

## ЛАЗЕР-ТЕРАПИЯ ПРИ ROP – ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА И НАШИЯТ ОПИТ

*A. Oscar, O. Mladenov, N. Veleva, P. Kemilev, G. Dimitrova*

*Клиника по очни болести, Катедра по офталмология, УМБАЛ "Александровска", МУ – София*

**Резюме. Въведение:** Ретинопатията, свързана с недоносеността (Retinopathy of Prematurity, ROP) е сериозно, застрашаващо зрението заболяване и е сред водещите причини за необратима загуба на зрение. Засяга преждевременно родени деца, най-често преди 31-32 г.с. и/или с тегло под 1500 g. Най-високият риск за развитие е времевият интервал от две седмици преди до две седмици след предполагаемия термин. Съвременното лечение включва лазерна обработка на исхемичната ретина, самостоятелно или в комбинация с интравитреална апликация на anti-VEGF медикаменти. **Материал и методи:** В настоящото проучване са включени 10 преждевременно родени деца с доказана и документирана форма на ROP, изискваща лечение. Всички деца са проследявани с провеждане на индиректна офталмоскопия, като състоянието е документирано чрез RetCam. Лечението е осъществено посредством приложение на 810 nm диоден лазер. **Резултати:** Девет от децата са родени преди 32 г.с. и са били с телесно тегло под 1500 g. Заболяването е било двустранно при 9 от децата, лекувани са 18 очи. **Обсъждане и заключение:** Активното офталмологично проследяване на всички деца, родени преди 32 г.с. и/или с тегло под 1500 g, както и всички рискови деца и съответно прилагането на ранно лазер-лечение са в основата на предотвратяване развитието на необратима загуба на зрение.

**Ключови думи:** лазер-терапия, новородени, ретинопатия

## LASER THERAPY IN ROP: A LITERATURE REVIEW AND OUR EXPERIENCE

*A. Oscar, O. Mladenov, N. Veleva, P. Kemilev, G. Dimitrova*

*University Clinic of Ophthalmology, Department of Ophthalmology, UMHAT "Alexandrovska", Medical University – Sofia*

**Abstract. Introduction:** Retinopathy of prematurity (ROP) is a serious, vision threatening disease and among the leading causes of irreversible loss of vision. It affects prematurely born children, predominantly prior to the 32nd GW or with a body weight at birth below 1500 g. The highest risk for the development of ROP includes the time period of two weeks before to two weeks after the supposed due date. **Materials and Methods:** We included 10 prematurely born children with ROP requiring therapy. All of the children were screened by indirect ophthalmoscopy and the condition was documented by RetCam imaging. The treatment was conducted by the application of 810 nm diode laser. **Results:** Nine out of the 10 children were born before 32 GW and were with a body weight at birth below 1500 g. The disease was bilateral in 9 of the children. Laser therapy was applied to all 10 children and 18 eyes. **Discussion and Conclusion:** The active ophthalmological screening of all children born before 32 GW and with a body weight at birth below 1500 g, including all new-born children at risk, and the application of early laser treatment are the basis for the prevention of the development of irreversible visual loss.

**Key words:** laser therapy, newborns, retinopathy

### ВЪВЕДЕНИЕ

Ретинопатията, свързана с недоносеността (Retinopathy of Prematurity, ROP), представлява вазопролиферативно ретинално заболяване, наблюдаващо се при недоносени или незрели деца, родени най-често преди 32 г.с.

и/или с тегло под 1500 g. Това е сериозно, застрашаващо зрението заболяване и една от водещите причини за необратима загуба на зрение [1, 5, 6]. Дължи се на нарушена васкуларизация с исхемия на ретината на недоносените деца, в резултат на което настъпва

каскада от събития, които могат да доведат до тежки увреждания, включително и тотално отлепване на ретината.

Заболяването може да протича както като леко, обратимо засягане на ретината, без сериозно нарушение на зрителните функции, така и като тежко, необратимо увреждане на ретината, водещо до пълна загуба на зрение в засегнатото око [2, 3, 4, 7, 8]. Всички недоносени деца имат повишен риск за развитие на ROP, като той е правопропорционален на степента на незрялост на плода, съответно гестационната възраст и/или теглото при раждане.

В миналото заболяването е било известно като ретролентална фиброплазия, което представлява крайната форма на засягане на окоето с тотално отлепване на ретината. Съвременната класификация включва 5 стадия, базираци се на тежестта и характеристиката на клиничната симптоматика [11]:

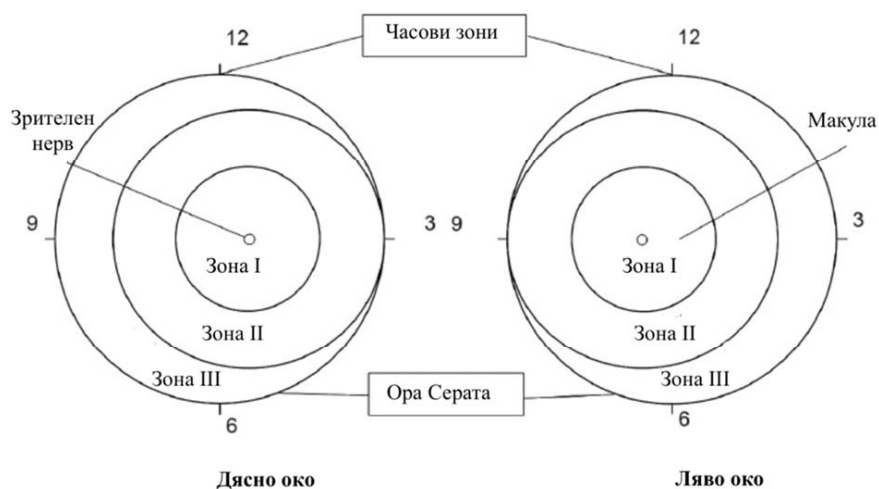
1. Наличие на демаркационна линия без елевация на ретината;
2. Наличие на вал с елевация на ретината;
3. Поява на екстраретинална фиброваскуларна пролиферация (неоваскуларизация);
4. Наличие на парциално отлепване на ретината:
  - 4а. Със съхранение на макулата;
  - 4б. С ангажиране на макулата;
5. Тотално отлепване на ретината.

Стадиите на заболяването най-често преливат от един в друг, като при високорисковите деца прогресията от един стадий в друг настъпва много бързо.

В допълнение, когато артериалните съдове в ретината са силно нагънати и дилатирани, се касае за “плюс” болест. Най-високият риск за развитие на ROP е във времевия интервал от две седмици преди до две седмици след предполагаемия термин на децата.

Кръвоснабдяването на ретината започва от задния полюс в областта на оптичния диск (папилата на зрителния нерв), като артериите започват да “пълзят” към периферията, докато достигнат до ора серата. На фиг. 1 представяме разделянето на ретините в 3 концентрични зони спрямо папилата на зрителния нерв. Зона I е с радиус приблизително два пъти разстоянието от центъра на папилата до фовеята. Зона II обхваща зона I и е с радиус от центъра на папилата до ора серата назално. Зона III включва темпоралния полумесец от края на зона II до ора серата. Васкуларизацията на III зона завършва около 4 седмици след предполагаемия термин на детето.

В първи и втори стадий поведението е изчаквателно, тъй като при по-голямата част от децата заболяването претърпява спонтанно обратно развитие. При деца с ROP 3-ти стадий се налага своевременно лечение (в рамките на до 72 часа) поради значителния риск от



Фиг. 1

прогресия на заболяването към субтотално или тотално отлепване на ретината.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В настоящото проучване са включени 10 преждевременно родени деца с доказана и документирана форма на ROP, изискваща лечение. Всички деца са проследявани с провеждане на индиректна офталмоскопия, като състоянието е документирано чрез RetCam. Лечение посредством термоаблация на исхемичната ретина с 810 nm диоден лазер е приложено на всички 10 деца, като на две от тях е третирано само по едно око.

## РЕЗУЛТАТИ

### *Гестационна възраст и телесно тегло при раждане*

Средната гестационна възраст на децата при раждане е 28 г.с., като половината от тях са родени през 27 г.с. Само едно дете в групата (10%) е родено след 32 г.с. – в 34 г.с.

Средното телесно тегло при раждане е 1071 g, като 9 от децата (90%) са родени с телесно тегло под 1500 g. Само едно дете е родено с телесно тегло 1660 g.

### *Гестационна възраст при провеждане на терапията*

Средната гестационна възраст при провеждане на терапията е 36 г.с., варираща между 34 г.с. и 40 г.с. При 9 от децата (90%) лечението е проведено до 37 г.с. и само при 1 дете около предполагаемия термин. При две от децата се наложи двуетапно провеждане на лазерната терапия поради лошата мидриаза.

### *Степен на ROP*

При 9 от децата (90%) се установи наличие на ROP III степен, като само при едно дете имаше ROP, изискваща лечение само на едното (лявото) око. При 7 от децата (70%) ретинопатията ангажираше I зона, при останалите 3 деца (30%) болестният процес засягаше II зона. При 9 от децата (90%) съдовете бяха силно нагънати и дилатирани, белег за активността на заболяването.

На табл. 1 представяме обобщените резултати от проведеното лечение на децата (n = 10; 18 очи).

### **ИЗХОД ОТ ЛЕЧЕНИЕТО**

При всички деца се установи обратно развитие на заболяването, като при едно от децата родителите се съгласиха за провеждане на ле-

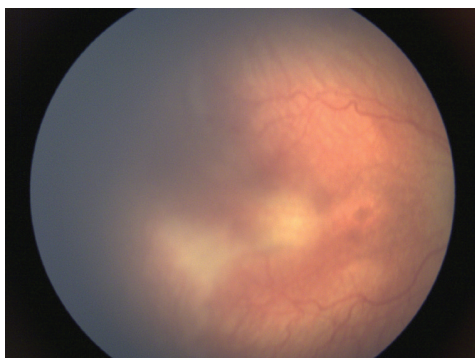
Таблица 1

Име	Тегло при раждане	Г.В.	Г.В. при провеждане на терапията	Степен на ROP	Лазер	Зона	+ болест
ТСС	1000	27	37	ROP III ст. OU	OU	II	Да
ААШ	900	28	36	ROP III ст. OU	OU	II	Да
БВР	1660	34	40	ROP III ст. OS	OS	II	Не
ДМС	750	26	34	ROP III ст. OU	OU (двукратно)	I	Да
ЕДМ	1050	29	36	ROP II ст. OU	OU	I	Да
КЕМ	990	28	37	ROP III ст. OU	OU	I	Да
МХК	900	27	34	ROP III ст. OU	OU (двукратно)	I	Да
ПКХ	1470	27	34	ROP III ст. OU	OU	I	Да
РКХ	1190	27	34	ROP III ст. OU	OU	I	Да
СНГ	800	27	39 (несъдействие на родителите)	ROP III ст. на OD; ROP IVA на OS	OU	I	Да

чение едва 14 дни след насочване на детето за лазер-терапия, поради което болестният процес в едното око (ляво) прогресира до субтотално отлепване на ретината (IVa стадий) и там не е проведена аблация на ischemичната ретина.

### Клиничен случай 1

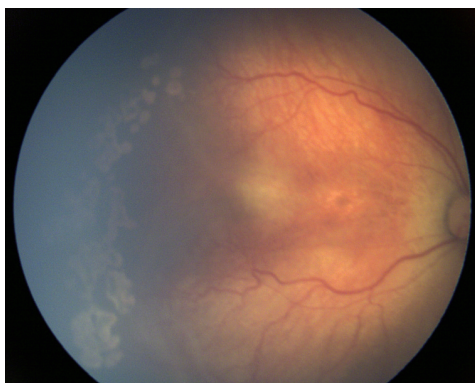
Представяме клиничен случай на дете (ДМС), родено в 26 г.с. и с тегло 750 г. Детето бе с двустранна ROP III стадий, първа зона, като съдовете бяха значително дилатирани и тортуозни (снимка 1А и 1Б). В средата на 34 г.с. бе приложена лазерна терапия на ischemичната ретина, като две седмици по-късно отчетохме значително обратно развитие на болестния процес.



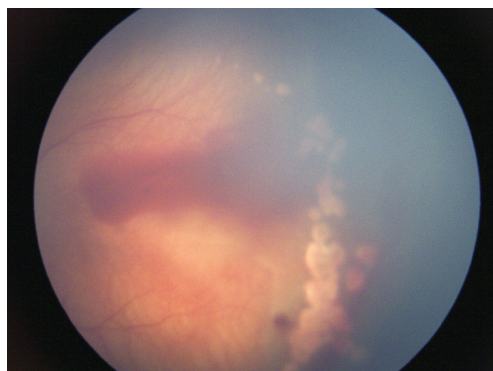
Снимка 1А (ЛО преди терапия)



Снимка 1Б (ЛО преди терапия)



Снимка 2А (ЛО след терапия)



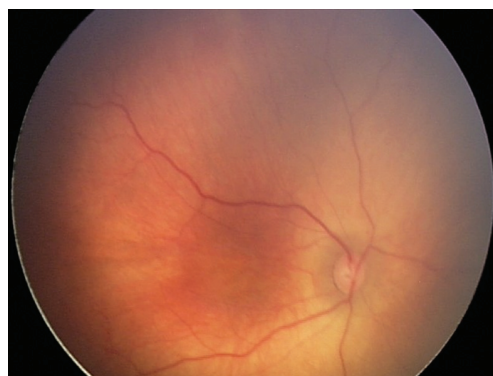
Снимка 2Б (ЛО след терапия)

### Клиничен случай 2

Представяме клиничен случай на дете (БВР), родено в 34+ г. с. и с тегло 1660 г. При прегледа установихме нормална васкуларизация на ретината на дясното око (снимка 3А) и наличие на вал, разпростиращ се от 6 до 12 часа с дилатирани и тортуозни съдове около вала и аваскуларна ретина във II и III зона (снимка 3Б). Състоянието бе определено като ROP 3-ти стадий, на границата на I и II зона на ляво око, налагащо лазерна обработка на ischemичната ретина.

След проведено лечение с диоден лазер и обработка на темпоралната аваскуларна ретина ischemичният процес бе овладян и още на 7-ия ден артериалните съдове вече не бяха толкова нагънати (сн. 3). Виждат се добре оформени, конфлуирращи фотокоагулати, с начална пигментация.

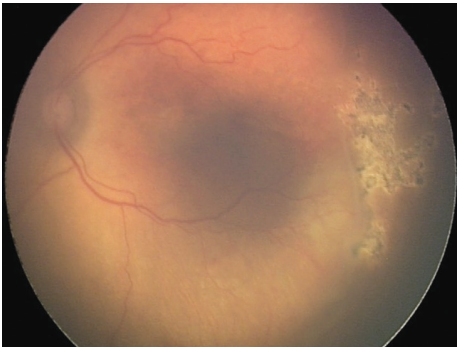
Две седмици след проведеното лечение васкуларизацията на засегнатото око се възстановява, като съдовете са с нормален ход и лумен и достигат до темпоралната ретина (сн. 4).



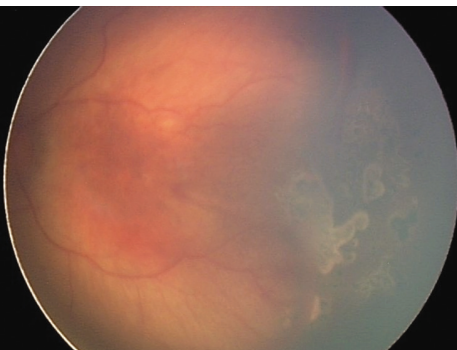
Снимка 3А (ДО)



Снимка 3Б (ЛО преди терапия)



Снимка 4 (ЛО 7 дни след терапия)



Снимка 5 (ЛО 14 дни след терапия)

### ОБСЪЖДАНЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашият клиничен опит при проследяването на преждевременно родени деца показва, че в над 80% от случаите ROP I стадий претърпява спонтанно обратно развитие [3]. Децата с ROP I стадий се проследяват на 14 дни до завършване на васкуларизацията на темпоралната ретина. ROP II стадий е свързана със значително по-висок риск за прогресия на заболяването към III стадий и в тези случаи е редно проследяването да е на 7 дни. При установяване на ROP III стадий с наличие на вал и фиброваскуларна пролиферация е необходимо в рамките на до 72 часа да се инициира лечение с лазерна фотокоагулация, тъй като рискът за прогресия към отлепване на ретината (субтотално или тотално) е много голям.

Съвременното лечение на децата с ROP включва обработка на исхемичната ретина с диоден лазер с дължина на вълната 810 nm, самостоятелно или в комбинация с интравитреалната апликация на потискащи съдовата пролиферация (anti-VEGF) медикаменти, в случаите на “плюс” болест [1, 2, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. При случаи със задноагресивна форма на ROP (силно нагънати и дилатирани съдове в I зона), но без наличие на вал с фиброваскуларна пролиферация, лазер-терапията може да бъде предшествана от интравитреално приложение на anti-VEGF медикаменти. Самостоятелната лазер-терапия крие значително по-малък риск от прогресия на заболяването в сравнение със самостоятелното приложение на anti-VEGF медикаменти, без последваща обработка на ретината с лазер [20]. В България anti-VEGF медикаментите, използвани в офталмологията, в това число и за лечение на ROP, са off-label, което значително затруднява тяхното приложение преди лазер-терапия и при спазване на определените индикации.

В миналото за лечение на децата с ROP се използваше трансконюнктивална криоаблация, като понастоящем тя вече не се прилага.

Прогресията на заболяването към субтотално и тотално отлепване на ретините е свързано с тежка, необратима загуба на зрение, дори и при провеждане на витреоретинална хирургия.

Съвременните критерии за лазер-терапия на ROP включват [9, 12]:

#### **Зона I без “плюс” болест**

Стадий 1 Проследяване

Стадий 2 Проследяване

Стадий 3 **Лечение**

#### **Зона I с “плюс” болест**

Стадий 1 **Лечение**

Стадий 2 **Лечение**

Стадий 3 **Лечение**

#### **Зона II без “плюс” болест**

Стадий 1 Проследяване

Стадий 2 Проследяване

Стадий 3 Проследяване

#### **Зона II с “плюс” болест**

Стадий 1 Проследяване

Стадий 2 **Лечение**

Стадий 3 **Лечение**

Всички деца с ROP, засягаща I зона с изразена дилатация и тортуозитет на съдовете (“плюс” болест), както и тези с 3-ти стадий, ангажиращ I зона, дори и без “плюс” болест, трябва да бъдат лекувани в рамките на 72 часа от установяването на степента на заболяването, тъй като прогресията към IV и V стадий настъпва много бързо [10, 12, 19].

Ретинопатията, свързана с недоносеността, се наблюдава основно при деца, родени преди 31-32 г.с. и/или тегло под 1500 г. Съответно и скрининговите програми препоръчват наблюдение на тези преждевременно родени деца, като тяхното проследяване трябва да продължи до 4 седмици след предполагаемия термин, когато завършва васкуларизацията на темпоралната ретина [1, 2, 4, 10]. В нашата група деца 90% са родени преди 32 г.с. и са били с телесно тегло при раждане под 1500 г. Само едно дете, с придружаващи заболявания, е родено след 32 г.с. и е било с телесно тегло над 1500 г. Много рядко в клиничната практика се наблюдават случаи на ROP при новородени след 32-33 г.с. и/или с тегло над 1600 г. За съжаление, тези деца често не се проследяват, с което диагностицирането на ROP се пропуска, а това е причина за развитие на необратима загуба на зрение.

Активното офталмологично проследяване на всички деца, родени преди 32 г.с. и/или с тегло под 1500 г, както и всички рискови деца и съответно прилагането на ранно лазер-лечение са в основата на предотвратяване развитието на необратима загуба на зрение. Усилията на всички здравни работници, ангажирани с лечението на недоносените деца, както и на институциите, трябва да бъдат насочени именно към скрининг и недопускане на прогресията на заболяването до стадий на отлепване на ретината. Лазерната терапия, самостоятелно или в комбинация с интравитреална апликация на anti-VEGF медикаменти, е основното средство за лечение на децата с ROP тип 1.

## КНИГОПИС

1. Младенов О. Ретинопатия на недоносеното. Практическа педиатрия. 2017; 9: 14-16.
2. Оскар А, Чернодринска С, Петкова И. Клиничен случай на дете с ретинопатия на недоносеността, леку-

вано с интравитреална апликация на Bevacizumab. Педиатрия. 2012; 1: 52-53.

3. Чернодринска В, Оскар А, Чернинкова С. RetCam скрининг на недоносени деца и оценка на рисковете за развитие на ретинопатия. Педиатрия. 2011; 4: 21-23.
4. Adams GW, Bunce C, Xing W et al. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. BRJ 2017; 7:3.
5. Bashinsky A. Retinopathy of Prematurity. N C Med J. Mar-Apr 2017; 78 (2): 124-128.
6. Chen Y, Li F, Deng X et al. The efficiency of 810 nm diode laser photocoagulation for type 1 retinopathy of prematurity. Chin J Ophthalmol, 2015;51(11):814-7.
7. Darlow B, Gilbert C. Retinopathy of Prematurity – A world update. Semin Perinatol, 2019 Oct;43(6):315-316.
8. DeJonge MH, Ferrone PJ, Trese MT. Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity. Short-term structural outcome. Arch Ophthalmol, 2000;118:365-367.
9. Dogra M, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity. Indian J Pediatr, 2017 Dec; 84(12):930-936.
10. Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics, 2005;116 (1): 15-23.
11. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP, An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol, 1987;105:906- 912.
12. Jalali S, Azad R, Trehan H et al. Technical aspects of laser treatment for acute retinopathy of prematurity under topical anesthesia. Indian J Ophthalmol, 2010 Nov-Dec; 58 (6): 509-515.
13. Hartnett M. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. Sure Ophthalmol, May-Jun 2017;62(3):257-276.
14. Lee JY, Chae JB, Yang SJ et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010;248:1257-1262.
15. Nicoara SD, Cristian C, Irimescu I et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: outcomes after 7 years of treatment. J Pediatr Ophthalmol Strab, 2014;51(1):39-45.
16. Ospina LH, Lyons CJ, Matsuba C et al. Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity – long-term outcome. Eye, 2005; 19:1213-1218.
17. Parvaresh MM, Modarres M, Falavarjani KG et al. Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. J AAPOS, 2009; 13:535-538.
18. Prepiakova Z, Tomcikova D, Kostolna B, Gerinec A. Confluent diode laser coagulation: the gold standard of therapy for retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strab, 2015;52(1):43-51.
19. Shan H, Ni Y, Xue K et al. Type 1 Retinopathy of Prematurity and Its Laser Treatment of Large Preterm Infants in East China. PLoS ONE, 2015;10(12):e0144313.
20. Zijjing L, Yichi Z, Yunru L et al. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). BMC Ophthalmol, 2018; 18: 19.