

Диагностика и лечение ювенильной формы наружного экссудативного ретинита Коатса

*Суценья Г. А., Марченко Л. Н., Далидович А. А.,
Скрытник О. В., Гудиевская И. Г.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Ювенильная форма наружного экссудативного ретинита Коатса представляет собой сложное для диагностики и лечения заболевание. Проблематичной остается оценка лечебных модальностей, которая связана с вариабельностью тяжести течения, низкой частотой возникновения и краткими сроками наблюдения ретинита.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 12 пациентов от 6 до 18 лет с данным заболеванием, находившихся на лечении в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ») и УЗ «4-я детская городская клиническая больница» в период с 2014 по 2019 г.

Для диагностики потребовалось применение фоторегистрации, оптической когерентной томографии с режимом ангиографии, флюоресцентной ангиографии.

Клинические проявления варьировали от локализованных сосудистых аномалий, наличия субретинальной жидкости и твердых экссудатов до обширной отслойки сетчатки с массивными экссудативными проявлениями и кровоизлияниями.

Применение аргон-лазерной фотокоагуляции и воздействия микроимпульсного лазера для абляции измененных сосудов, локальное использование препаратов против фактора роста эндотелия сосудов позволило у всех пациентов избежать развития основных осложнений заболевания: нарушений гидродинамики, выхода на вторичную неоваскулярную глаукому, субатрофии глазного яблока и его энуклеации.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, лазерная фотокоагуляция, оптическая когерентная томография, терапия против фактора роста эндотелия сосудов, ювенильная форма наружного экссудативного ретинита Коатса.

Введение. Диагностические возможности современной офтальмологии не всегда позволяют без затруднений выявить у ребенка начальные проявления ювенильной формы наружного экссудативного ретинита Коатса. Проблематичной остается оценка лечебных модальностей заболевания. Это связано с большой вариабельностью тяжести течения и низкой частотой возникновения ретинита. Большинство опубликованных работ содержит информацию о небольших группах пациентов [1]. Помимо этого, в них представлены результаты кратких сроков наблюдения. Таким образом, сложна оценка оптимальной схемы лечения ретинита Коатса, так как заболевание встречается достаточно редко и представлены немногочисленные данные по полноценному контролю заболевания. Эти обстоятельства определили направления нашей научной работы.

Цель работы — анализ диагностированных вариантов клинического течения ювенильной формы наружного экссудативного ретинита Коатса и результатов лечения заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом ювенильная форма наружно-

го экссудативного ретинита Коатса, находившихся на лечении в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ») и УЗ «4-я детская городская клиническая больница» в период с 2014 по 2019 г.

Всего за указанный период было пролечено 12 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, средний возраст составил $9,3 \pm 2,8$ года. Мальчиков было 11 человек (91,7 %), девочек — одна (8,3 %). Средний срок наблюдения составил $36,9 \pm 12,1$ месяца (диапазон: от 10 до 60 месяцев) (таблица 1).

Всем пациентам было выполнено полное офтальмологическое обследование: визометрия с определением наилучшей скорректированной остроты зрения (НКОЗ), клинический осмотр с проведением биомикроскопии переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, измерение внутриглазного давления (далее — ВГД) бесконтактным методом, ультразвуковое исследование, осмотр с фундуслинзой. Дополнительно проводились оптическая когерентная томография (ОКТ), в том числе ангио-ОКТ, фоторегистрация флюоресцентная ангиография глазного дна. При обследовании пациентов особое внимание уделяли площади распространения патологического процесса, выявлению заинтересованности макулы, наличию отслойки сетчатки (ОС). Поскольку при ретините в 10 % случаев заболевание имеет двусторонние проявления, в диагностический протокол было включено обследование здорового глаза.

Перед началом лечения проводили дифференциальную диагностику с ретинобластомой. Клинические проявления этих заболеваний у детей младшего возраста имеют схожую клиническую и офтальмологическую картину. Поэтому обязательно в комплексное обследование было включено выполнение ультразвукового исследования с функцией доплерографии патологического очага и МРТ орбиты и головного мозга в сосудистом режиме с контрастированием. Проведены консультации у онкоофтальмолога, врача-инфекциониста и специалиста генетика.

Помимо общеклинических анализов определяли наличие антител к вирусам герпеса, Эпштейн-Бара, проведены лабораторные исследования крови для исключения токсоплазмоза, токсокароза, цитомегаловирусного инфицирования. Все они были отрицательными.

Использовали классификацию ретинита Коатса *Schildsetal* [2], которая разделила заболевание на пять стадий по клиническим признакам с нарастанием тяжести процесса: стадия 1 — наличие только телеангиэктазии сетчатки; стадия 2 — телеангиэктазия и экссудация (2А — экстрафовеальная экссудация, 2В — фовеальная экссудация); стадия 3 — телеангиэктазии, экссудации и экссудативная отслойка сетчатки (ЭОС) (3А - субтотальная ЭОС; 3В — тотальная ЭОС); стадия 4 — тотальная ОС и неоваскулярная глаукома; стадия 5 — продвинутое заболевание, фтизис бульби.

Протокол лечения включал аргон-лазерную фотокоагуляцию длиной 534 нм и воздействие микроимпульсного лазера длиной волны 810 нм для абляции измененных сосудов и отграничения экссудативной отслойки сетчатки. Проводили от одного до пяти сеансов лечения, в среднем наносили 400 коагулятов на сетчатку за одну сессию с энергией воздействия, достаточной до появления лазерных ожогов 2-й степени.

Двум детям дополнительно к лазеркоагуляции проведена терапия ингибиторами ангиогенеза. Одному пациенту 17 лет интравитреально был введен трижды с интервалом в один месяц афлиберцепт (по 2 мг) (*Bayer*), мальчику 9 лет в субтеноновое пространство дважды с интервалом в 1,5 месяца инъецировали по 2,5 мг бевацизумаба (*Roche*).

Частота осмотров детей варьировала от 1,5 до 2 месяцев. По достижении стабильного состояния сетчатой оболочки интервалы между повторными обследованиями удлинялись до 4–6 месяцев. При наличии жалоб или ухудшении зрения осмотры проводили по потребности.

Статистическая обработка данных выполнена в операционной системе *Windows 7* с использованием прикладных программ *Microsoft Excel*, *Stat Soft Statistica Trial 10.0* (США). Учитывая небольшое количество пациентов в выборке, сравнительный анализ проводился с использованием методов непараметрической статистики. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом.

Результаты и их обсуждение. Клинические проявления варьировали от локализованных сосудистых аномалий, наличия субретинальной жидкости и твердых экссудатов до обширной отслойки с массивными экссудативными проявлениями и кровоизлияниями в сетчатку.

При первичном обращении острота зрения у детей колебалась от 1,0 до 0 (таблица 1). Следует отметить, что при наличии уже пониженной остроты зрения отмечается четкая тенденция к постепенному прогрессированию утраты зрительных функций вплоть до полной слепоты. У 9 детей отмечена различная степень поражения макулярной зоны (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 1 — Демографические и клинические данные пациентов с ювенильной формой ретинита Коатса

№ п/п	Возраст/лет	Пол	Площадь изменений в квадрантах	Острота зрения больного глаза при обращении/итоговая	Количество лазерных сессий	Срок наблюдения, мес.	Стадия болезни	Итоговый результат
1	7	М	3	0,2/0,4	3	27	2 В	улучшение
2	9	М	4	0,1/светопроекция	5	41	3А	стабилизация
3	11	М	4	0/0	-	46	3В	стабилизация
4	8	Д	1	0,8/0,8	1	32	2А	стабилизация
5	8	М	3	0,05/движ. руки	4	58	3А	прогрессия
6	13	М	3	0,4/0,2	3	11	2В	стабилизация
7	6	М	2	0,6/0,6	3	60	2А	стабилизация
8	8	М	3	0,2/0,1	4	37	3А	стабилизация
9	7	М	1	0,2/0,5	2	10	2А	улучшение
10	14	М	1	1,0/1,0	1	42	1	стабилизация
11	5	М	4	0,3/0,02	5	56	3А	прогрессия
12	16	М	3	0,6/0,8	3	23	2В	улучшение

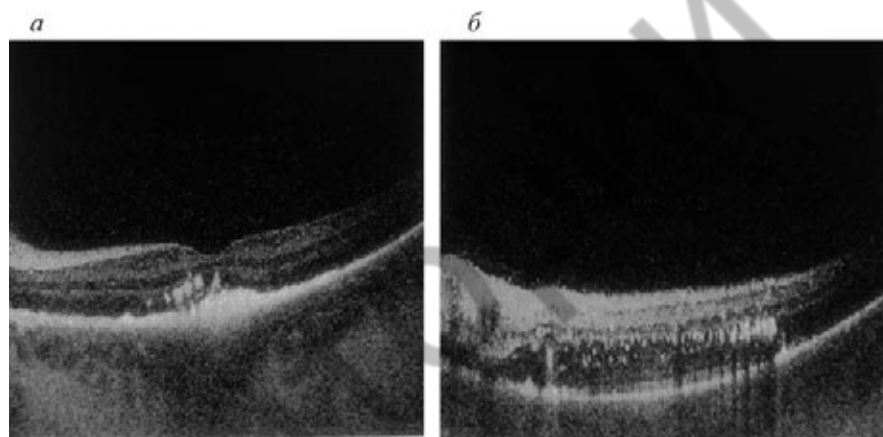


Рисунок 1 — Оптическая когерентная томография макулярной области с экссудативными изменениями: *а* — стадия заболевания 2 А; *б* — стадия заболевания 2 В

Таблица 2 — Клинические характеристики пациентов с ювенильной формой ретинита Коатса при первичном обращении и после лазерного лечения

№ п/п	Острота зрения больного глаза при обращении / итоговая	Внутриглазное давление при обращении / в период наблюдения/ после лечения (mmHg)	Состояние сетчатки при обращении	Изменения макулярной области	Состояние сетчатки итоговое
1	0,2/0,4	14/16/13	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	ТА, СТЭ
2	0,1/светопроекция	17/15/13	СОС, СТЭ, ТА, АИС,	ССЭ, СТЭ,	ССЭ, СТЭ, ТА, СОС
3	0/0	15/13/9	ТОС, ТСЭ, АИС, СИК	СТЭ	ТОС, ТСЭ, АИС, СИК
4	0,8/0,8	14/16/15	ТА, СТЭ	—	ТА, СТЭ
5	0,05/движение руки	16/19/14	СОС, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СОС, СТЭ, ТА, АИС, СИК
6	0,4/0,2	18/15/13	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС	КМО	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС

Окочание табл. 2

№ п/п	Острота зрения больного глаза при обращении / итоговая	Внутриглазное давление при обращении / в период наблюдения / после лечения (mmHg)	Состояние сетчатки при обращении	Изменения макулярной области	Состояние сетчатки итоговое
7	0,6/0,6	17/16/18	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС	—	СТЭ, ТА, АИС
8	0,2/0,1	12/14/15	СОС, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СТЭ, ТА, АИС
9	0,2/0,5	16/17/17	СТЭ, ТА, АИС, ССЭ	КМО	СТЭ, ТА, АИС
10	1,0/1,0	15/18/19	ТА, АИС	—	ТА, АИС
11	0,3/0,02	13/15/12	СОС, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СОС, СТЭ, ТА, АИС
12	0,6/0,8	15/14/18	СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СТЭ, ТА

Примечание. ССЭ — субретинальная серозная экссудация, СТЭ — субретинальные твердые экссудаты, КМО — кистозный макулярный отек, ТА — телеангиоэктазии, АИС — ангиоматозно измененные сосуды, СИК — субретинальные и интратретинальные кровоизлияния, СОС — субтотальная отслойка сетчатки, ТОС — тотальная отслойка сетчатки.

Преимущественная локализация изменений в сетчатке определялась в нижне-височном квадранте с распространением в верхневисочный квадрант (8 детей), у одного ребенка зона поражения находилась в верхней половине глазного дна на средней периферии (рисунок 2), также у одного пациента патология выявлена в нижненосовом квадранте, у одного мальчика заболевание было диагностировано во всех сегментах (рисунок 3).

У 9 из 12 детей при обследовании были выявлены отслойки сетчатки, варьировавшие по площади (от одного квадранта до тотальной) и высоте (от 0,02 до 10 мм) (рисунок 4).

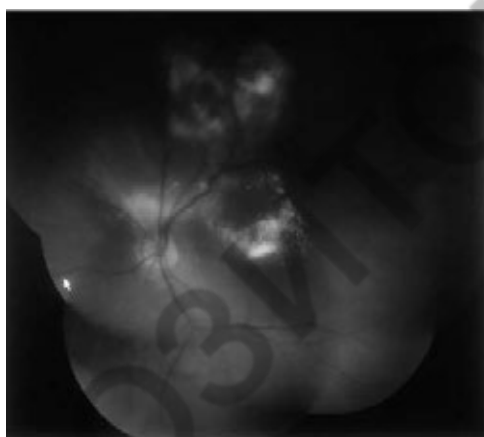


Рисунок 2 — Фотомонтаж глазного дна пациента П. со 2В стадией заболевания

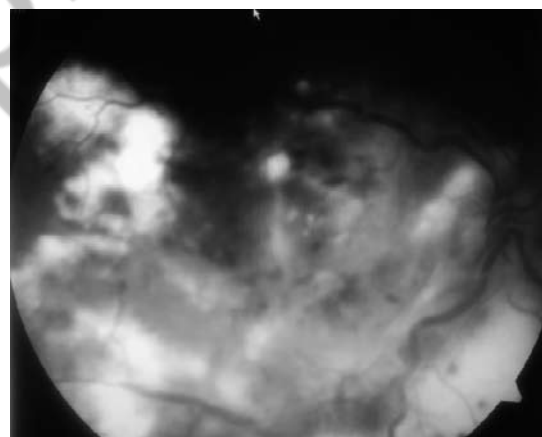


Рисунок 3 — Фотоизображение глазного дна пациента Р. с 3А стадией заболевания

Из 11 пациентов за время наблюдения двое детей выбыли из исследования по достижению ими 18 лет. К моменту перехода во взрослую поликлинику у них были стабильные зрительные функции. У двух детей период наблюдения составил менее одного года (впервые установленный диагноз).

Представляют интерес клинические данные о наличии заболевания у близнецов. В исследованную группу входили две пары близнецов 9 и 11 лет (одна пара — монозиготная, вторая — дизиготная). По половому признаку все дети были мальчиками. При обследовании каждой двойни ретинит был диагностирован только у одного из близнецов. Поскольку манифестация заболевания может варьировать по возрасту, контрольные осмотры здоровых детей продолжаются. Проводятся обследования всех детей в семьях, где у одного пациента выявлена патология. Такой подход помог заподозрить дебют ретинита Коатса у двоюродного брата ребенка с установленным диагнозом. У пациента на периферии сетчатки одного глаза были обнаружены телеангиоэктазии и единичные ангиоматозные изменения. По данным флюоресцентной ангиографии, они были расценены как начальная стадия развития заболевания. Ребенок находится под наблюдением в те-

чение пяти лет, сохраняя остроту зрения, равную 1,0, и стабильное состояние глазного дна.

Повторные сеансы лазеркоагуляции с интервалом от >6 месяцев потребовались 10 детям.

Таким образом, наблюдение за пациентами нашей серии подтверждают гетерогенность клинического течения заболевания, описанного Coats в 1908 г. До сих пор его относят к криптогенной патологии, которая встречается большей частью у мальчиков (около 75 % случаев) в первое или второе десятилетие жизни и отличается монокулярностью поражения (около 90 % случаев). В серии наших наблюдений преобладали мальчики, составляя 91,7 %. У всех пациентов заболевание было верифицировано до 14 лет. Не доказаны врожденный характер заболевания и наличие генетического дефекта.

Классические проявления ретинита Коатса включают аномалии развития сосудов сетчатки с нарушением перфузии капилляров, образование аневризм, телеангиоэктазий, наличие патологической проницаемости сосудов, внутриретиальных и субретиальных экссудаций. Гистологически заболевание характеризуется заменой капилляров широкими каналами, дилатацией, в большей степени периферических, конечных сосудов сетчатки. А. В. Reese еще в 1956 г. описал PAS-позитивную окраску основной мембраны эндотелия сосудов при ретините Коатса, что свидетельствует об утолщении субэндотелиального гомогенного полисахаридного слоя. Это приводит к атрезии и окклюзии просвета сосудов и, как следствие, к сосудистой эктазии и формированию коллатералей. Большое количество PAS-позитивного экссудата определялось также в наружных слоях сетчатки и сочеталось с ее разрушением. Он же сгруппировал наружный геморрагический ретинит Коатса и болезнь Лебера в одну группу «телеангиоэктазия». Представляют интерес предположения, что рост и деформация новообразованных сосудов и капилляров связаны с активацией фактора роста эндотелия сосудов (далее — ФРЭС) на фоне ретиальной гипоксии. Несколько исследований обнаружили повышенные уровни ФРЭС при болезни Коатса, тем самым указывая на его предполагаемую роль в патогенезе.

Анализ литературных данных свидетельствует, что интравитреальные инъекции антиФРЭС-препаратов оказывают положительный эффект при ретините Коатса [3]. Приводятся результаты их применения в качестве первичного варианта лечения. И хотя интравитреальное введение антиФРЭС лекарственных средств не может полностью вылечить болезнь, понижение концентрации сосудистого фактора роста позволяет выполнить более щадящую абляционную лазерную или криотерапию.

В большей части исследований эти инъекции использовались в дополнение к стандартной терапии (лазерной ограничительной коагуляции, гормонотерапии, адьювантной терапии), поэтому трудно установить реальное преимущество антиФРЭС-терапии как самостоятельного метода. Исследования показали, что антиФРЭС-препараты могут быть использованы у детей [4].

Нам удалось пролечить тремя загрузочными дозами афлиберцепта интравитреально только одного пациента бевацизумабом, введенным в субтеноновое пространство, также только одного пациента. Связано это с несогласием родителей на введение препаратов *off label*. В обоих случаях получен положительный клинический эффект. Однако ограниченное число случаев не позволяет сделать обобщающие выводы.

Применение антиФРЭС-препаратов при болезни Коатса у детей остается дискуссионным вопросом из-за риска формирования фиброваскулярной мембраны с последующим развитием отслойки сетчатки. Когда в связи с пролиферативной витреоретинопатией формируются тракции, витрэктомия становится единственным лечением, позволяющим контролировать болезнь. Большинство пациентов, которым проводили только витрэктомию или адьювантную терапию, не продемонстрировали улучшение остроты зрения, но авторы сообщают, что было приостановлено прогрессирование заболевания с сохранением глаза как органа.

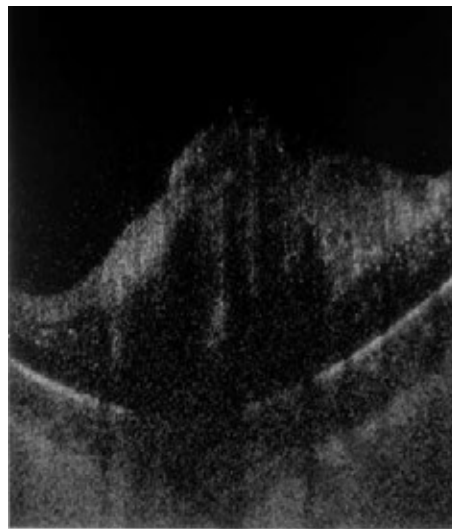


Рисунок 4 — Оптическая когерентная томография сетчатки. Локальная экссудативная отслойка сетчатки на средней периферии

Несмотря на приобретение новых знаний по этиопатогенезу ретинита Коатса и многообещающие результаты антиФРЭС-терапии, прогноз сохранения остроты зрения у этих пациентов остается неутешительным. В самой большой серии исследования 124 глаз у большинства пациентов финальная острота зрения была $<0,01$.

В настоящее время отсутствуют стандартные рекомендации по лечению ювенильной формы болезни Коатса. Основная цель различных терапевтических методов, включая лазерную фотокоагуляцию, криотерапию — ликвидировать аномальные сосуды и свести к минимуму экссудацию. Лазерная абляция устраняет как патологические сосуды, так и ишемию сетчатки. В случае массивной экссудации в сетчатке или ЭОС-лечение лазером или криотерапия часто неэффективны, поэтому методом выбора становится дренажная хирургия. Для лечения запущенных стадий болезни Коатса (стадии 3-я и 4-я) применяется дренаж субретинальной жидкости (СРЖ) и витрэктомия с использованием газа или силиконового масла [5]. Однако операция дренажа субретинального пространства имеет высокий риск осложнений, особенно у детей. Таким образом, ювенильная форма болезни Коатса в стадии >3 имеет неблагоприятный прогноз и лечение ее относится к сложной задаче в офтальмологии.

Отслойка сетчатки и неоваскулярная глаукома являются наиболее тяжелыми последствиями и основная цель лечения ретинита Коатса заключается в их предотвращении путем облитерации неоваскуляризации и гиперпроницаемых аневризматических дилатаций сосудов. По оценкам различных авторов, примерно у четверти пациентов с болезнью Коатса при экссудативной ОС развивается неоваскулярная глаукома, которая часто требует первичной энуклеации.

Таким образом, наиболее важными целями для достижения приемлемого результата терапии ювенильной формы ретинита Коатса являются диагностика ранних стадий и оперативное лечение с целью стабилизации остроты зрения, а в далеко зашедших случаях — сохранение косметически приемлемого глазного яблока. Это, в свою очередь, способствует нормальному орбитальному росту и развитию лицевого скелета и позволяет предотвратить психологические побочные эффекты, которые может вызвать энуклеация у детей.

Заключение. Из пролеченных нами 12 пациентов у 9 детей отмечался регресс телеангиоэктазий. Ни у одного ребенка не было нарушений гидродинамики, не зарегистрирован выход на вторичную неоваскулярную глаукому и развитие субатрофии глазного яблока. Не возникла необходимость в проведении энуклеации. Таким образом, проведенная терапия позволила избежать прогрессирования заболевания до 4-й и 5-й стадий.

Из изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Наблюдение за пациентами с ювенильной формой наружного экссудативного ретинита Коатса подтверждает гетерогенность клинического течения заболевания.
2. Диагностика ранних проявлений данной патологии требует использования оптической когерентной томографии, в том числе и в режиме ангио-оптической когерентной томографии.
3. Своевременно выполненная лазерная фотокоагуляция сетчатки позволяет пролонгировать период сохранения зрительных функций при заболевании.
4. Требуется дальнейшее исследование влияния локального применения препаратов против фактора роста эндотелия сосудов и дренирования субретинальной жидкости на сохранение морфологических структур сетчатки у детей с ювенильной формой наружного экссудативного ретинита Коатса.

Литература

1. Ghorbanian, S., Jaulim, A., Chatziralli, I. P. Diagnosis and treatment of Coats' disease: a review of the literature / S Ghorbanian [et al.] // J. Ophthalmologica. — 2012. — Vol. 227, № 4. — P. 175–182.
2. Shields, J. A., Shields, C. L., Honavar, S. G., Demirci, H., Cater, J. Classification and management of Coats disease / J. A. Shield [et al.] // J. Ophthalmology. — 2001. — Vol. 131, № 5. — P. 572–583.
3. Ramasubramanian, A., Shields, C. L. Bevacizumab for Coats disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction / A. Ramasubramanian, C. L. Shields // J. Ophthalmology. — 2012. — Vol. 96, № 3. — P. 356–359.
4. Kaul, S., Uparker, M., Mody, K. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents as an adjunct in the management of Coats disease in children / S. Kaul [et al.] // Indian J. Ophthalmology. — 2010. — Vol. 58, № 1. — P. 76–78.
5. Stanga, P. E., Jaberansari, H., Bindra, M. S. Transcleral drainage of subretinal fluid, anti-vascular endothelial growth factor, and wide-field imaging-guided laser in Coats exudative retinal detachment / P. E Stanga [et al.] // Retina. — 2016. — Vol. 36. — P. 156–162.

Diagnosis and treatment of juvenile coat's disease

*Sushchenia G. A., Marchenko L. N., Dalidovich A. A.,
Skrypnik O. V., Gudievskaya I. G.*

*Educational Establishment "The Belarusian State Medical University",
Minsk, Republic of Belarus*

Juvenile form of Coats' disease is an eye disorder difficult for diagnose and treatment. The assessment of therapeutic modalities remains an issue, associated with variability of the severity of disease course, low incidence, and short periods of observation. A retrospective analysis of the case histories of 12 patients from 6 to 18 years with this disease. They were treated in the Minsk regional children's clinical hospital and the 4 children's city clinical hospital from 2014 to 2019. The diagnosis required the use of photoregistration, optical coherence tomography with angiography mode, fluorescent angiography. Clinical manifestations ranged from localized vascular abnormalities, the presence of subretinal fluid and solid exudates to extensive retinal detachment with massive exudative manifestations and hemorrhages.

Keywords: retinal detachment, laser photo coagulation, optical coherent tomography, anti-vascular endothelial growth factor, juvenile form of external exudative Coat's disease.

Поступила 23.09.2019