

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ РЕТИНОПАТИЙ НЕДОНОШЕННЫХ

Татарчук А.В., Гребенникова И.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, e-mail: artyom\_tatarchuk@mail.ru

Ретинопатия недоношенных (РН) – вазо-пролиферативное заболевание преждевременно рожденных детей, преимущественно характеризующиеся недоразвитостью сетчатки глаза. Эпидемия РН связана с введением в неонатальную практику 100% кислорода. Это позволило повысить выживаемость недоношенных, но и привело к увеличению количества детей со слепотой из-за отслойки сетчатки. Тогда в 1940г. доктором Стюардом Клиффордом была впервые описана ретролентальная фиброплазия, позже получившая название РН [1-3]. В наше время, по данным Сидоренко Е.И., у недоношенных с массой менее 1000г ретинопатия развивается в 68-70% и в 75-90% при массе тела менее 750г [4, с. 124]. При этом, частота преждевременных родов остается в пределах 5-12% [5, с. 6].

Осложнения РН связаны с изменениями в структурно-функциональном состоянии сетчатки. Примерно 4-5 ребенок приобретает миопию высокой степени или слепоту [4 с. 124]. Наиболее часто осложнения наблюдаются после активной РН и проявляются в возрасте от 2 до 17 лет в виде периферической витреохориоретинальной дистрофии, что является одной из важнейших причин отслойки сетчатки, тракционного ретиношизиса и преретинального фиброза [6 с. 36]. У 80% детей с тяжелой РН развивалось косоглазие в первые 6 лет жизни. По данным исследования CRYO-ROP треть детей с РН нуждались в специальном обучении, и почти половина из них имела академическую успеваемость ниже школьной [2 с. 8].

Целью научного обзора является анализ современной отечественной и иностранной литературы для оценки проблемы РН в настоящее время.

Патогенез РН связан с нарушением ангиогенеза сетчатки в результате преждевременных родов. Вазуляризации сетчатки начинается на 14 неделе гестации. В этот период определяется центральная артерия сетчатки, а также начинается формирование из мезенхимальных клеток перипапиллярной сети. Далее на 16-20 неделе дифференцируется проксимальный отдел первичной капиллярной сети, сначала с формированием артериолярного, затем венулярного отделов. До 34 недели облитерируются сосуды хрусталика. К 35 неделе гестации, ретинальные сосуды достигают зубчатой линии, и поскольку диск зрительного нерва расположен медиальнее от центра сетчатки, то сна-

чала васкуляризуется назальный сегмент, а к 40 неделе темпоральный. Из этого следует, что площадь аваскуляризованных зон зависит от степени недоношенности [7 с. 400]. Известно, что формирование сосудов сетчатки регулируются следующими медиаторами: эритропоэтин, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста-1 [8].

VEGF – кислород-зависимый фактор, который продуцируется ретинальными перипапиллярными, клетками пигментного эпителия, эндотелиоцитами и ретинальными глиальными клетками (клетки Мюллера). VEGF также является фактором выживания эндотелиальных клеток *in vitro*, предотвращая эндотелиальный апоптоз. Такая активность опосредуется фосфатидилинозитол-3-киназой. Кроме того, VEGF продуцирует экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2, A1, XIAP [8]. Инсулиноподобный фактор роста-1 является кислород-независимым, в пренатальный период синтезируется плацентой, и является синергистом с VEGF, обеспечивая его максимальную стимуляцию. Его недостаток коррелирует с тяжестью РН [3].

По современным представлениям, заболевание делится на две фазы:

1. Начальной задержки васкуляризации сетчатки, происходящей на 22-23 неделе постменструального возраста.

2. Фаза пролиферации сосудов, происходящей на границе аваскулярной и васкулярной зоны сетчатки начинающаяся на 31-34 неделе постменструального развития [7 с. 400].

Первая фаза индуцируется гипероксией в результате смены внутриутробной среды, с концентрацией кислорода в среднем 22-24 мм рт.ст. [9 с. 240], на внешнюю, что делает сетчатку гипероксической. Это приводит к активации противогипероксической системы, реализуемой через механизм состоящий из пяти фактор: подавлением системы борьбы с гипоксией за счет разрушения кислород зависимого гипоксического фактора, депонирование кислорода в стекловидное тело, оксигенотерапия, недоразвитостью системы ауторегуляции кровотока сетчатки, вызывающая тяжелый спазм в ответ на действие кислорода и сопутствующей патологией [13 с. 49-50]. Таким образом, происходит: снижение выработки фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобного фактора (IGF-1) и потеря питательных веществ [3-12, 18].

Недавние исследования указывают на то, что момент перехода между 1 и 2 фазой зависит от постменструального возраста ребенка с массой тела больше 1251г. Начало заболевания наступало на 30 неделе и достигала пика на 30-36, независимо от гестационного возраста [2].

Фаза 2 начинается, когда нарастает метаболическая активность аваскуляризированной сетчатки, что приводит к экспрессии VEGF, эритропоэтина и активных форм кислорода, последний приводит к повреждению стволовых клеток. Начинается неконтролируемая и неорганизованная пролиферация сосудов обладающих повышенной проницаемостью, что является причиной геморрагии, трансудативных выпотов, приводящих к дегенеративным изменениям фоторецепторов и ганглиозных клеток сетчатки. В большинстве случаев, образовавшаяся фиброваскулярная ткань инволюционирует с незначительным повреждением сетчатки или без него. Потеря зрения из-за отслойки сетчатки происходит в тех случаях, когда фиброваскулярная ткань подвергается ретракции [3-12].

В настоящее время классификация РН, разработанная International Committee for the Classification of ROP, включает в себя:

1. Зона. Определяются три зоны локализации РН:

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 впереди 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. Термин «выемка» используется для описания вторжения поражения РН продолжительностью 1–2 часа в более заднюю зону.

2. Плюс и преплюс болезни. Плюс-болезнь определяется появлением расширения и извитости сосудов сетчатки, а преплюс-болезнь определяется аномальное расширение сосудов, извитость, недостаточная для плюсовой болезни, или и то, и другое.

3. Стадия острого заболевания (стадии 1-3). Стадия острого заболевания определяется появлением структуры в сосудисто-сосудистом соединении как стадия 1 (демаркационная линия), стадия 2 (гребень) и стадия 3 (экстраретинальная неоваскулярная пролиферация или плоская неоваскуляризация).

4. Агрессивная РН. 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.

5. Отслойка сетчатки (стадии 4 и 5).

Стадии отслойки сетчатки определяются как стадия 4: частичная 4А с прикрепленной ямкой, 4В с отслоением ямки. Полная отслойка сетчатки обозначается стадией 5: стадия 5А, при которой диск зрительного нерва виден при офтальмоскопии, предполагая открытую воронкообразную отслойку, и 5В, на котором диск зрительного нерва не виден из-за ретролентальной фиброваскулярной ткани или закрытой воронкообразной отслойки; и этап 5С включающий предыдущую подкатегорию, сопровождающуюся изменениями переднего сегмента.

6. Степень заболевания. Определяется как 12 секторов с использованием часовых обозначений.

7. Регрессия. Определение регрессии РН и ее последствий, будь то спонтанная или после лечения лазером или антивазкулярным эндотелиальным фактором роста. Регрессия может быть полной или неполной. Отмечают, что регрессия острой фазы РН начинается на 38,6 недели постменструального возраста, а 90% глаз демонстрирует инволюцию в возрасте до 44 недель постменструального возраста. В среднем, регресс длится 15 недель.

8. Реактивация. Определение и описание нomenclатуры, представляющей реактивацию РН после лечения, которая может включать новые поражения РН и сосудистые изменения [14-16].

В основе этиологии РН лежит незрелость сосудистой системы, поэтому можно выделить следующие факторы риска для формирования и усугубления течения РН:

1. Низкая масса тела, гестационный и постменструальный возраст ребенка при рождении являются главным фактором для развития РН. Чем меньше возраст ребенка при рождении, тем более глубокая недоразвитость васкуляризации сетчатки, а также тем длительней ребенок находится в неблагоприятных условиях среды, что увеличивает шанс возникновения РН. При гестационном возрасте 28 недель в 81,8%, 32 нед. – в 56%, 34 нед. – в 14% случаев [12 с. 43].

2. Использование высоких концентраций кислорода в неонатологической практике приводит к гипероксии сетчатки и к развитию первой фазы РН. Было показано, что недоношенные со сроком гестации менее 28 недель с целевым

насыщением кислорода более 88-98% нуждались в лечении РН в 4 раза чаще, чем младенцы с целевым кислородом 70-90%. При этом корреляции с выживаемостью или развитием церебрального паралича замечено не было [2 с. 4]. Колебания концентрации кислорода в первые недели рождения также способствуют развитию РН. Поэтому вопрос о концентрации кислорода с учетом гестационного и постменструального возраста ребенка, сопутствующей патологии и корреляция с развитием детского церебрального паралича, и смерти, для профилактики возникновения РН, является открытым.

3. Утрата системы мать-плод. Как отмечалось выше, IGF-1 вырабатывается в пренатальном периоде плацентой матери, и при преждевременных родах, его концентрация резко снижается. Отмечается зависимость концентрации в сыворотке крови IGF-1 у новорожденных с тяжестью РН, который, видимо, является синергистом VEGF, обеспечивая максимальную стимуляцию последнего. Недостаток IGF-1 у недоношенных приводит к недостаточной васкуляризации и возникновению фазы 1, несмотря на наличие VEGF. По мере взросления, количество IGF-1 увеличивается, что приводит к возникновению патологической васкуляризации и возникновению фазы 2 [2 с. 5].

4. Гипергликемия, инсулин и питание. В исследовании 372 младенцев рожденных до 30 недель гестации, повышение питания вызывало гипергликемию и увеличение использования инсулина. Два этих фактора увеличивали риск тяжелой с 4% до 9% и легкой форм РН, при этом не происходило прибавки в массе тела детей и не увеличивалась концентрация ИФР-1 [2 с. 5].

5. Внутриутробные и постнатальные инфекции. Инфекционные заболевания в неонатальном периоде, в особенности грибковые инфекции, являются факторами риска развития РН. Поздняя бактеремия у новорожденных с малым гестационным возрастом также связана с тяжелой формой РН. Вероятно, это связано с системным воспалением, которое синергически действует с гипероксией, чтобы опосредовать последствия влияния инфекции. Исследование 2018г показало, что значимый вклад в патогенез РН связан с воспалением на фоне эпидермального стафилококка (*Staphylococcus epidermidis*), ставшего значимым внутрибольничным патогеном. Самое тяжелое течение РН связано с постнатальными инфекциями, вызванными *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Имеются данные об увеличении риска РН у детей с ранним и поздним сепсисом. Течение РН с аденовирусным эпидемическим кератоконъюнктивитом усугублялось у детей с тяжелыми формами заболевания. В 34,7% случаев увеличивалась

экссудация в стекловидном теле, у 2 детей развивалась отслойка сетчатки, в 57,1% – кровоизлияния. Врожденный ЦМВИ и токсоплазмоз спустя 4-5 месяц у детей с РН проявлялся выраженным экссудативно-пролиферативным и гемморагическим изменением сетчатки и стекловидного тела [17 с. 244].

На основе проведенного анализа современной отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод, что в настоящее время имеется недостаточная профилактика РН на этапе внутриутробного развития и раннего постнатального введения ребенка.

#### Список литературы

1. Тейлор Д., Хойт К. Детская офтальмология / Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2007. 248 с.
2. Hellström A., Smith L.E., Dammann O. Retinopathy of prematurity // *Lancet*. 2013. Vol. 382. № 9902. P. 1445-1457.
3. Hartnett M.E. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity // *Survey of ophthalmology*. 2017. Vol. 62, № 3. P. 257-276.
4. Сидоренко Е.И. Проблемы ангиогенеза в глазу недоношенного ребёнка // *Российский медицинский журнал*. 2018. Т. 24, № 3. С. 124-128.
5. Клинические рекомендации – ретинопатия недоношенных, активная фаза. Год утверждения 2017. 32 с. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.oookob.ru/sites/default/files/kr\\_107\\_retinopatiya\\_nedonoshennyh.pdf](https://www.oookob.ru/sites/default/files/kr_107_retinopatiya_nedonoshennyh.pdf) (дата обращения: 15.12.2022).
6. Белова М.В. Патогенез, профилактика и лечение поздних витреоретинальных осложнений при ретинопатии недоношенных: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07. Москва, 2016. 24 с.
7. Попова Н.В., Гойдин А.П., Фабрикантов О.Л. Ретинопатия недоношенных // *Офтальмология*. 2021. Т. 18, № 3. С. 399-407.
8. Катаргина Л.А., Демченко Е.Н., Коголева Л.В. Особенности клинического течения активной ретинопатии недоношенных и результаты анти-VEGF терапии // *Офтальмология*. 2021. Т. 18, № 1. С. 136-142.
9. Strube Y.J., Wright K.W. Pathophysiology of retinopathy of prematurity // *Saudi J Ophthalmol*. 2022. Vol. 36. P. 239-342.
10. Hartnett M.E., Penn J.S. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity // *New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 367, № 26. P. 2515-2526.
11. Сидоренко Е.И. Офтальмопатия (ретинопатия) недоношенных – проблема на всю жизнь // *Таврический медицинско-биологический вестник*. 2015. № 1. С. 117-119.
12. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е. Скрининговые исследования ретинопатии недоношенных и ее перспективы для офтальмологии // *Российская детская офтальмология*. 2020. № 4. С. 44-49.
13. Виджияпала К.Ш., Николаева Г.В. Обзор современных патогенетических путей развития ретинопатии недоношенных // *Российская детская офтальмология*. 2022. № 1. С. 48-53.
14. Chiang M.F. et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition // *Ophthalmology*. 2021. Vol. 128, № 10. P. e51-e68.
15. Michael X.R. A Revision of the International Classification of Retinopathy of Prematurity // *Ophthalmology*. 2021. Vol. 128, № 10. P. 1381-1383.
16. Терещенко А.В., Чухраёв А.М. Современные аспекты диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных. М.: Офтальмология, 2016. 234 с.
17. Асташева И.Б., Гусева М.Р., Кан И.Г. Течение ретинопатии недоношенных на фоне внутриутробных и постнатальных инфекций // *Российский педиатрический журнал*. 2021. Т. 24, № 4. С. 244.
18. Hartnett M.E., John S.P. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity // *The New England journal of medicine*. 2012. Vol. 367, № 26. P. 2515-2526.