

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 617.735-002.4-036.11-036.1-08

Денисова Е.В., Катаргина Л.А., Кричевская Г.И., Гвоздюк Н.А., Старикова А.В.

ОСТРЫЙ РЕТИНАЛЬНЫЙ НЕКРОЗ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Изучены клинические проявления и результаты лечения острого ретинального некроза у 9 детей. Заболевание манифестировало в 8–16 лет (в среднем – 11,2) и характеризовалось тяжелым, чаще односторонним панuveитом с типичными периферическими хориоретинальными очагами, распространяющимися циркулярно и быстро прогрессирующими в отсутствие противовирусной терапии. Особенностью заболевания у детей было более агрессивное течение с тяжелым витритом и мембранообразованием в стекловидном теле и отсутствие вазоокклюзий. При серологическом исследовании маркеры активации вируса простого герпеса 2-го типа обнаружены у 8, цитомегаловируса – у 5 детей, что может косвенно свидетельствовать об этиологической роли данных возбудителей в развитии острого ретинального некроза. Комбинированная противовирусная и противовоспалительная терапия позволила достичь ремиссии заболевания, однако у 6 детей произошла отслойка сетчатки тракционно-регатогенного генеза. В результате витрэктомии с эндолазеркоагуляцией сетчатки и тампонадой витреальной полости силиконовым маслом у всех 4 прооперированных пациентов достигнуто прилегание сетчатки. Показано, что для успешного лечения острого ретинального некроза необходимы ранняя диагностика, активная комплексная терапия, профилактическая ограничивающая лазеркоагуляция периферических хориоретинальных очагов после купирования активного ретинита.

Ключевые слова: острый ретинальный некроз; дети; вирусы группы герпеса; отслойка сетчатки; витрэктомия
Для цитирования: Рос. педиатр. офтальмол. 2015; 2: 53-55.

Denisova E.V., Katargina L.A., Krichevskaya G.I., Gvozdyuk N.A., Starikova A.V.

ACUTE RETINAL NECROSIS IN THE CHILDREN: THE CLINICAL MANIFESTATIONS AND THE RESULTS OF THE TREATMENT

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russia

We investigated the clinical manifestations and the results of the treatment of acute retinal necrosis in 9 children at the age from 6 to 16 (mean 11.2) years. The clinical course of the disease was characterized by severe and often unilateral panuveitis with the typical peripheral chorioretinal lesions spreading circularly and rapidly progressing in the absence of antiviral therapy. Recularity of the disease in children was a more aggressive clinical course with severe vitriitis and membrane formation in the vitreous body and the absence of vaso-occlusion. The serological study revealed the markers of the type 2 herpes simplex virus and cytomegalovirus activation in 8 and 5 children respectively. This fact may be regarded as indirect evidence of the etiological role of this pathogens in the development of acute retinal necrosis. The combined antiviral and anti-inflammatory treatment allowed to achieve the remission of the disease; however, in 6 children developed traction-regmatogenous retinal detachment. Vitrectomy with retinal endolaser coagulation and tamponade of the vitreal cavity using the silicone oil resulted in retinal reattachment in all the four patients treated by this method. It is concluded that early diagnostics, active combined therapy and preventive laser photocoagulation of the peripheral chorioretinal lesions after active retinitis create the necessary prerequisites for the successful treatment of acute retinal necrosis.

Key words: acute retinal necrosis; children; herpes virus; retinal detachment; vitrectomy

Citation: Ros. pediatr. ophthalmol. 2015; 2: 53-55. (in Russian)

Correspondence to: Denisova Ekaterina Valer'evna, e-mail: deale_2006@inbox.ru

Received 24.10.14

Острый ретинальный некроз (ОРН) – тяжелое поражение сетчатки вирусной этиологии. Заболевание впервые было описано А. Угауама и соавт. в 1971 г. [1]. В настоящее время диагностическими критериями ОРН считают: наличие одного или более очагов некроза сетчатки на периферии, быстрое прогрессирование заболевания в отсутствие противовирусной терапии, циркулярное распространение очагов, окклюзивный васкулит с преимущественным поражением артериол, наличие выраженной воспалительной реакции в стекловидном теле и передней камере [2]. Чаще поражается один глаз [2, 3].

Этиологическая роль вирусов группы герпеса (герпес зостер, простого герпеса, цитомегаловирус, реже – Эпштейна-Барр) в развитии ОРН доказана многочисленными исследованиями, в которых была выявлена ДНК этих возбудителей в стекловидном теле и влаге передней камеры, обнаружены вирусные частицы в хориоретинальных биоптатах, выделены герпесвирусы в культуре ткани [3, 4].

Синдром ОРН наблюдается относительно редко и, как правило, возникает у взрослых людей молодого возраста, а его развитие у детей описано лишь в единичных случаях, в том числе в период новорожденности [5–7].

Вместе с тем, поздняя диагностика и отсутствие адекватного лечения ОРН в большинстве случаев приводят к развитию отслойки сетчатки и необратимому снижению зрительных функций [3, 4].

Цель работы: изучить особенности клинического течения и результаты лечения ОРН у детей.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 9 детей (5 девочек, 4 мальчика) с ОРН. Диагноз ставился на основании клинической картины заболевания в соответствии с международными диагностическими критериями синдрома ОРН [2]. Помимо комплексного офтальмологического обследования, всем пациентам проведено исследование уровней антител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) к антигенам вирусов группы герпеса

Для корреспонденции: Денисова Екатерина Валерьевна, e-mail: deale_2006@inbox.ru

са: простого герпеса (ВПГ) – IgG и IgM к поздним антигенам ВПГ 1-го и 2-го типа, IgG к ранним неструктурным антигенам ВПГ1 и ВПГ2; цитомегаловируса (ЦМВ) – IgG и IgM к поздним антигенам, IgG к предранним неструктурным антигенам; вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) – IgG к ядерному антигену (EBNA), IgG к раннему антигену (EA), IgM к капсидному антигену (VCA). Использовали тест-системы “Вектор Бест” и “Биосервис” (Россия). Результаты серологического исследования интерпретировали согласно инструкциям компаний производителей. Одному ребенку проведено исследование влаги передней камеры в полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения антигенов вирусов группы герпеса. Длительность динамического наблюдения составила от 3 до 60 мес (в среднем – $24,8 \pm 7,8$ мес).

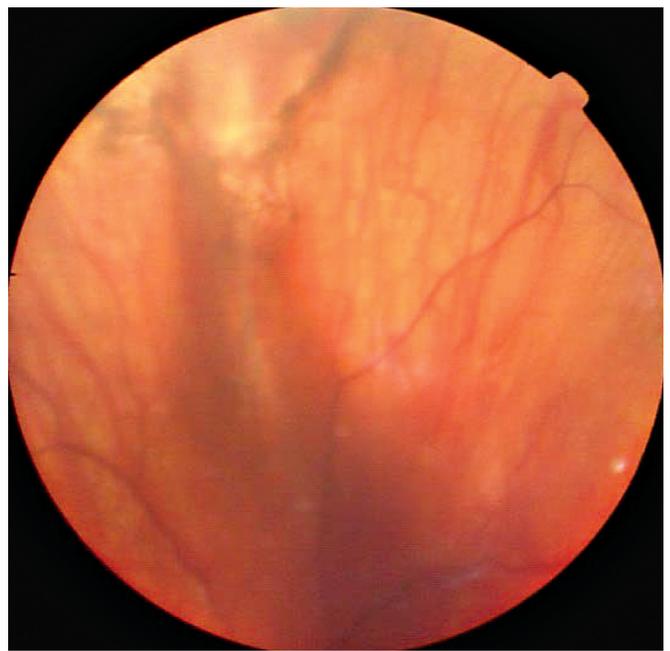
Результаты и обсуждение. Заболевание у всех детей возникло в возрасте 8–16 лет (в среднем $11,2 \pm 0,8$ года). Типичным было острое начало с жалобами на боль в глазу и при движении глаз, головную боль, «покраснение» глаза, светобоязнь, снижение остроты зрения. У 8 пациентов ОРН возник среди полного здоровья, у 1 его развитию предшествовала тяжелая ангина. У одного ребенка за 3 мес до дебюта ОРН при плановом осмотре окулиста в обоих глазах был выявлен хориоретинит в стадии ремиссии, однако этиология заболевания не была установлена, а детали глазного дна не описаны.

Во всех случаях наблюдалась картина тяжелого панuveита с выраженной «запотелостью» эндотелия роговицы, множественными сероватыми крупными, иногда сливными, преципитатами, значительной (2+/3+) клеточной реакцией в передней камере. В то же время задние синехии образовались лишь у 1 ребенка. В стекловидном теле отмечалась густая клеточная взвесь с образованием конгломератов, более интенсивная, чем в передней камере и максимально выраженная на периферии. При офтальмоскопии обращали на себя внимание нечеткость границ и расширение сосудов ДЗН, макулярный отек. Характерным было образование желтоватых хориоретинальных очагов с нечеткими границами, примыкающих к плоской части цилиарного тела и распространяющихся по окружности (при обращении в институт – в большинстве случаев на 360 градусов). Следует отметить быстрое (в течение 1 мес от начала заболевания) образование плотных тяжистых помутнений в стекловидном теле, что затрудняло визуализацию глазного дна, особенно периферических отделов.

Заболевание было односторонним у 8 пациентов, двухсторонним – у 1. Еще в одном случае через 1 мес после дебюта ОРН в парном глазу возник неврит зрительного нерва.

При серологическом исследовании инфицирование ВПГ (антитела класса IgG) выявлено у 8 пациентов, из них маркеры активации ВПГ2 (IgG к ранним неструктурным белкам) были у всех, ВПГ1 – у 3 детей. Инфицирование ЦМВ обнаружено у 7 пациентов, признаки активной инфекции (IgG к предранним неструктурным белкам) – у 5 из них. ВЭБ были инфицированы 6 детей, из них серологические маркеры активации вируса (VCA-IgM) наблюдались у 1. При сборе анамнеза установлено, что 5 детей перенесли ветряную оспу за 5–14 лет до дебюта ОРН.

Несмотря на раннее выявление увеита не была заподозрена вирусная этиология процесса по месту жительства, проводилась неспецифическая противовоспалительная терапия, а специфическое противовирусное лечение было назначено поздно (через 1–2 нед после дебюта заболевания) и только 3 (33%) пациентам. В остальных случаях диагноз вирусного некротизирующего ретинита был поставлен только в Московском НИИ глазных болезней и этиотропная терапия начата через 1,5–4 мес после манифестации заболевания. Ретроспективный анализ показал, что при лечении без противовирусных препаратов активный увеит персистировал: наблюдались экссудация в области хориоретинальных очагов и их дальнейшее распространение, сохранялись витриты, воспалительная реакция в передней камере, прогрессировало мембранообразование в стекловидном теле. Нами были проведены внутривенные инъекции ацикловира (№ 3–5) с переходом на преоральный прием валацикловира. Длительность специфической терапии составила от 1,5 до 4 мес и определялась течением заболевания – лечение прекращали



Пациентка П.О. Глазное дно. Атрофический хориоретинальный очаг на периферии сетчатки после перенесенного некротического ретинита.

только при отсутствии симптомов активного воспалительного процесса в переднем и заднем отделах глаза.

Наряду с противовирусным, все пациенты получали местное противовоспалительное лечение (инстилляций кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, парабульбарные инъекции кортикостероидов). В связи с тяжелым воспалительным процессом с выраженным витритом, резистентным к местной терапии, в 3 случаях на фоне противовирусной терапии был назначен короткий курс системных кортикостероидов. На фоне комплексной терапии купирование воспалительного процесса (с полной резорбцией экссудата и формированием атрофических или с фиброзом хориоретинальных очагов) отмечалось через 1,5–2 мес после начала лечения (см. рисунок).

В ходе дальнейшего наблюдения рецидивов ретинита отмечено не было, однако у 4 пациентов наблюдались признаки легкого переднего увеита («запотелость» эндотелия, единичные преципитаты, клетки во влаге передней камеры 0,5+/1+), которые купировались на фоне местного применения кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и офтальмоферона.

При динамическом серологическом обследовании 5 пациентов в сроки до 2 лет после дебюта заболевания установлено, что, несмотря на отсутствие симптомов активного ретинита и проведенную противовирусную терапию, лабораторные маркеры активности ВПГ1, ВПГ2 и ЦМВ сохранялись.

После купирования признаков активного ретинита и витриты отграничивающая лазеркоагуляция атрофических хориоретинальных очагов для профилактики отслойки сетчатки проведена в 3 глазах. В ходе дальнейшего наблюдения этих пациентов в сроки до 5 лет отслойки сетчатки выявлено не было.

В 6 глазах через 1,5–2 мес после дебюта заболевания наблюдалось образование разрывов истонченной сетчатки в области хориоретинальных очагов с быстрым (в течение 1–2 дней) развитием ее тотальной отслойки тракционно-регматогенного генеза. Следует отметить, что 3 пациента обратились в Московский НИИ глазных болезней с уже возникшей отслойкой сетчатки, у 3 она произошла в период лечения в институте.

При развитии отслойки сетчатки в 4 случаях была проведена витрэктомия с эндолазеркоагуляцией сетчатки и тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. При исследовании в ПЦР влаги передней камеры, взятой во время операции у одного ребенка обнаружена нуклеиновая кислота цитомегаловируса.

В результате хирургического лечения у всех пациентов достигнуто прилегание сетчатки, сохраняющееся в сроки наблюдения 3 мес – 4 года. У 2 детей (при позднем обращении в Московский НИИ глазных болезней) воронкообразная отслойка сетчатки признана неоперабельной вследствие выраженного интра- и субретинального фиброза и плотных протяженных ретиноретинальных сращений в области заднего полюса.

К концу периода наблюдения острота зрения менее 0,05 была в 4 глазах, 0,05–0,3 – в 3, 0,5–1,0 – в 3. Следует подчеркнуть, что после операции по поводу отслойки сетчатки во всех случаях сохранилось предметное зрение (0,01–0,1), а в глазах с неоперированной отслойкой отмечалось лишь светоощущение.

Наблюдение и лечение 9 детей с развитием ОРН в возрасте 8–16 лет показало сходство основных симптомов заболевания с наблюдаемым у взрослых. Особенностью ОРН с дебютом в детском возрасте явилось отсутствие явных вазо-окклюзий и быстрое формирование фиброзных помутнений в стекловидном теле, что послужило одним из факторов развития отслойки сетчатки.

Несмотря на достаточно типичную клиническую картину ОРН, важной является лабораторная диагностика, направленная на выявление вируса – возбудителя заболевания, что определяет выбор противовирусного препарата. Однако забор для анализа влаги передней камеры и/или стекловидного тела является достаточно травматичным и у детей, как правило, требует общей анестезии. Кроме того, выявить специфические антитела (ИФА) и/или нуклеиновую кислоту вируса во внутриглазных жидкостях удается не всегда. Для косвенного суждения о возможных этиологических факторах ОРН нами использовалась серодиагностика герпетической инфекции с определением маркеров активации вирусов [8]. Маркеры активации одного или нескольких изученных вирусов обнаружены у 8 (89%) из 9 обследованных детей. Из них активация ВПГ2 наблюдалась у 3 пациентов, ВПГ1, ВПГ2 и ЦМВ – у 3, ВПГ2 и ЦМВ – у 1, ВПГ2, ЦМВ и ВЭБ – у 1. Таким образом, наиболее часто была выявлена активация ВПГ2 и ЦМВ. Следует отметить, что у ряда пациентов с ОРН была обнаружена смешанная вирусная инфекция и при исследовании влаги передней камеры и стекловидного тела [3, 4]. При анализе динамики серологических показателей четкой корреляции между активностью ретинита и уровнями специфических «ранних» антител на нашем материале не выявлено, что требует дальнейшего изучения.

Современный алгоритм лечения ОРН включает противовирусную терапию, которую обычно начинают с внутривенного введения ацикловира (малотоксичного препарата, высокоактивного в отношении вируса герпеса зостер и ВПГ, наиболее распространенных возбудителей ОРН), что позволяет быстро достичь высокой концентрации препарата в тканях глаза. Затем противовирусную терапию продолжают перорально. Следует подчеркнуть важность как можно более раннего начала специфической терапии при характерных клинических симптомах ОРН, что предотвращает дальнейшее прогрессирование ретинита. Оптимальная длительность лечения не определена, однако большинство авторов рекомендуют продолжать терапию в течение не менее 1,5–2 мес. В случаях ОРН, вызванного ЦМВ, целесообразно применение препаратов, более эффективных чем ацикловир в отношении данного вируса (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир).

Установлено, что противовирусная терапия предотвращает дальнейшее прогрессирование ретинита и заболевание второго глаза, однако не влияет на активность витритита [4, 9, 10]. Для подавления вирусиндуцированных иммунопатологических реакций, играющих важную роль в деструкции тканей глаза, через 1–2 сут после начала противовирусной терапии к лечению добавляют кортикостероиды. Назначение комплексной терапии позволило купировать воспалительный процесс у всех наблюдаемых нами пациентов. Однако редкость заболевания в детском возрасте и недостаточно внимательная оценка состояния периферии сетчатки офтальмологом по месту жительства привели к поздней диагностике и началу специфической терапии ОРН у большинства де-

тей, при этом развитие отслойки сетчатки было практически неизбежным.

Ведущими причинами снижения остроты зрения при ОРН являются отслойка сетчатки тракционно-регатогенного генеза и поствоспалительная атрофия зрительного нерва. Учитывая высокий риск развития отслойки сетчатки, целесообразна профилактическая отграничивающая лазеркоагуляция по границе периферических хориоретинальных очагов сразу после купирования активного ретинита, а при формировании интенсивных фиброзных помутнений стекловидного тела – проведение витрэктомии с эндолазеркоагуляцией сетчатки для предотвращения развития ее отслойки, а также с оптической целью.

Выводы

1. Синдром ОРН в детском возрасте развивается редко и имеет сходное с наблюдаемым у взрослых, но более агрессивное течение с тяжелым витритом и мембранообразованием в стекловидном теле.

2. Для успешного лечения и сохранения зрения детям с ОРН необходима ранняя диагностика, активная противовирусная и противовоспалительная терапия, профилактика развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urayama A., Yamada N., Sasaki T. et al. Unilateral acute uveitis with retinal periarteritis and detachment. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.* 1971; 21: 607–19.
2. Holland G.N. and the Executive Committee of the American Uveitis Society: Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 117: 663–7.
3. Muthiah M.N., Michaelides M., Child C.S., Mitchell S.M. Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 1452–5.
4. Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. *Uveitis, Fundamentals of Clinical Practice. 3-rd Ed.* Mosby; 2004.
5. Kychenthal A., Coombes A., Greenwood J. et al. Bilateral acute retinal necrosis and herpes simplex virus type 2 encephalitis in a neonate. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 629–30.
6. Tan J.C.H., Byles D., Stranford M.R. et al. Acute retinal necrosis in children caused by herpes simplex virus. *Retina.* 2001; 21: 344–7.
7. Wong R.K., Khanifar A.A., Sun G. et al. Acute retinal necrosis and cystic encephalomalacia in a premature neonate. *Retinal Cases Brief Rep.* 2010; 4(2): 202–5.
8. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. и др. Реактивация персистентных герпесвирусных инфекций как фактор патогенеза эндогенных увеитов. *Вестник офтальмологии.* 2005; 2: 22–4.
9. Blumenkranz M.S., Culbertson W.W., Clarkson J.G. et al. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology.* 1986; 93: 296–300.
10. Palay D.A., Sternberg P., Davis G. et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112: 250–5.

Поступила 24.10.14

REFERENCES

1. Urayama A., Yamada N., Sasaki T. et al. Unilateral acute uveitis with retinal periarteritis and detachment. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.* 1971; 21: 607–19.
2. Holland G.N. and the Executive Committee of the American Uveitis Society: Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 117: 663–7.
3. Muthiah M.N., Michaelides M., Child C.S., Mitchell S.M. Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 1452–5.
4. Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. *Uveitis, Fundamentals of Clinical Practice. 3-rd Ed.* Mosby; 2004.
5. Kychenthal A., Coombes A., Greenwood J. et al. Bilateral acute retinal necrosis and herpes simplex virus type 2 encephalitis in a neonate. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 629–30.
6. Tan J.C.H., Byles D., Stranford M.R. et al. Acute retinal necrosis in children caused by herpes simplex virus. *Retina.* 2001; 21: 344–7.
7. Wong R.K., Khanifar A.A., Sun G. et al. Acute retinal necrosis and cystic encephalomalacia in a premature neonate. *Retinal Cases Brief Rep.* 2010; 4(2): 202–5.
8. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. et al. Reactivation of persistent herpes virus infections as a factor in the pathogenesis of endogenous uveitis. *Vestnik oftal'mologii.* 2005; 2: 22–4. (in Russian)
9. Blumenkranz M.S., Culbertson W.W., Clarkson J.G. et al. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology.* 1986; 93: 296–300.
10. Palay D.A., Sternberg P., Davis G. et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112: 250–5.