.

7. Определить показания и противопоказания к разработанным технологиям паттерновой лазеркоагуляции сетчатки и ранней витрэктомии в лечении различных стадий активной РН.

8. Проанализировать отдаленные анатомические и клинкофункциональные результаты лазерного и хирургического лечения активных стадий.

9. На основании полученных результатов разработать систему этапного оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи недоношенным детям с активными стадиями РН, учитывающую преемственность между перинатальными центрами и специализированными офтальмологическими учреждениями.

Диссертационная работа включает разносторонние теоретические и клинические исследования.

Теоретические исследования, проведенные на основании методов математического моделирования, заключались в разработке компьютерной программы для количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов и создании прогностической модели исхода течения различных стадий активной РН.

Клинические исследования включали: разработку и оценку информативности системы раннего активного скрининга и динамического диагностического цифрового мониторинга РН в прогнозировании течения ранних стадий РН; разработку рабочей классификации РН, предусматривающей деление каждой стадии ее активного периода на типы течения заболевания; разработку и оценку эффективности дифференцированного оптимизированного подхода к проведению паттерновой лазеркоагуляции сетчатки в зависимости от сроков ее выполнения, стадии и формы заболевания, локализации процесса, тяжести его течения и степени сосудистой активности; разработку и оценку эффективности дифференцированной технологии ранней витрэктомии в зависимости от сроков ее проведения, стадии прогрессирующей РН и формы отслойки сетчатки; определение показаний и противопоказаний к разработанным технологиям паттерновой лазеркоагуляции сетчатки и ранней витрэктомии в лечении различных стадий активной РН; анализ отдаленных результатов лазерного и хирургического лечения активной РН.

Компьютерная программа «ROP-MORPHOMETRY» для количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов создавалась на основании математического моделирования трехмерной модели глазного яблока, в ходе которого были разработаны математическая модель поверхности сетчатки глаза, а также методики расчёта длин отрезков и углов между ними, извитости кривой, площадей сетчатки, ее зон и участков произвольной формы на сфере, которые затем были реализованы в

компьютерной программе. Программа содержит меню, обеспечивающее выполнение разнообразных функций, позволяющих проводить индивидуальный расчет совокупности объективных и информативных количественных показателей (площади аваскулярной и васкуляризированной сетчатки, диаметра сосудов, их извитости, угла между магистральными сосудами височной аркады и т.д.), необходимых для достоверного прогноза течения активных стадий РН и оценки эффективности проводимого лечения.

Для построения прогностической модели, позволяющей определять вероятность того или иного исхода течения II и III стадий РН по данным диагностического обследования, использовался метод логистической регрессии, т.е. статистическая модель, применяемая для предсказания вероятности путём подгонки данных к логистической кривой. Для ее построения использовались следующие данные: вероятность самопроизвольного регресса, гестационный срок, масса тела при рождении, площадь аваскулярной сетчатки, диаметр артерий и вен, коэффициент извитости артерий. В ходе расчетов было построено две математические прогностические модели, обладающие высокими информационными способностями (соответственно, 84 и 82,6%). Эти модели позволяют определять вероятность самопроизвольного регресса РН с достаточной степенью достоверности, а в сочетании с анализом общей клинической картины развития заболевания их применение позволяет в максимальном объеме оценить возможный риск дальнейшего развития РН и выбрать оптимальную тактику лечения.

Клинические исследования базируются на результатах обследования 2519 недоношенных новорожденных (4952 глаза) из разных регионов Российской Федерации за период 2009-2013 гг. Из них 1828 недоношенных новорожденных (3656 глаз) из Калужской области с высоким риском развития активной РН при сроке гестации 25-35 недель и массе тела при рождении 680-2500 грамм и 691 недоношенный ребенок (1296 глаз), обратившихся за медицинской помощью в Калужский филиал ФГУ «МНТК

«Микрохирургия глаза» из других областей РФ (Брянской, Орловской, Тульской, Смоленской, Пензенской и др.) с уже поставленным диагнозом активной РН в различных стадиях заболевания.

Офтальмологическое обследование 1828 недоношенных новорожденных (3656 глаз) из Калужской области включало два этапа. Первый этап (непрямая бинокулярная офтальмоскопия и цифровая ретиноскопия с цифровой морфометрией сетчатки) проводили в скрининговом режиме в отделении выхаживания недоношенных ГБУЗ Калужской области «Детская городская больница». Сроки первичного осмотра определялись соматическим состоянием новорожденных: на 3-й неделе жизни были осмотрены 1002 новорожденных (54,8%) из группы риска развития РН, на 4-й неделе – 434 ребенка (23,7%), на 5-й неделе – 226 детей (12,5%), на 6-й неделе – 123 младенца (6,7%) и на 7-й неделе – 43 ребенка (2,3%).

В ходе первичного осмотра 1828 недоношенных новорожденных (3656 глаз) из Калужской области с высоким риском развития РН у 753 младенцев (1459 глаз) были выявлены различные стадии развития РН (первая группа наблюдения).

По срокам гестации недоношенные новорожденные 1-й группы распределялись следующим образом: 26-28 недель – 80 новорожденных (11,42%), 29-30 недель – 230 новорожденных (33,15%), 31-33 недели – 335 новорожденных (48,31%), 34-35 недель – 49 новорожденных (7,12%).

Недоношенность 1-й степени (масса тела при рождении более 2000 г) отмечалась в 9 случаях (1,3 %), 2-й степени (масса тела 1501-2000 г) – в 205 случаях (29,6%), 3-й степени (масса тела 1001-1500 г) – в 438 случаях (63,1%), 4-й степени (масса тела менее 1000 г) – в 42 случаях (6%).

У 548 матерей (79%) обнаруживалась различная патология беременности: угроза прерывания беременности, анемия, инфекционные заболевания, отслойка плаценты, гестоз. В 68,4% случаев (493 младенца)

роды прошли самостоятельно через естественные родовые пути, в 29% (201 младенец) роды проводились посредством кесарева сечения.

У большинства недоношенных новорожденных отмечалась высокая частота сочетания РН с тяжелыми соматическими и неврологическими отклонениями. Так, в 52% случаях диагностировалась асфиксия, в 90% – гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, в 58% – внутрижелудочковые кровоизлияния, в 40% – патология бронхо-легочной системы, в 54% – внутриутробная инфекция, в 31% – перивентрикулярная лейкомаляция, в 11% – пороки развития сердечно-сосудистой системы. Искусственная вентиляция легких в течение 3-28 суток после рождения использовалась у 146 новорожденных (21%).

После выписки из отделения выхаживания недоношенных ГБУЗ Калужской области «Детская городская больница», новорожденным 1-й группы проводился второй этап комплексного диагностического обследования непосредственно в Калужском филиале ФБГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» (прямая и непрямая бинокулярная офтальмоскопия, биомикроскопия, цифровая ретиноскопия с цифровой морфометрией сетчатки, ЭРГ и ОКТ). Каждого ребенка осматривали 2-7 раз (в среднем $3,8 \pm 0,9$). Частота осмотров зависела от выявленных признаков РН. Так, при обнаружении преретинопатии, I и II стадий РН осмотры проводили 1 раз в 7 дней, при III стадии и задней агрессивной РН – 1 раз в 3-6 дней.

Вторую группу наблюдения составили 691 новорожденный (1296 глаз) из других регионов РФ, обратившихся за медицинской помощью в Калужский филиал с уже поставленным диагнозом активной фазы РН в различных стадиях заболевания. Частота их осмотров также зависела от стадии РН и была аналогичной таковой в 1-й группе наблюдения.

Диагностический цифровой мониторинг проведен на 1459 глазах 753 недоношенных новорожденных (1-я группа наблюдения) и 1296 глазах 691 новорожденного (2-я группа наблюдения). Контролем служили результаты цифрового анализа состояния сетчатки и ее сосудов, проведенного на 84

глазах 42 недоношенных без признаков РН с гестационным сроком 28-36 недель и массой тела при рождении 900-1950 грамм. В этих случаях фон глазного дна был бледно-розовым, ДЗН серого цвета, с четкими границами и пигментной каймой различной степени выраженности. Макулярные рефлексy отсутствовали. Обнаруживалась неполная васкуляризация сетчатки. На периферии глазного дна в передней части 2-й зоны и в 3-й зоне определялись участки аваскулярной сетчатки серого цвета. Диаметр артерий заднего полюса глазного дна составлял, в среднем, $51,25 \pm 2,50$ мкм, вен – $78,25 \pm 3,25$ мкм, коэффициент извитости артерий – $1,00 \pm 0,01$.

В ходе диагностического мониторинга 1495 глаз 753 недоношенных новорожденных 1-й группы преретинопатия обнаружена на 796 глазах 398 младенцев с гестационным сроком $29,5 \pm 1,2$ недель и массой тела при рождении 1080 ± 110 грамм, что составило 21,7% от общего числа 3656 глаз 1828 новорожденных с высоким риском развития РН. На 181 глазу (22,9%) зарегистрирован высокий риск дальнейшего прогрессирования преретинопатии (неблагоприятный тип течения). В этих случаях диагностирован диаметр центральных артерий сетчатки $44,61 \pm 2,74$ мкм, вен – $69,52 \pm 2,02$ мкм. Из них прогрессирование заболевания в I стадию РН произошло на 114 глазах (14,4%), в субклиническую стадию задней агрессивной РН – в 68 случаях (8,5% от всей группы глаз с преретинопатии).

I стадия РН выявлена на 383 глазах 143 младенцев (114 глаз из преретинопатии с высоким риском прогрессирования и 270 глаз первично выявленных) с гестационным сроком $31,2 \pm 2,6$ недель и массой тела при рождении 1680 ± 240 г на $4,7 \pm 1,1$ неделе жизни, что составило 10,5% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН. На 57 глазах (14,9%) зарегистрирован неблагоприятный тип течения с дальнейшим прогрессированием до II стадии. В этих случаях диаметр артерий составил $61,41 \pm 1,46$ мкм, вен – $92,04 \pm 3,15$ мкм, КИ артерий – $1,083 \pm 0,004$, площадь аваскулярной сетчатки – $405,80 \pm 56,04$ мм².

II стадия РН диагностирована на 229 глазах 125 младенцев с гестационным сроком $31,8 \pm 1,5$ недель и массой тела при рождении 1400 ± 230 грамм) на $5,1 \pm 0,7$ неделе их жизни, что составило 7,8% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН. На 70 глазах (24,5%) зарегистрирован неблагоприятный тип течения с высоким риском прогрессирования заболевания. В этих случаях диаметр артерий составил $68,06 \pm 3,2$ мкм, вен – $111,54 \pm 1,97$ мкм, КИ – $1,171 \pm 0,44$, площадь аваскулярной сетчатки – $371,32 \pm 50,41$ мм².

III стадия РН развилась на 132 глазах 71 младенца с гестационным сроком $29,1 \pm 2,2$ недель и массой тела при рождении 1250 ± 280 грамм) на $7,0 \pm 1,1$ неделе жизни, что составило 3,6% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН. На 106 глазах (80,4%) зарегистрирован неблагоприятный тип течения заболевания с высоким риском его дальнейшего прогрессирования. В этих случаях диаметр артерий составлял $72,94 \pm 2,87$ мкм, вен – $130,76 \pm 4,54$ мкм, КИ артерий – $1,16 \pm 0,24$, площадь аваскулярной сетчатки – $328,92 \pm 47,61$ мм².

Задняя агрессивная РН зафиксирована на 100 глазах 50 младенцев (68 глаз из преретинопатии с неблагоприятным типом течения и 32 глаза первично выявленных) с гестационным сроком $27,8 \pm 2,4$ недель, массой тела при рождении 1100 ± 120 грамм на $5,7 \pm 0,6$ неделе их жизни, что составило 2,7% от общего числа глаз новорожденных с высоким риском развития РН. В этих случаях зарегистрировано резкое увеличение диаметра артерий до $88,20 \pm 4,54$ мкм, диаметра вен до – $157,48 \pm 6,91$ мкм и повышение КИ артерий до $1,204 \pm 0,034$ в сочетании с крайней степенью дезорганизации сосудистой системы. При данной форме заболевания объективный мониторинг приобретает особое значение, учитывая необратимость патологического процесса и реальную опасность развития неконтролируемого роста новообразованных сосудов.

Данные цифрового анализа особенностей формирования сосудистых нарушений в заднем полюсе глазного дна и на границе с аваскулярной

сетчаткой на ранних стадиях РН указывали на их высокую информативность в определении типа течения РН на каждой стадии.

На основе полученных результатов была разработана собственная классификация активной РН, которая в отличие от Единой международной классификации (The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited, 2005) предусматривает деление каждой стадии активного периода РН на благоприятный (низкий риск прогрессирования) и неблагоприятный (высокий риск прогрессирования) типы течения в зависимости от объективных критериев прогрессирования или регресса заболевания, что является существенным фактором в выборе своевременного адекватного лечения.

Результаты диагностического мониторинга, проведенного на 1296 глазах 691 новорожденного из других районов РФ с уже поставленным диагнозом активной РН в различных стадиях заболевания: II стадия РН выявлена на 383 глазах 196 детей (из них с благоприятным типом течения 226 глаз, с неблагоприятным типом течения – 157 глаз), III стадия – на 751 глазу 414 детей (из них с благоприятным типом течения – 188 глаз, с неблагоприятным типом течения – 563 глаза), задняя агрессивная РН – на 162 глазах 81 ребенка.

Таким образом, в ходе диагностического мониторинга было выявлено 1158 глаз 613 недоношенных новорожденных при сроке гестации 25-31 неделя и массе тела при рождении 670-1630 грамм с различными стадиями РН, из них 276 глаз 1-й группы и 882 глаза 2-й группы, потребовавшие незамедлительного проведения лазерной коагуляции сетчатки.

Основную группу лазерного лечения составили 566 глаз 299 новорожденных с активной РН, на которых проводилась оптимизированная нами технология паттерновой лазерной коагуляции сетчатки (Паскаль). Из них II стадия РН с неблагоприятным типом течения процесса отмечалась на 111 глазах, III стадия также с высоким риском прогрессирования заболевания

– на 327 глазах, задняя агрессивная РН – на 128 глазах, из них стадия ранних клинических проявлений – на 86 глазах, стадия манифестации – на 42 глазах.

В контрольную группу были включены 592 глаза 314 младенцев, на которых выполнялась транспупиллярная лазерная коагуляция сетчатки по стандартной методике в режиме одиночного импульса. Из них II стадия РН с неблагоприятным типом течения процесса отмечалась на 116 глазах, III стадия также с высоким риском прогрессирования заболевания – на 342, задняя агрессивная РН – на 134 глазах, из них стадия ранних клинических проявлений – на 90 глазах, стадия манифестации – на 44.

Лазерная коагуляция сетчатки во всех случаях проводилась транспупиллярно с использованием роговичной контактной линзы «Quad Pediatric Fundus Lens» («Volk», США), под аппаратно-масочным наркозом (смесь севофлурана, закиси азота и кислорода) на наркозном аппарате «Fabius» (Dräger Medical AG&Co. KG, Германия) в условиях максимального медикаментозного мидриаза (инстилляцией 0,5% мидриацила и 2,5% ирифрина, а при необходимости субконъюнктивальная инъекция 0,1 мл 1% р-ра мезатона).

Послеоперационную эффективность лазерных вмешательств оценивали отдельно для каждой стадии и формы течения активной РН по признакам, характеризующим регресс заболевания: клиническим (уменьшение, уплощение и исчезновение демаркационного вала, регресс экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, резорбция пре- и интравитреальных геморрагий в течение 2-4 недель после лазеркоагуляции) и морфометрическим (уменьшение диаметра и извитости магистральных сосудов заднего полюса глаза (артерий, вен), диаметра периферических ретинальных сосудов, площади аваскулярной сетчатки и толщины сетчатки в макулярной области в течение 3-4 недель после лазеркоагуляции).

Паттерновая лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки осуществлялась по разработанному нами оптимизированному дифференцированному подходу, основанному на учете стадии и формы

заболевания, локализации процесса, тяжести течения и степени его сосудистой активности. В зависимости от вышеперечисленных факторов использовалась разная степень интенсивности и плотности коагуляции, а также вид и конфигурация паттернов.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что использование разработанного оптимизированного дифференцированного подхода к проведению дозированной паттерновой лазеркоагуляции аваскулярной зоны сетчатки обеспечивает регресс заболевания при неблагоприятном типе течения II стадии РН в 100% случаев (в контроле – в 100%), при неблагоприятном течении III стадии РН – в 96,4% (в контроле – в 95,03%), при задней агрессивной РН в стадии ранних клинических проявлений – в 80% (в контроле – в 75,6%), в стадии манифестации – в 61,6% случаев (в контроле – в 59,1%). При этом преимуществами паттерновой лазеркоагуляции, в сравнении со стандартной методикой, являются: значительное сокращение продолжительности вмешательства, повышение точности постановки лазерных коагулятов, обеспечение высокой дозированнойности лазерного воздействия и возможность ее выполнения за один сеанс, вне зависимости от локализации патологического процесса.

Однако, несмотря на высокую результативность лазерного лечения на 102 глазах было зафиксировано дальнейшее прогрессирование РН с развитием различных видов отслойки сетчатки (локальной тракционной, подковообразной и кратерообразной), потребовавшее незамедлительного проведения ранней витрэктомии. Из них 45 глаз после паттерновой лазерной коагуляции (12 глаз с неблагоприятным типом течения III стадии РН, 17 глаз с ранними клиническими проявлениями задней агрессивной РН, 16 глаз – в стадии манифестации задней агрессивной РН) и 57 глаз после стандартной лазеркоагуляции (17 глаз с неблагоприятным типом течения III стадии РН, 22 глаза с ранними клиническими проявлениями задней агрессивной РН, 18 глаз – в стадии манифестации задней агрессивной РН).

Показаниями к выполнению хирургического лечения являлись: усиление сосудистой активности в заднем полюсе глаза по данным цифровой морфометрии, разрастание фиброваскулярной ткани вдоль вала на 6 и более часовых меридианов с образованием витреоретинальных тракций в стекловидное тело. В данном исследовании такие неблагоприятные изменения наблюдались уже на 2-4-й неделе после лазеркоагуляции, что и определило оптимальные сроки проведения ранней витрэктомии.

Во всех случаях проводили 3-портовую витрэктомию на аппарате «Constellation» (Alcon, США) с использованием систем 25-27G.

Схема последовательного удаления витреоретинальных тракций была общей для всех форм отслойки сетчатки. Вначале удаляли тракции, идущие к задней поверхности хрусталика, затем – к цилиарному телу, периферии сетчатки, постепенно переходя к экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в первой зоне, стараясь исключить усиление тракционного момента. В ходе витрэктомии фиброваскулярную ткань полностью не удаляли вследствие высокого риска возникновения ятрогенных разрывов, увеличения распространенности тракционной отслойки сетчатки и интравитреальных геморрагий.

В зависимости от вида отслойки сетчатки техника витрэктомии имела отличительные особенности.

Ранняя витрэктомия на этапе формирования локальной тракционной отслойки сетчатки, когда еще не произошло разрастание и созревание фиброваскулярной ткани, позволяет проводить ее в среде «воздуха», обладающей существенными преимуществами: улучшение визуализации как периферии сетчатки, так и интерфейса воздух-стекловидное тело, стабилизация поверхности сетчатки при работе в непосредственной близости к базису стекловидного тела. Это дает возможность использовать предлагаемую методику как дополнительный инструмент в ходе витреоретинальной хирургии при прогрессировании РН после лазерной коагуляции у детей с локальной тракционной отслойкой сетчатки.

У детей с подковообразной и кратерообразной отслойкой сетчатки при соблюдении общей схемы устранения витреоретинальных тракций использовали бимануальную технику, которая позволяет в полном объеме и на всем протяжении удалить фиброваскулярную ткань с поверхности сетчатки и минимизировать вероятность ее повреждения.

Положительным результатом оперативного лечения считалось полное и частичное прилегание сетчатки. В итоге эффективность ранней ленссберегающей витрэктомии в глазах с локальной тракционной отслойкой сетчатки составила 100%, подковообразной отслойкой сетчатки – 93,5%, кратерообразной отслойкой сетчатки – 86,2%.

Отдаленные результаты лазерного и хирургического лечения РН прослежены на 874 глазах 459 недоношенных детей с РН (сроки гестации 25-31 неделя, масса тела при рождении 670-1630 грамм), которым за период 2009-2013 гг. была выполнена паттерновая сканирующая лазеркоагуляция сетчатки и ЛКС в режиме одиночного импульса, а в случаях ее неэффективности, выявленной на 102 глазах, ранняя витреальная хирургия. Возраст пролеченных детей на момент обследования составлял 1-4 года.

Все обследуемые глаза были разделены на 4 группы: 1-я группа – 169 глаз (19,34%) со II стадией РН, 2-я группа – 481 глаз (55,03%) с III стадией РН, 3-я группа — 147 глаз (16,82%) с задней агрессивной РН, 4-я группа — 77 глаз (8,81%) после проведения ранней витрэктомии. Контролем служили 100 глаз 50 детей того же возраста (1-4 года) без нарушения зрительных функций.

Комплексный диагностический мониторинг включал ежегодное систематическое проведение визометрии, кераторефрактометрии, биомикроскопии, прямой и непрямой офтальмоскопии, биометрии, тонометрии, В-сканирования, гониоскопии, цифровой ретиноскопии и морфометрии, ЭРГ, ОКТ. При сопутствующей неврологической патологии анализировались данные МРТ головного мозга.

Согласно результатам проведенных исследований, у детей с

неблагоприятным течением II стадии РН (1-я группа наблюдения) в отдаленном послеоперационном периоде паттерновой ЛКС в 49,11% случаев не выявлялось аномалий рефракции. Механизм развития в ряде случаев гиперметропической рефракции и астигматизма не был связан со степенью недоношенности детей, а также с РН и ЛКС, и соответствовал таковому у доношенных детей. В 5,33% случаев регистрировались миопия или миопический астигматизм. Развитие остроты зрения происходило соответственно возрасту в 91,12% случаев и также не зависело от степени недоношенности ребенка, стадии РН и лазерного вмешательства. Благоприятные анатомические результаты регистрировались на всех глазах. По данным цифровой ретиноскопии, макулярная зона была правильно сформирована в 100% случаев, в 26,63% сохранялась лишь повышенная извитость магистральных артерий, выявленная еще в активной фазе РН. Следовательно, нарушение зрительных функций у детей данной группы, скорее всего, обусловлено наличием сопутствующей патологии зрительного нерва (частичной атрофии, гипоплазии) и проводящих путей зрительного анализатора, вследствие гипоксически-ишемического и геморрагического повреждения ЦНС.

У детей с неблагоприятным течением III стадии РН (2-я группа наблюдения) в отдаленном периоде паттерновой ЛКС и лазеркоагуляции в режиме одиночного импульса в 42,83% случаев отмечено формирование миопической рефракции. Анализ результатов обследования свидетельствовал о том, что ведущая роль в развитии миопии недоношенных в этих случаях принадлежит увеличению преломляющей силы хрусталика и роговицы (рефракционный механизм), а впоследствии происходит и за счет присоединяющегося прогрессирующего увеличения ПЗО (осевой механизм). Рост ПЗО часто сочетался с обширной площадью аваскулярной зоны сетчатки. В сравнении с 1-й группой, во 2-й группе детей чаще наблюдалась сопутствующая глазная патология: косоглазие, анизометропия, астигматизм, миопия, частичная атрофия зрительного нерва, врожденная глаукома. По

данным ЭРГ, сохранность функций наружных слоев сетчатки отмечалась в 76,3% случаев, а умеренные и значительные нарушения ЭРГ выявлялись в 14,76 и 8,94% случаев, соответственно, что, в основном, определялось поражением ЦНС и вышележащих проводящих путей зрительного анализатора. При анализе цифровых изображений сетчатки во 2-й группе в 86,9% случаев регистрировался оптимальный анатомический результат. Тем не менее в 13,1% случаев макулярная зона была незначительно дистопирована, макулярные и фовеолярные рефлексы сглажены, что вызвало незначительное и умеренное снижение зрительных функций, а также развитие косоглазия.

В 3-й группе с агрессивной РН в отдаленном послеоперационном периоде паттерновой ЛКС и лазеркоагуляции в режиме одиночного импульса в 80,27% отмечено формирование миопической рефракции в сочетании с миопическим астигматизмом (13,61%), причем чаще миопическая рефракция формировалась за счет прогрессирующего роста ПЗО, хотя в ряде случаев сочеталась и с высокой преломляющей силой роговицы (46,0-48,0 D). Обращает на себя внимание тот факт, что в данной группе обследованных детей гиперметропия или соответствующая возрасту нормальная рефракция была зафиксирована лишь в 6,12% случаев, а снижение зрительных функций зачастую было обусловлено поражением проводящих путей и корковых отделов зрительного анализатора, а также аномалиями рефракции, частичной атрофией и гипоплазией зрительного нерва. Правильное формирование центральной зоны сетчатки, на наш взгляд, напрямую зависело от стадии задней агрессивной РН, в которой была выполнена паттерновая ЛКС. Так, при лазеркоагуляции сетчатки в стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН в отдаленном периоде наблюдения регистрировалась лишь повышенная извитость магистральных артерий, а макулярная зона сетчатки была правильно сформирована. В этих случаях диагностировалось наличие физиологических макулярного и фовеолярного рефлексов в 53,74% случаев, в 26,53% макулярная зона была незначительно дистопирована, а

рефлекс сглажен. В то же время после ЛКС, выполненной в стадии манифестации задней агрессивной РН, обнаруживалось сужение угла между магистральными сосудами височных аркад, при этом центральная зона была дистопирована в направлении темпорального сегмента, и отсутствие рефлекса в 19,73% случаев.

В группе отдаленного периода наблюдения после ранней витрэктомии (4-я группа) миопическая рефракция зафиксирована в 75,32% случаев. Максимальная корригированная острота зрения варьировала в диапазоне 0,4-0,6 и регистрировалась в 19,48% случаев. Острота зрения менее 0,1, выявленная в 37,66%, напрямую зависела от анатомического исхода РН после операции, а также от сопутствующей неврологической патологии (как и в других исследуемых группах). Обращает на себя внимание развитие вторичной глаукомы после ленсберегающей витрэктомии в 5,19% случаев, потребовавшее хирургического лечения. В целом, учитывая прогрессирующее течение заболевания, в группе ранней витрэктомии в отдаленном периоде наблюдения отмечен достаточно высокий процент сохранения предметного зрения (62,34%), вследствие благоприятного анатомического исхода, обусловленного своевременностью проведенного хирургического лечения.

Следует отметить, что в ходе проведенных исследований выявлена реальная возможность использования электроретинографических критериев в оценке отдаленных результатов ЛКС и ранней витрэктомии на глазах с различными стадиями РН. Было обнаружено, что амплитудно-временные параметры компонентов ЭРГ зависят не только от возраста ребенка, но и от стадии РН на момент коагуляции. В течение всего периода наблюдения отмечалось постепенное улучшение амплитудно-временных параметров ЭРГ у всех прооперированных детей, проявлявшееся в увеличении амплитуды и уменьшение латентности волн ЭРГ с увеличением возраста ребенка. При этом у детей, прооперированных на II стадии неблагоприятного течения РН к 4-му году жизни эти показатели приближались к возрастной норме. В то же

время у детей с задней агрессивной формой заболевания и в группе после ранней витрэктомии, даже к 4 годам отмечалось некоторое отставание параметров ЭРГ от возрастной нормы.

Благоприятные анатомические результаты зафиксированы в 98,5% случаев. Из остаточных изменений сетчатки сохранялась лишь повышенная извитость магистральных артерий, а в случаях стадии манифестации задней агрессивной РН – дистопия макулярной зоны, нежный преретинальный фиброз и сужение угла между магистральными сосудами височных аркад. По данным ОКТ, во всех случаях определялась сглаженность фовеа, утолщение сетчатки в макулярной зоне, локальное уплотнение внутренней пограничной мембраны, а после витрэктомии еще и остаточный преретинальный фиброз в центральной зоне сетчатки, не оказывавший на нее тракционного воздействия.

Отмеченные изменения практически не отражались на зрительных функциях и существенно не влияли на их формирование. Низкие функциональные результаты в отдаленные сроки наблюдения были диагностированы в 28% случаев. В первую очередь, они были обусловлены наличием сопутствующей неврологической патологии, включающей исходное органическое поражение ЦНС, энцефалопатию, поражение зрительных центров и проводящих путей, гипоплазию и атрофию зрительного нерва.

Совокупность полученных результатов определила создание современной концепции оказания высокотехнологичной медицинской офтальмологической помощи детям с различными стадиями и течением активной РН.

С нашей точки зрения, ее основу должна составлять организация поэтапного проведения раннего выявления, диагностического мониторинга и своевременного лечения детей с РН на базе специализированного офтальмологического центра. Наличие в нем специальных подразделений,

оснащенных новейшей аппаратурой и высококвалифицированными кадрами, владеющими полным спектром диагностических и лечебных методик для недоношенных детей с РН, позволит проводить комплексную диагностику заболевания, определять тактику лазерного и хирургического лечения РН, осуществлять анестезиологическое обеспечение и послеоперационное долечивание, создавать оптимальные условия для подготовки высококвалифицированных кадров и разработки новых технологий диагностики и лечения активных стадий заболевания, осуществлять динамическое наблюдение детей с РН в отдаленном послеоперационном периоде с проведением необходимых коррекционных и реабилитационных мероприятий. Кроме того, лишь в специализированном медицинском учреждении возможно соблюдение единых подходов к срокам и критериям активного скрининга, стандартизации методик диагностического осмотра, а также сроков и технологий лазерного и хирургического лечения РН, необходимых для медицинской и социальной реабилитации детей с РН.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная система раннего активного скрининга и цифрового диагностического мониторинга позволяет с высокой точностью систематизировать морфометрические и клинические критерии течения процесса и обеспечивает своевременное выявление РН на ранних стадиях развития заболевания.

2. Разработанная на базе математического моделирования компьютерная программа «ROP-MORPHOMETRY» позволяет с высокой информативностью проводить количественную оценку состояния сетчатки и ретинальных сосудов при различном течении РН, выполнять индивидуальный расчет совокупности объективных количественных показателей площади сетчатки, а также диаметра сосудов и их извитости.

3. Прогностическая модель исхода течения РН позволяет с высокой степенью достоверности и информативности, основываясь на данных цифрового мониторинга, оценить вероятность самопроизвольного регресса заболевания, а в сочетании с анализом общей клинической картины определить возможный риск дальнейшего развития РН для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

4. Клинико-морфометрическая классификация активных стадий РН, учитывающая морфометрические данные состояния ретинальных сосудов и сетчатки, предусматривает выделение в каждой стадии активного периода РН благоприятного и неблагоприятного типов течения, что определяет дифференцированный подход к ведению детей с данной патологией.

5. Впервые разработанная и апробированная технология паттерновой лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки при различных стадиях РН, заключающаяся в проведении дозированной паттерновой лазеркоагуляции, оптимизированной в зависимости от типа течения, локализации и степени сосудистой активности РН, позволяет добиться регресса заболевания в 100% случаев на II стадии с неблагоприятным типом течения РН и в 96,4% – на III

стадии с неблагоприятным типом течения заболевания. Своевременное (в сроки не позднее 5-6 недель жизни ребенка) и адекватное по объему и локализации проведение транспуппилярной паттерновой лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки при задней агрессивной ретинопатии недоношенных обеспечивает достижение устойчивого регресса заболевания в 80% случаев на стадии ранних клинических проявлений и в 61,6% случаев на стадии манифестации, предотвращая развитие тракционной отслойки сетчатки и обеспечивая сохранение зрительных функций у недоношенных младенцев.

6. Оптимизировать нами технология ранней витрэктомии в зависимости от сроков развития и формы отслойки сетчатки обеспечивает результативность лечения локальной тракционной отслойки сетчатки в 100% случаев, подковообразной отслойки сетчатки – в 93,5%, кратерообразной отслойки сетчатки – в 86,2%.

7. Показаниями к проведению лазерной паттерновой коагуляции аваскулярной сетчатки являются: II и III стадии с неблагоприятным типом течения при классической РН, задняя агрессивная РН в стадиях ранних клинических проявлений и манифестации. Показаниями к проведению ранней витрэктомии следует считать усиление сосудистой активности в заднем полюсе глаза по данным цифровой морфометрии, разрастание фиброваскулярной ткани вдоль вала на 6 и более часовых меридианов с образованием витреоретинальных тракций в стекловидное тело.

8. Раннее выявление и своевременное проведение лазерного и хирургического лечения РН по разработанным технологиям обеспечивает во всех случаях в отдаленном периоде наблюдения до 4 лет достижение благоприятного анатомического исхода заболевания с высокими функциональными результатами в 72% случаев.

9. Разработанная организационная система оказания высокотехнологичной межрегиональной офтальмологической помощи недоношенным детям с активными стадиями РН, основанная на этапности оказания медицинской помощи, обеспечивающей преемственность между

перинатальными центрами и специализированным офтальмологическим учреждением, с соблюдением единых подходов к срокам, критериям и стандартизации раннего активного скрининга, методикам цифрового диагностического мониторинга и математического моделирования течения процесса, а также технологиям лазерного и хирургического лечения позволяет достичь регресса заболевания в 98,5% случаев, сохранить зрение и создать условия для развития нормального рефрактогенеза у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асташева И.Б. Диагностика и прогнозирование активной и рубцовой ретинопатии недоношенных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
2. Асташева И.Б., Аксенова И.И., Ежова Н.Ю. Показания и методы лазеркоагуляции при ретинопатии недоношенных // Съезд офтальмологов России, 8-й: Сб. тез. – М., 2005. – С. 324.
3. Асташева И.Б., Аксенова И.И., Кузнецова Ю.Д. и др. Определение показаний к оперативному вмешательству при различных формах ретинопатии недоношенных // Рос. педиатр. офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 28-30.
4. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Аксенова И.И. Лазеркоагуляция в лечении различных форм ретинопатии недоношенных // Вестн. Офтальмологии. – 2005. – № 2. – С. 31-34.
5. Баранов А.В., Трояновский Р.Л. Хирургическое лечение поздних стадий ретинопатии недоношенных – последний шанс видеть. Сообщение 1. Анализ анатомических результатов // Вестн. офтальмологии. – 2012. – № 4. – С. 12-18.
6. Баранов А.В., Трояновский Р.Л. Хирургическое лечение поздних стадий ретинопатии недоношенных – последний шанс видеть. Сообщение 2. Анализ функциональных результатов // Вестн. офтальмологии. – 2012. – № 4. – С. 19-25.
7. Бойко Э.В. Обоснование и эффективность применения инфракрасных (0,81-2,09 мкм) лазеров в хирургическом лечении тяжелой патологии заднего отрезка глаза (Экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – С-Пб., 2001.
8. Бойко Э.В. Организация специализированной офтальмологической помощи с применением витреоретинальной хирургии при лечении боевой открытой травмы глаза. // Военно-мед. журн. – 2006. – Т. 327. – № 10. – С. 16-21.

9. Бойчук И.М., Кацан С.В., Стоянова Е.С. и др. Рефракция и косоглазие у детей с ретинопатией недоношенных в сравнении с доношенными младенцами // Ретинопатия недоношенных: Научно-практ. конф. с междунар. участием: Сб. тр. – М., 2013. – С. 78-180.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
11. Дубинина Е.Е., Софронова Л.Н., Ефимова Л.Н. Супероксиддисмутаза и каталаза крови у недоношенных детей при ретинопатии недоношенных // Международные медицинские обзоры. – 1994. – Т. 2. – № 3. – С. 198-193.
12. Еричев В.П. Цифровые технологии в дистанционном обучении в офтальмологии. – М.: Апрель, 2012.
13. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В. и др. Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой и регрессивной ретинопатией недоношенных // Клин. офтальмология. – 2009. – № 10. – С. 3-6.
14. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Мамакаева И.Р. Особенности рефрактогенеза у детей с ретинопатией недоношенных в первые годы жизни // Рос. педиатр. офтальмология. – 2011. – № 1. – С. 12-15.
15. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Хватова А.В. и др. Факторы, влияющие на эффективность профилактической коагуляции сетчатки при активной ретинопатии недоношенных // Рос. педиатр. офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 25-27.
16. Катаргина Л.А., Рябцев Д.И., Коголева Л.В. Клинико-функциональные варианты 3 и 4 степеней регрессивной ретинопатии недоношенных // Ретинопатия недоношенных: Научно-практ. конф. с междунар. участием: Сб. тр. – М., 2013. – С. 184-188.
17. Катаргина Л.А., Слепова А.С., Скрипец П.П. Гуморальный иммунный ответ на S-антиген сетчатки у недоношенных детей и его роль в развитии и течении ретинопатии недоношенных // Вестн. офтальмологии. – 2003. – № 1. – С. 20-22.

18. Коголева Л.В. Активная ретинопатия недоношенных, клинические особенности и исходы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
19. Коротких С.А., Степанова Е.А., Кулакова М.В. Злокачественная ретинопатия недоношенных: особенности перинатального анамнеза, клиники, эффективность лазерного лечения // Рос. педиатр. офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 13-14.
20. Кулакова М.В. Лазеркоагуляция сетчатки в лечении ретинопатии недоношенных с различными вариантами течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2007.
21. Лозовская Л.С., Охотникова И.М., Парамей О.В. и др. Значение врожденной смешанной вирусной инфекции в патогенезе ретинопатии недоношенных // Вестн. офтальмологии. – 2001. – № 4. – С. 15-18.
22. Мамакаева И.Р. Особенности рефрактогенеза у детей с ретинопатией недоношенных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
23. Мошетова Л.К., Мосин И.М., Мишустин В.В. и др. Церебральные зрительные поражения у детей с ретинопатия недоношенных // Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных: Материалы симпозиума. – М., 2000. – С. 108-111.
24. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности течения и результаты лечения ретинопатии недоношенных первой зоны // Вестн. офтальмологии. – 2013. – № 3. – С. 24-27.
25. Николаева Г.В. Профилактика развития ретинопатии у недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
26. Парамей О.В., Сидоренко Е.И., Горбунов А.В., Одошашвили Е.Д. Комбинированное поражение структур глаза и головного мозга у детей с ретинопатией недоношенных // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 34-35.
27. Парамей О.В., Захарченко А.В., Валявская М.Е. Восьмилетний опыт криолечения активной ретинопатии недоношенных: тактика ведения больных и результаты // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 2. – С. 34-38.

28. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
29. Ревта А.М., Ревта Н.В., Абросимова И.В. Трансклеральная лазеротерапия: итоги уходящей методики // Ретинопатия недоношенных: Научно-практ. конф. с международным участием: Сб. тр. – М., 2013. – С. 114-117.
30. Рудницкая Я.Л., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Влияние ранней контактной коррекции аметропий на анатомо-функциональное развитие макулы у детей с ретинопатией недоношенных // Ретинопатия недоношенных: Научно-практ. конф. с международным участием: Сб. тр. – М., 2013. – С. 208-212.
31. Сайдашева Э.И. Факторы риска, прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика ретинопатия недоношенных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998.
32. Сайдашева Э.И., Азнабаев М.Т., Ахмадеева Э.Н. Ретинопатия недоношенных детей // Здоровоохранение Башкортостана: Сб. тез. – Уфа, 2000. – С. 180.
33. Сайдашева Э.И., Бабенко О.Д. Основные причины формирования инвалидности по зрению у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге // Вестн. Рос. военно-мед. академии. – 2010. – Т. 29. – № 1. – С. 163-166.
34. Сдобникова С.В., Кочеткова Е.А., Гаврилова Б.А. Выявление основных факторов риска возникновения экстраретинальной неоваскуляризации при РН // Современные проблемы детской офтальмологии: Юбилейн. науч. конф.: Материалы. – С-Пб., 2005. – С. 173-174.
35. Сидоренко Е.И., Аксенова И.И. Рефракция глаз у детей с ретинопатией недоношенных // Актуальные проблемы аметропий у детей: Сб. науч. статей. – М., 1996. – С. 13-14.
36. Сидоренко Е.И., Хаценко И.Е., Асташева И.Б. и др. Электрофизиологические методы исследования в обследовании

- недоношенных детей и диагностике РН // Вестн. офтальмологии. – 2002. – № 1. – С. 35-38.
37. Сомов Е.Е., Воронцова Т.Н., Рудник А.Ю. Органические изменения макулярной области сетчатки у детей в начальные стадии рубцового периода РН // Современные проблемы детской офтальмологии: Юбилейн. научн. конф., посв. 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии: Материалы. – С-Пб., 2005. – С. 178.
38. Степнов М.Н. Статистические методы обработки результатов механических испытаний: Справочник. – М.: Машиностроение, 1985. – 232 с.
39. Таболин В.А., Шабалов Н.П. Справочник неонатолога. – Л.: Медицина, 1984. – 256 с.
40. Терещенко А.В. Системный подход в организации оказания офтальмологической помощи недоношенным детям // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2012. – № 14. – С. 205-208.
41. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С. и др. Диагностика, мониторинг, лечение и оценка эффективности транспупиллярной аргонной лазеркоагуляции сетчатки при 3 пороговой стадии и задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2006. – № 11. – С. 283-287.
42. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С. и др. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных, основанная на клинических и морфометрических критериях // Офтальмология. – 2012. – № 2. – С. 29-32.
43. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С. и др. Компьютерный анализ сетчатки и ретинальных сосудов при ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. – 2009. – № 5. – С. 48-51.
44. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С. и др. Ретинопатия недоношенных: патогенез, классификация, лечение задней агрессивной ретинопатии недоношенных (обзор литературы) // Рефракционная

- хирургия и офтальмология. – 2010. – Т. 10. – № 2. – С. 8-16.
45. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С. и др. Технология цифрового анализа сетчатки и ретинальных сосудов при ретинопатии недоношенных // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2009. – Т. 9. – № 4. – С. 12-17.
46. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных / Под. ред. Х.П. Тахчиди. – Калуга, 2008. – 84 с.
47. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Электроретинография в диагностике ранних стадий ретинопатии недоношенных // Современные проблемы детской офтальмологии: Юбилейн. науч. конф., посв. 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии: Материалы. – С-Пб., 2005. – С. 181-182.
48. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенко М.С. Ранняя диагностика, мониторинг и лечение ретинопатии недоношенных. – М., 2011. – 76 с.
49. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Анализ состояния сосудов сетчатки в прогнозировании течения ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. – 2006. – № 3. – С. 37-40.
50. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных: особенности прогнозирования и развития, варианты течения // Офтальмохирургия. – 2008. – № 2. – С. 36-39.
51. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Межрегиональная офтальмологическая служба по раннему выявлению, лечению и диспансерному наблюдению детей с ретинопатией недоношенных // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2008. – № 12. – С. 130-133.
52. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Организация и значение межрегиональной службы по оказанию офтальмологической помощи недоношенным детям в Центральном регионе России // Вопросы

- практ. педиатрии. – 2008. – Т. 3. – № 5. – С. 52.
53. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Организация офтальмологической помощи недоношенным детям Калужским филиалом ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» в Центральном регионе России // Рос. детская офтальмология. – 2012. – № 1-2. – С. 6-9.
54. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. – 2008. – № 1. – С. 32-34.
55. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Система оказания офтальмологической помощи недоношенным детям с ретинопатией недоношенных в Центральном регионе России // Офтальмология. – 2012. Т. 9. – № 4. – С. 4-7.
56. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Тяжелые формы активной ретинопатии недоношенных. Диагностика, мониторинг, лечение и оценка эффективности прямой транспупиллярной аргоновой лазеркоагуляции сетчатки // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – Т. 7. – № 2. – С. 12-18.
57. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Этапы оказания комплексной офтальмологической помощи недоношенным детям с ретинопатией недоношенных // Офтальмохирургия. – 2013. – № 1. – С. 27-30.
58. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Алгоритм комплексного подхода к оказанию офтальмологической помощи недоношенным детям с ретинопатией недоношенных // Практик. медицина. – 2012. – Т. 59. – № 4. – С. 42-44.
59. Терещенкова М.С. Тактика лазерного лечения ранних проявлений задней агрессивной ретинопатии недоношенных с использованием транспупиллярной контактной лазерной коагуляции сетчатки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.

60. Трифаненкова И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2008.
61. Фомина Н.В. Анализ заболеваемости и исходов активной фазы ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 750 г) // Рос. педиатр. офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 10-12.
62. Фомина Н.В. Применение комбинированного лазерного воздействия при лечении ретинопатии у недоношенных детей // Съезд офтальмологов России, 8-й: Сб. тез. – М., 2005. – С. 338.
63. Фомина Н.В. Ранняя диагностика и лечение активной фазы ретинопатии у недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – С-Пб., 1999.
64. Фомина Н.В., Сайдашева Э.И. О лазерном лечении активной фазы ретинопатии у недоношенных детей в Санкт–Петербурге // Современные проблемы детской офтальмологии: Юбилейн. науч. конф., посв. 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии: Материалы. – С-Пб., 2005. – С. 183-184.
65. Хватова А.В., Катаргина Л.А., Дементьева Г.М. и др. Эффективность выявления и профилактического лечения ретинопатии недоношенных // Вестн. офтальмологии. – 2000. – № 5. – С. 34-37.
66. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
67. Яковлев А.А., Хватова А.В., Мосин И.М. и др. Электрофизиологические методы исследования в диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва у детей раннего возраста: Пос. для врачей. – М., 1997. – С. 10-11.
68. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. – М., 1998. – 398 с.
69. Ahmad S., Wallace D.K., Freedman S.F. et al. Computer-assisted assessment of plus disease in retinopathy of prematurity using video indirect ophthalmoscopy images // Retina. – 2008. – Vol. 28. – No. 10. – P. 1458-1462.
70. Akerblom H., Larsson E., Eriksson U. et al. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children // Br. J.

- Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95. – No. 6. – P. 799-803.
71. Allegaert K., Van de Velde M., Debeer A. et al. Cryotherapy versus laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity: impact on early postoperative clinical recovery // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. – 2006. – Vol. 300. – P. 7-10.
72. Alme A.M., Mulhern M.L., Hejkal T.W. et al. Outcome of retinopathy of prematurity patients following adoption of revised indications for treatment // BMC Ophthalmol. – 2008. – Vol. 8. – P. 23.
73. American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. 809-810.
74. Autrata R., Holousova M., Rehurek J. Cryotherapy and photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity // Cesk. Slov. Oftalmol. – 2002. – Vol. 58. – No. 1. – P. 30-35.
75. Autrata R., Senkova K., Holousova M. et al. Combined treatment with laser photocoagulation and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity // Eur. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 18. – No. 1. – P. 112-117.
76. Axer-Siegel R., Maharshak I., Snir M. et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes // Retina. – 2008. – Vol. 28. – No. 6. – P. 839-846.
77. Axer-Siegel R., Snir M. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity // Retina. – 2003. – Vol. 23. – No. 1. – P. 126-7.
78. Axer-Siegel R., Snir M., Cotlear D. et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84. – No. 12. – P. 1383-1386.
79. Axer-Siegel R., Snir M., Ron Y. et al. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity // Retina. – 2011. – Vol. 31. – No. 7. – P. 1239-1247.

80. Azad R.V., Pasumala L., Kumar H. et al. Prospective randomized evaluation of diode-laser and cryotherapy in prethreshold retinopathy of prematurity // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 32. – No. 3. – P. 251-254.
81. Azuma N. Treatments for severe type of retinopathy of prematurity // *J. Jpn. – Pediatr. Soc.* – 2006. – Vol. 110. – No. 12. – P. 1616-1623.
82. Azuma N., Ishikawa K., Hama Y. et al. Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142. – No. 4. – P. 636-643.
83. Azuma N., Ito M., Yokoi T. et al. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131. – No. 10. – P. 1309-1313.
84. Bacer P.C. Myopia in adults with retinopathy of prematurity // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. – No. 6. – P. 1090-1094.
85. Bagdoniene R., Sirtautiene R. Aggressive treatment – against aggressive disease // *Acta Medica Lituanica.* – 2006. – Vol. 12. – No. 3. – P. 188-193.
86. Baker P.S., Tasman W. Optical coherence tomography imaging of the fovea in retinopathy of prematurity // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* – 2010. – Vol. 41. – No. 2. – P. 201-206.
87. Banach M.J., Ferrone P.J., Trese M.T. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 2000. – Vol. 107. – No. 2. – P. 324-327.
88. Barry G.P., Tauber K., Emmanuel G. et al. The effectiveness of policy changes designed to increase the attendance rate for outpatient retinopathy of prematurity (ROP) screening examinations // *J. AAPOS.* – 2013. – Vol. 17. – No. 3. – P. 296-300.
89. Benner J.D., Morse L.S., Hay A. et al. A comparison of argon and diode photocoagulation combined with supplemental oxygen for the treatment of retinopathy of prematurity // *Retina.* – 1993. – Vol. 13. – No. 3. – P. 222-229.
90. Ben-Sira I., Nissenkorn I., Grunwald E. Treatment of acute retrolental fibroplasias by criopexy // *Br. J. Ophthalmol.* – 1980. – Vol. 64. – No. 4. – P.

- 758-761.
91. Bhende P., Gopal L., Sharma T. et al. Functional and anatomical outcomes after primary lens-sparing pars plana vitrectomy for Stage 4 retinopathy of prematurity // *Ind. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 57. – No. 4. – P. 267-271.
 92. Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain // *Clin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 40. – No. 2. – P. 261-270.
 93. Binenbaum G., Ying G., Quinn G. The CHOP Postnatal Weight Gain, Birth Weight, and Gestational Age Retinopathy of Prematurity Risk Model // *Arch. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – No. 12. – P. 1560-1565.
 94. Birch E.E., Birch D.G., Petrig B. et al. Retinal and cortical Function of very low birthweight infants at 36 and 57 weeks postconception // *Clin. Vision Res.* – 1990. – Vol. 5. – P. 363-373.
 95. Blumenkranz M., Yellachich D., Andersen D. et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation // *Retina.* – 2006. – Vol. 26. – P. 370-376.
 96. Bonamy A.K., Holmström G., Stephansson O. Preterm birth and later retinal detachment: a population-based cohort study of more than 3 million children and young adults // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120. – No. 11. – P. 2278-2285.
 97. Bradford J.D., Treze M.T. Management of advanced ROP in the older patient // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98. – P. 1105-1108.
 98. Brennan R., Gnanaraj L., Cottrell D. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease // *Eye.* – 2003. – Vol. 17. – P. 183-188.
 99. Brobeck V.H. Retrolental fibroplasias // *Am. J. Ophthalmol.* – 1947. – Vol. 30. – No. 12. – P. 1581.
 100. Cabrera M.T., Freedman S.F., Kiely A.E. et al. Combining ROP tool measurements of vascular tortuosity and width to quantify plus disease in retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 2011. – Vol. 15. – No. 1. – P. 40-44.
 101. Capowski J.J., Kylstra J.A., Freedman S.F. A numeric index based on spatial

frequency for the tortuosity of retinal vessels and its application to plas disease in retinopathy of prematurity // *Retina*. – 1995. – Vol. 15. – P. 490-500.

102. Carvounis P.E., Poll J., Weikert M.P. et al. Refractive outcomes of lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – No. 7. – P. 843-846.
103. Chan-Kai B.T., Lauer A.K. Transconjunctival, sutureless 25-gauge lens sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity-related retinal detachments // *Retina*. – 2009. – Vol. 29. – No. 6. – P. 854-859.
104. Cherry T.A., Lambert S.R., Capone A.J. Electroretinographic findings in stage 5 retinopathy of prematurity after retinal reattachment // *Retina*. – 1995. – Vol. 15. – No. 1. – P. 21-24.
105. Chiang M., Keenan J., Starren J. et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 322-327.
106. Chiang M.F., Gelman R., Williams S.L. et al. Plus disease in retinopathy of prematurity: development of composite images by quantification of expert opinion // *Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – No. 9. – P. 4064-4070.
107. Chiang M.F., Gelman R., Yunling E. et al. Image analysis for retinopathy of prematurity diagnosis // *J. AAPOS*. – 2009. – Vol. 13. – No. 5. – P. 438-445.
108. Choi J., Kim J.H., Kim S.J. et al. Long-term results of lens-sparing vitrectomy for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity // *Kor. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 25. – No. 5. – P. 305-310.
109. Choi J., Kim J.H., Kim S.J. et al. Long-term results of lens-sparing vitrectomy for progressive posterior-type stage 4A retinopathy of prematurity // *Kor. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 26. – No. 4. – P. 277-284.
110. Choovuthayakorn J., Ubonrat K. Intravitreal bevacizumab injection in advanced retinopathy of prematurity // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2012. – Vol. 95. – No. 4. – P. 70-75.
111. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The

- International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited // *Int. Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – No. 7. – P. 991-999.
112. Connolly B.P., McNamara J.A., Regillo C.D. et al. Visual outcomes after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106. – No. 9. – P. 1734-1737.
113. Connolly B.P., McNamara J.A., Sharma S. et al. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105. – No. 9. – P. 1628-1631.
114. Connolly B.P., Ng E.Y., McNamara J.A. et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109. – No. 5. – P. 936-941.
115. Cryo-ROP Multicenter Study Group. 15 year outcomes following threshold retinopathy of prematurity. Final results from the multicenter trial of cryotherapy // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 311-318.
116. Dawson W.W., Trick G.L., Litzkow C.A. Improved electrode for clinical electroretinography // *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* – 1979. – Vol. 18. – P. 988-991.
117. DeJonge M., Khuntia A., Maisels M. et al. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks // *J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 135. – P. 102-104.
118. DeJonge M.H., Ferrone P.J., Trese M.T. Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity: short-term structural outcome // *Arch. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118. – No. 3. – P. 365-367.
119. Demir R., Kayisli U.A., Seval Y. et al. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25. – No. 6. – P. 560-572.
120. Dobson V., Quinn G.E., Summers C.G. et al. Cryotherapy for Retinopathy of

- Prematurity Cooperative Group Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residual of retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – No. 2. – P. 199-202.
121. Du E., Martinez-Perenz E., Flynn J.T. et al. Plus disease in retinopathy of prematurity: Pilot study of computer-based and expert diagnosis // *J. AAPOS.* – 2007. – Vol. 11. – No. 6. – P. 532-540.
122. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116. – P. 15-23.
123. El Rayes E.N., Vinekar A., Capone A. Jr. Three-year anatomic and visual outcomes after vitrectomy for stage 4B retinopathy of prematurity // *Retina.* – 2008. – Vol. 28. – No. 4. – P. 568-572.
124. Ells A., Holmes J., Astle W. et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 2113-2117.
125. Ells A.L., Gole GA., Lloyd Hildebrand P. et al. Posterior to the ridge laser treatment for severe stage 3 retinopathy of prematurity // *Eye (Lond).* – 2013. – Vol. 27. – No. 4. – P. 525-530.
126. Eustis H.S., Mungan N.K., Ginsberg H.G. Combined use of cryotherapy and diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 2003. – Vol. 7. – No. 2. – P. 121-125.
127. Fallaha N., Lynn M.J., Aaberg T.M. Jr. et al. Clinical outcome of confluent laser photocoagulation for retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 2002. – Vol. 6. – No. 2. – P. 81-85.
128. Flavahan P.W., Lavy T.E., Wykes W. Intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case report // *Scott. Med. J.* – 2013. – Vol. 58. – No. 3. – P. 130-132.
129. Fledelius H. Retinopathy of prematurity in Denmark. Epidemiological

- consideration and scining limits // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 6. – No. 2. – P. 183-186.
130. Fledelius H.C., Scherfig E. Cryotherapy of retinal prematurity in Denmark 1992-1996 // *Acta Ophthalmol. Suppl.* – 1993. – Vol. 210. – P. 68-71.
131. Fledelius H.C., Scherfig E., de la Cour M.D. Therapy-requiring retinopathy of prematurity in Denmark. A comparison of cryotherapy and laser therapy // *Ugeskr Laeger.* – 2004. – Vol. 166. – No. 48. – P. 4360-4362.
132. Fleming T.N., Runge P.E., Charles S.T. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity // *Am. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 114. – No. 5. – P. 589-592.
133. Flynn J.T. Impact of the cryotherapy for retinopathy of prematurity randomized clinical trial // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – No. 9. – P. 1275-1276.
134. Foroozan R., Connolly B.P., Tasman W.S. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108.- No. 9. – P. 1644-1646.
135. Fuchino Y., Hayachi H., Kono T. et al. Long-term follow-up of visual acuity in eyes with stage 5 retinopathy of prematurity after closed vitrectomy // *Amer. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 120. – P. 308-316.
136. Fulton A.B., Hansen R.M. Photoreceptor function in infants and children with history of mild retinopathy of prematurity // *J. Opt. Soc. Am.* – 1996. – Vol. 13. – P. 566-571.
137. Fulton A.B., Hansen R.M. The rod sensitivity of dark adapted human infants // *Curr. Eye Res.* – 1992. – Vol. 11. – P. 1193-1198.
138. Gallagher K., Moseley M., Tandon A. et al. Asymmetric location of retinopathy of prematurity in the nasal and temporal retina // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 1563-1568.
139. Gonzales C., Boshra J., Schwartz S. 25-gauge pars plicata vitrectomy for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity // *Retina.* – 2006. – Vol. 26. – No. 7. – P. 42-46.

140. Good W., Hardy R. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study (ETROP) // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108. – P. 1013-1014.
141. Good W.V. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2004. – Vol. 102. – P. 233-248.
142. Good W.V., Hardy R.J., Dobson V. et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – No. 6. – P. 663-671.
143. Greven C., Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 97. – P. 817-820.
144. Grose J., Harding G.F.A., Wilton A.Y. et al. The maturation of the pattern reversal VEP and flash ERG in preterm infants // *Clinical Vision Sci.* – 1989. – Vol. 4. – P. 239-246.
145. Gu X., Samuel S., El-Shabrawey M. et al. Effects of sustained hyperoxia on revascularization in experimental retinopathy of prematurity // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43. – No. 2. – P. 496-502.
146. Harder B.C., von Baltz S., Jonas J.B. et al. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 11.
147. Harrison S., McCannell C., Brill E. et al. Retinopathy of prematurity using the 120 digital fundus camera // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39. – No. 4. – P. 591.
148. Hartnett M., Maguluri S., Thompson H. et al. Comparison of retinal outcome after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stages 4 retinopathy of prematurity // *Retina*. – 2004. – Vol. 24. – P. 753-757.
149. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia // *Am. J. Ophthalmol.* – 1951. – Vol. 34. – No. 9. – P. 1249-1259.
150. Hindle N.W. Critical mass retinopathy of prematurity: what is it and what

- can you do about it? // *Doc. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 74. – No. 3. – P. 253-262.
151. Hirose T., Katsumi O., Mehta M. C. et al. Vision in stage 5 retinopathy of prematurity after retinal reattachment by open-sky vitrectomy // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 111. – P. 345-349.
152. Hittner H., Rhodes L., McPerson M. Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 1979. – Vol. 86. – P. 803-816.
153. Hitz B., de Juan E., Repka M. Scleral buckling surgery for stages 4A retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105. – P. 1827-1830.
154. Holmstrom G. Screening for ROP // *World ROP Meeting: Abstract Book.* – Vilnius, 2006. – P. 69.
155. Holz ER. Refractive outcomes of three-port lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity (An AOS Thesis) // *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* – 2009. – Vol. 107. – P. 300-310.
156. Hood D.S., Birch D.G. Assessing abnormal rod photoreceptor activity with the a-wave of the electroretinogram: application and methods // *Doc. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 253-267.
157. Hurley B.R., McNamara J.A., Fineman M.S. et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years // *Retina.* – 2006. – Vol. 26. – No. 7. – P. 16-17.
158. Imre G., Salacz G., Rado G. Cryocoagulation in retinopathy of prematurity // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1987. – Bd. 191. – No. 5. – S. 371-373.
159. International Committee for the Classification of ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102. – P. 1130-1134.
160. International Committee for the Classification of the Late Stages of ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity II. The Classification of retinal detachment // *Arch. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 105. –

P. 906-912.

161. Jain A., Blumenkranz M. S., Paulus Y. et al. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126. – No. 1. – P. 78-85.
162. Jalaly S., Essuman V., Thomas R. Clinical application of the revised indication for the treatment of retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 407-408.
163. Jandek C., Kellner U., Heimann H. et al. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP) // *Ophthalmologe.* – 2005. – Vol. 102. – No. 1. – P. 33-38.
164. Johnson K.S., Mills M.D., Karp K.A. et al. Quantitative analysis of retinal vessel diameter reduction after photocoagulation treatment for retinopathy of prematurity // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143. – No. 6. – P. 1030-1032.
165. Johnson K.S., Mills M.D., Karp K.A. et al. Semiautomated analysis of retinal vessel diameter in retinopathy of prematurity patients with and without plus disease // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143. – No. 4. – P. 723-725.
166. Johnston S.C., Wallace D.K., Freedman S.F. et al. Tortuosity of arterioles and venules in quantifying plus disease // *J. AAPOS.* – 2009. – Vol. 13. – No. 2. – P. 181-185.
167. Katsumi O., Mehta M.C., Matsui Y. et al. Development of vision in retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 109. – P. 1394-1398.
168. Katz X., Kychenthal A., Dorta P. Zone 1 retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 2000. – Vol. 4. – P. 373-376.
169. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25. – No. 2-3. – P. 114-26.
170. Kerr J.D., Scott G.I. The retinopathy of prematurity // *Arch. Dis. Child.* – 1954. – Vol. 29. – No. 148. – P. 543-50.

171. Kiely A.E., Wallace D.K., Freedman S.F. et al. Computer-assisted measurement of retinal vascular width and tortuosity in retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – No. 7. – P. 847-852.
172. Kim J., Kim S.J., Chang Y.S. et al. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone in retinopathy of prematurity // *Retina.* – 2013. – Vol. 25.
173. Kobylarz J., Kulec D., Michalik-Wójcik A. et al. Ocular outcomes in 3-year-old premature infants with retinopathy treated with cryotherapy and laser photocoagulation // *Przegl Lek.* – 2009. – Vol. 66. – No. 11. – P. 940-943.
174. 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. – Vol. 16. – No. 6. – P. 501-507.
175. Kuck H., Stärk N. Cryocoagulation of the retina in retinopathy of prematurity // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1986. – Bd. 189. – No. 6. – S. 460-462.
176. Kwon J.Y., Ghodasra D.H., Karp K.A. et al. Retinal vessel changes after laser treatment for retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 2012. – Vol. 16. – No. 4. – P. 350-353.
177. Kychenthal A., Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity // *Retina.* – 2008. – Vol. 28. – No. 3. – P. 65-68.
178. Laatikainen L., Mattila J., Kärnä J. Combined use of argon laser photocoagulation and cryotherapy in the treatment of retinopathy of prematurity // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1995. – Vol. 73. – No. 4. – P. 333-335.
179. Lakhanpal R., Sun R., Albin T. et al. Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1569-1573.
180. Lakhanpal R.R., Sun R.L., Albin T.A. et al. Visual outcomes after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4 retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – No. 5. – P. 675-679.

181. Laws F., Laws D., Clark D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study // *Br. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81. – No. 1. – P. 12-15.
182. Leaf A.A., Green C.R., Esack A. et al. Maturation of electroretinogram and visual evoked potential in preterm infants // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1995 – Vol. 37. – P. 814-826.
183. Lira R.P., Calheiros A.B., Barbosa M.M. et al. Efficacy and safety of green laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity // *C. Arq. Bras. Oftalmol.* – 2008. – Vol. 71. – No. 1. – P. 49-51.
184. Löfqvist C., Andersson E., Sigurdsson J. et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor 1 measurements in the prediction of retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – No. 12. – P. 1775-1777.
185. Lomícková H., Zabanová A., Odehnal M. et al. Cryocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity // *Cesk. Oftalmol.* – 1990. – Vol. 46. – No. 1. – P. 1-8.
186. Lutty G.A., Hasegawa T., Baba T. et al. Development of the human choriocapillaris // *Eye (Lond).* – 2010. – Vol. 24. – No. 3. – P. 408-415.
187. Machemer R. Discription and pathogenesis of late stage retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 1985. – Vol. 92. – P. 1000-1040.
188. Mactier H., Dexter J.D., Hewett J.E. et al. The electroretinogmam in preterm infants // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol. 113. – P. 607-617.
189. Mactier H., Hamilton R., Bradnam M. et al. Contact lens electroretinography in preterm infants from 32 weeks after conception: a development in current methodology // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2000. – Vol. 82. – P. 233-236.
190. Maldonado R.S., Toth C.A. Optical coherence tomography in retinopathy of prematurity: looking beyond the vessels // *Clin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 40. – No. 2. – P. 271-296.
191. McPherson F., Hittner H.M. Scleral bucling in 2 to 11 mons old premature

- infants with retinal detachment associated with acute retrolental fibroplasia // *Ophthalmology*. – 1979. – Vol. 86. – P. 819-836.
192. Mets M.B., Smith V.C., Pokorny J. et al. Postnatal retinal development as measured by the electroretinogram in preterm infants // *Documenta Ophthalmologica*. – 1995. – Vol. 90. – P. 111-127.
193. Micelli Ferrari T., Furino C., Lorusso V. et al. Three-port lens-sparing vitrectomy for aggressive posterior retinopathy of prematurity: early surgery before tractional retinal detachment appearance // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 17. – No. 5. – P. 785-789.
194. Mills M.D. Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP) // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – No. 9. – P. 1276-1281.
195. Mintz-Hittner H., Kretzer F. Postnatal retinal vascularization in former preterm infants with retinopathy of prematurity // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101. – No. 3. – P. 548-558.
196. Mintz-Hittner H.A., Prager T.C., Schweitzer F.C. et al. The pattern visual-evoked potential in former preterm infants with retinopathy of prematurity // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101. – P. 27-34.
197. Moshfeghi A., Awner S., Salam G. et al. Excellent visual outcome and reversal of dragging after lens-sparing vitrectomy for progressive tractional stages 4A retinopathy of prematurity retinal detachments // *Retina*. – 2004. – Vol. 24. – P. 615-616.
198. Moshfeghi A.A., Banach M.J., Salam G.A. et al. Lens-sparing vitrectomy for progressive tractional retinal detachments associated with stage 4A retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – No. 12. – P. 1816-1818.
199. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Preliminary results // *Arch. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106. – No. 4. – P. 471-479.
200. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural

- history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g // *Arch. Ophthalmol.* – 2002 – Vol. 120. – No. 5. – P. 595-599.
201. Ng E.Y., Connolly B.P., McNamara J.A., Regillo C.D. et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109. – No. 5. – P. 928-934.
202. Nicoara S.D., Cristian C., Irimescu I. et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: Outcomes after 7 years of treatment // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1-7.
203. Nishina S., Yokoi T., Yokoi T. et al. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – No. 12. – P. 2442-2447.
204. Noorily S., Small K., de Juan E. et al. Scleral buckling surgery for stages 4B retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol. 99. – P. 263-268.
205. Obana A., Lorenz B., Birngruber R. Transscleral and indirect ophthalmoscope diode laser retinal photocoagulation: experimental quantification of the therapeutic range for their application in the treatment of retinopathy of prematurity // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 231. – No. 7. – P. 378-383.
206. O'Keefe M., Burke J., Algawi K. et al. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79. – No. 11. – P. 1012-1014.
207. Owens W.C., Owens E.U. Retrolental fibroplasia in premature infants // *Am. J. Ophthalmol.* – 1949. – Vol. 32. – P. 18-21.
208. Palmer E. Optimal timing of examination for acute retrolental fibroplasias // *Ophthalmology.* – 1981. – Vol. 88. – P. 662-668.
209. Palmer E., Flynn J., Hardy R. et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98. – P. 1628-1638.
210. Palmer E.A., Hardy R.J., Dobson V. et al. Cryotherapy for Retinopathy of

- Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – No. 3. – P. 311-318.
211. Parvaresh MM, Modarres M, Falavarjani KG. et al. Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 2009. – Vol. 13. – No. 6. – P. 535-538.
212. Paulus Y.M., Jain A., Nomoto H. et al. Selective retinal therapy with microsecond exposure using a continuous line scanning laser // *Retina.* – 2011. – Vol. 31. – No. 2. – P. 380-388.
213. Paysse E.A., Lindsey J.L., Coats D.K. et al. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 1999. – Vol. 3. – No. 4. – P. 234-240.
214. Peralta Calvo J., Abelairas Gómez J. Diode laser photocoagulation for zone I pre-threshold retinopathy of prematurity // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2001. – Vol. 76. – No. 1. – P. 19-23.
215. Prenner J., Capone A., Trese M. Visual outcome after lens-sparing vitrectomy for stages 4A retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111. – P. 2271-2273.
216. Puchalska-Niedbał L., Modrzejewska M., Kulik U. Rapid onset anterior segment complication following diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a case report // *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne.* – 2013. – Vol. 8. – No. 1. – P. 90-93.
217. Quinn G.E., Dobson V., Davitt B.V. et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115. – No. 6. – P. 1058-1064.
218. Quinn G.E., Dobson V., Hardy R.J. et al. Visual field extent at 6 years of age in children who had high-risk prethreshold retinopathy of prematurity // *Arch. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129. – No. 2. – P. 127-132.

219. Reese A.B., Payne F. Retrolental fibroplasias // *Sightsav Rev.* – 1946. – Vol. 16. – No. 3. – P. 123-126.
220. Repka M.X., Tung B., Good W.V. et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study // *Arch. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129. – No. 9. –P. 1175-1179.
221. 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. – Vol. 123. – No. 5. – P. 621-626.
222. Robinson R., O’Keefe M. Follow up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity // *Br. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 77. – P. 44-47.
223. Salman A.G. Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy // *Saudi J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 25. – No. 2. – P. 175-179.
224. Sanghvi C., Mclauchlan R., Delgado C. Initial experience with the Pascal photocoagulator: a pilot study of 75 procedures // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92. – P. 1061-1064.
225. Sangtam T., Vinekar A., Maheshwar B. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post-laser photocoagulation anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity // *Ind. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 55. – P. 317.
226. Saunders R.A., Bluestein E.C., Sinatra R.B. The predictive value of posterior pole vessels in retinopathy of prematurity // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* – 1995. – Vol. 32. – P. 302-324.
227. Sears J.E., Sonnie C. Anatomic success of lens-sparing vitrectomy with and without scleral buckle for stage 4 retinopathy of prematurity // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143. – No. 5. – P. 810-813.
228. Seiberth V., Linderkamp O. Risk factor in retinopathy of prematurity // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 214. – P. 131-135.
229. Seiberth V., Linderkamp O., Vardarli I. et al. Diode laser coagulation of stage 3+ retinopathy of prematurity // *Ophthalmologe.* – 1996. – Bd. 93. – No. 2. –

S. 182-189.

230. Shah P., Narendran V., Tawansy K. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity // *Ind. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 55. – P. 75-76.
231. Shah P.K., Narendran V., Kalpana N. Lens-sparing pars plicata vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity // *Ind. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 58. – No. 3. – P. 255.
232. Shalev B., Farr A. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome // *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 132. – No. 1. – P. 76-80.
233. Sheth S., Lanzetta P., Veritti D. et al. Experience with the Pascal® photocoagulator: an analysis of over 1,200 laser procedures with regard to parameter refinement // *Ind. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 59. – No. 2. – P. 87-91.
234. Silverman W.A. Retinopathy of prematurity: oxygen dogma challenged // *Arch. Dis. Child.* – 1982. – Vol. 57. – No. 10. – P. 731-733.
235. Simpson J.L., Melia M., Yang M.B. et al. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119. – No. 4. – P. 873-877.
236. Singh R., Reddy D.M., Barkmeier A.J. et al. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity // *Br. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96. – No. 11. – P. 1395-1398.
237. Sirtautiene R., Bagdoniene R. Retinopathy of prematurity: is it time to change screening limits in Lithuania? // *World ROP Meeting: Abstract Book.* – Vilnius, 2006. – P. 79.
238. Smith L.E. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol. 88. – P. 237-244.
239. Soejima N., Takagi I., Takashima Y. Clinical studies on retinopathy of prematurity, severe and rapidly progressive type // *Folia Ophthalmol. Jpn.* – 1976. – Vol. 27. – P. 155-161.

240. Sommer C., Gouillard C., Brugniart C. et al. Retinopathy of prematurity screening and follow-up with RetCam 120: expertise of a team of neonatologist concerning 145 patient // *Arch. Pediatr.* – 2003. – Vol. 10. – P. 694-699.
241. Spenser R., Leffler J., Coors L. Limited laser ablation for severe retinopathy of prematurity // *World ROP Meeting: Abstract Book.* – Vilnius, 2006. – P. 98.
242. Spevak J. Retrolental fibroplasias // *J. Pediatr.* – 1948. – Vol. 33. – No. 3. – P. 370.
243. Sramek C., Leung L.S., Leng T. et al. Improving the therapeutic window of retinal photocoagulation by spatial and temporal modulation of the laser beam // *J. Biomed. Opt.* – 2011. – Vol. 16. – No. 2. – P. 028004.
244. Starzycka M., Kobylarz J., Starzycka-Bigaj E. Use of cryotherapy in retinopathy of prematurity // *Klin. Oczna.* – 1996. – Vol. 98. – No. 1. – P. 33-61.
245. Steinmetz R.L., Brooks H.L. Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity // *Retina.* – 2002. – Vol. 22. – No. 1. – P. 48-52.
246. Stone J., Chan-Ling T., Peer J. et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1996. – Vol. 37. – No. 2. – P. 290-299.
247. Suk K.K., Berrocal A.M., Murray T.G. et al. Retinal detachment despite aggressive management of aggressive posterior retinopathy of prematurity // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* – 2010. – Vol. 47. – P. 1-4.
248. Sun H.J., Choi K.S., Lee S.J. Adjunctive effect of intravitreal bevacizumab prior to lens-sparing vitrectomy in aggressive posterior retinopathy of prematurity: a case report // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 56. – No. 5. – P. 476-80.
249. Swanson K., Cocker K.D., Parker K.H. et al. Semiutomated computer analysis of vessel growth in preterm infants without and with ROP // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – P. 1474-1477.

250. Tasman W. Ten-year follow-up from the CRYO-ROP study // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – No. 8. – P. 1200-1201.
251. Terry T.L. Retrolental fibroplasias // J. Pediatr. – 1946. – Vol. 29. – No. 6. – P. 770-773.
252. Travassos A., Teixeira S., Ferreira P. et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. – 2007. – Vol. 38. – No. 3. – P. 233-237.
253. Trese M. Scleral buckling surgery for retinopathy of prematurity // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101. – P. 23-26.
254. Trese M., Droste P. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105. – P. 992-997.
255. Uauy R.D., Birch D.G., Birch E.E. et al. Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates // Pediatr. Res. – 1990. – Vol. 28. – P. 485-492.
256. Uparkar M., Sen P., Rawal A. et al. Laser photocoagulation (810 nm diode) for threshold retinopathy of prematurity: a prospective randomized pilot study of treatment to ridge and avascular retina versus avascular retina alone // Int. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 31. – No. 1. – P. 3-8.
257. Urrets-Zavalía J., Knoll E., Venturino J. et al. Laser photocoagulation through a slit-lamp for retinopathy of prematurity. Retinopathy of prematurity – is blindness preventable?: Abstract book. – Vilnius, 2006. – P. 90.
258. Urrets-Zavalía J., Urrets-Zavalía E. Slit-lamp photocoagulation with quadraspheric contact lens for the treatment of retinopathy of prematurity // Fr. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 23. – No. 4. – P. 361-363.
259. van Sorge A.J., Schalijs-Delfos N.E., Kerkhoff F.T. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria // Br. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 97. – No. 9. – P. 1143-1147.
260. Vander J., McNamara J., Tasman W. et al. Revised indication for the early treatment of retinopathy of prematurity // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol.

123. – P. 406-407.
261. Velez-Montoya R., Guerrero-Naranjo J.L., Gonzalez-Mijares C.C. et al. Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases // *Br. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94. – No. 6. – P. 720-724.
262. Villegas-Becerril E., González-Fernández R., Perula-Torres L. et al. IGF-1, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP) // *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 81. – No. 11. – P. 641-646.
263. Wallace D. K. Computer-assisted quantification of vascular tortuosity in retinopathy of prematurity // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2007. – Vol. 105. – No. 12. – P. 594-615.
264. Wallace D.K., Freedman S.F., Zhao Z. et al. Accuracy of ROptool vs individual examiners in assessing retinal vascular tortuosity // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – No. 11. – P. 1523-1530.
265. Walles D., Kylstra J., Chesnutt D. Prognostic significance of vascular dilatation and tortuosity insufficient for plus disease retinopathy of prematurity // *J. AAPOS.* – 2000. – Vol. 4. – P. 224-229.
266. Wani V.B., Sabti K.A., Kumar N. et al. Structural and functional results of indirect diode laser treatment for retinopathy of prematurity from 1999 to 2003 in Kuwait // *Clin. Ophthalmol.* – 2013. – Vo. 7. – P. 271-278.
267. Wilson M.C., Cocker K.D., Moseley M.J. et al. Computerized analysis of retinal vessel width and tortuosity in premature infants // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – No. 8. – P. 3577-3585.
268. Winkelman J.E., Horsten G.P.M. The ERG of premature and full-term born infants during their first days of life // *Ophthalmologica.* – 1962. – Vol. 143. – P. 92-101.
269. Xu Y., Zhang Q., Kang X. Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91. – No. 4. – P.

304-310.

270. Yang C.M., Chen M.S., Tsou Yau. K.I. et al. Comparison of cryotherapy and laser photocoagulation in stage III retinopathy of prematurity // J. Formos Med. Assoc. –1997. – Vol. 96. – No. 9. – P. 734-739.
271. Yang C.S., Wang A.G., Sung C.S. et al. Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years // Eye (Lond). – 2010. – Vol. 24. – No. 1. – P. 14-20.
272. Ye H., Jin C., Zhong X. et al. Pattern scan laser photocoagulator on retinopathy: an annual clinical application summary // Eye Sci. – 2011. – Vol. 26. – No. 2. – P. 70-74.
273. Yokoi T., Yokoi T., Kobayashi Y. et al. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery // Am. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 150. – No. 1. – P. 10-15.
274. Zilis J., deJuan T., Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual result of vitreous surgery // Ophthalmology. – 1990. – Vol. 97. – P. 821-826.
275. Zin A., Gole G.A. Retinopathy of prematurity-incidence today // Clin. Perinatol. – 2013. – Vol. 40. – No. 2. – P. 185-200.