

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLMOUCI  
KATEDRA OPTIKY

# **RETINOPATIE NEDONOŠENÝCH**

Bakalářská práce

VYPRACOVAL:

Ondřej Blažek

obor 5345R008 OPTOMETRIE

studijní rok 2014/2015

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

MUDr. Juraj Šimičák

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně pod vedením MUDr. Juraje Šimičáka, za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci 3. 5. 2015

### **Poděkování**

Děkuji panu doktoru Juraji Šimičákovi za odborné vedení mé práce, věcné připomínky, dobré rady a vstřícný přístup při konzultacích a vypracování bakalářské práce.

Tato práce byla vypracována za podpory projektu IGA PřF UP v Olomouci s názvem Optometrie a její aplikace č. IGA\_PrF\_2015\_016.

# Obsah

Úvod.....	7
1 NEDONOŠENÝ NOVOROZENEC.....	8
1.1 Definice nedonošeného novorozence, aktuální situace v České republice.....	8
1.2 Komplikace spojené s předčasně narozeným dítětem.....	8
2 ANATOMIE A FYZIOLOGIE SÍTNICE.....	10
2.1 Vývoj sítnice.....	10
2.2 Sítnice – její struktura a funkce.....	10
2.3 Buňky sítnice.....	11
2.3.1 Pigmentový epitel.....	11
2.3.2 Světločivé buňky.....	12
2.3.3 Bipolární buňky.....	12
2.3.4 Asociační buňky.....	12
2.3.5 Gangliové buňky.....	13
2.3.6 Müllerovy buňky.....	13
2.4 Vývoj cévního systému sítnice.....	13
3 RETINOPATIE NEDONOŠENÝCH .....	14
3.1 Historie ROP.....	14
3.2 Průběh.....	14
3.3 Patogeneze.....	15
4 KLASIFIKACE.....	17
4.1 Rozdělení a názvosloví ROP.....	17
4.2 Lokalizace.....	17

4.3 Příznaky.....	18
4.4 Charakteristické formy ROP.....	19
4.4.1 Plus forma.....	19
4.5 Nestandardní formy ROP.....	20
4.5.1 ROP v zóně 1.....	20
4.5.2 Krvácivé formy ROP.....	21
4.5.3 Pozastavená forma ROP.....	21
4.5.4 Zpožděné formy ROP.....	21
5 SKRÍNING.....	22
6 LÉČBA.....	25
6.1 Indikace léčby.....	25
6.2 Regrese.....	26
6.3 Konzervativní terapie.....	27
6.3.1 Oxigenoterapie.....	27
6.3.2 Nižší intenzita světla.....	27
6.3.3 Podávání vitamínu E.....	27
6.3.4 Aplikace surfaktantu.....	27
6.4 Chirurgická léčba.....	27
6.4.1 Kryoterapie.....	28
6.4.2 Fotokoagulace.....	28
6.4.3 Anti-VEGF léčba.....	29
6.5 Chirurgické řešení odchlípení sítnice u ROP.....	32
6.5.1 Episklerální plombáž, cerkláž.....	32
6.5.2 Pars plana vitrektomie.....	32

7 ZRAKOVÉ FUNKCE U NEDONOŠENÝCH DĚTÍ.....	33
Závěr.....	35
Zdroje.....	36

## Úvod

Retinopatie nedonošených je vazoproliferativní onemocnění sítnice předčasně narozených dětí. V dnešní době patří retinopatie k hlavním příčinám slepoty dětí ve vyspělých zemích.

Dříve předčasně narozené děti neměly velkou šanci na přežití. S rostoucím pokrokem je možné zachránit větší počet nedonošených dětí. Tyto děti se rodí dříve, než by měly, a jejich vývoj v těle matky ještě nebyl úplně dovršen. Stejně jako nejsou dostatečně vyvinuty dýchací cesty a polykací reflex, není ani dostatečně vyvinuto krevní zásobení sítnice. Cévy dosud nedorostly do periferie, ale jejich růst se mění v patologický. U donošených dětí rostou cévy podél sítnice, a zásobují tak i vzdálenou periferii kyslíkem. U nedonošených dětí se kvůli patologickému růstovému faktoru začínají tvořit zkratky mezi arteriemi a vénami, které se zvedají a rostou směrem do sklivce. Tento stav může bez léčby vést až k trakčním odchlípení sítnice a slepotě dítěte. Proto je nutné monitorovat všechny děti s porodní hmotností pod 1 500 g a s gestačním věkem nižším než 32 týdnů.

Cílem této práce je shromáždit informace o celkových potřebách nedonošeného dítěte, o správné funkci a cévním zásobení sítnice a zároveň zhodnotit aktuální stav nedonošených dětí s ROP. V práci je nejprve poukázáno na problémy nedonošených dětí a stále rostoucí počet nedonošenců. Dále je nastíněn problém hypoxie periferie sítnice, který způsobuje ROP, a rizikové faktory, které s ní souvisí. Hlavním cílem je zhodnotit, jak toto potenciálně oslepující onemocnění léčit a kdy nasadit terapii. V práci jsou proto uvedeny tři zásadní možnosti léčby: kryoterapie, laserová fotokoagulace a anti-VEGF injekce. Další otázkou, na niž práce odpovídá, je, jaký bude stav zraku po prodělané ROP a s čím je potřeba počítat u vyšetření zraku těchto lidí. Pro zodpovězení zmíněných otázek budou v práci srovnány a vyhodnoceny jednotlivé studie.

# 1 Nedonošený novorozenec

Pro lepší porozumění retinopatii nedonošených (ROP) je nutné znát celý kontext problematiky nedonošených novorozenců. Tímto směrem je zaměřen následující text, který objasňuje základní pojmy a uvádí obecné komplikace spojené s nezralostí plodu. Vliv komplikací na průběh ROP je následně více rozebrán v kapitole 3.3 Patogeneze.

## 1.1 Definice nedonošeného novorozence, aktuální situace v České republice

Nedonošený novorozenec je definován jako dítě, které se narodí před 37. gestačním týdnem (g.t.) a přežije prvních 24 hodin. Spodní hranice se uvádí jako 24. gestační týden. Z hlediska porodní váhy hovoříme o nedonošeném dítěti přibližně od 500 g do 2 499 g. [1-2]

Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) [3] se množství dětí s porodní hmotností pod 2 499 g neustále zvyšuje. V roce 2011 se narodilo 7,6 % dětí s nízkou porodní hmotností a v roce 2012 množství nedonošených dětí stoupl na 8 % [3]. Hlavními faktory ovlivňujícími zvýšení počtu předčasných porodů jsou zvyšující se věk matek, rostoucí množství umělých oplození a vícečetná těhotenství. Dalším důležitým činitelem je neustále se zlepšující péče neonatologických oddělení, která dokážou zachránit i velmi nedonošené děti.

## 1.2 Komplikace spojené s předčasně narozeným dítětem

Hlavní příčinou komplikací je nezralost plodu. Dítě ještě není připraveno na přežití v našem světě. Kůže je velmi tenká a náchylná k porušení. Kvůli nedostatku podkožního tuku dítě špatně reaguje na nedostatek a změny tepla. K vytvoření stálé teplotní hladiny je potom zapotřebí většího množství kyslíku.

Potrava je během prvních pár dnů u velmi nedonošených dětí podávána do žíly. Následně se pro aktivaci střev podává drobné množství stravy sondou přímo do žaludku, ale pokud je již vytvořen sací reflex a nemá-li novorozenec respirační potíže, je možné začít aplikovat stravu z láhve, případně od matky.

Z hlediska dýchání je největší problém v absenci surfaktantu, tedy látky, která brání smrštění alveol po výdechu, a tak je pro dítě každý nádech náročný jako ten první nádech po porodu. Proto jsou nedonošenci umístováni do inkubátorů, kde je udržována stálá teplota a



vyšší množství kyslíku. Hladina kyslíku je stanovena dle aktuálního stavu novorozence, kdy zásadním parametrem je saturace kyslíku v krvi. Neonatologové postupně snižují procento kyslíku až na hladinu atmosférického tlaku, přičemž se snaží udržovat hladinu kyslíku na nejnižší možné hodnotě pro komplikace spojené s poškozením CNS, plic a kvůli ROP. [1, 2]



*Obr. 1. Nedonošené dítě s umělou plicní ventilací*

## 2 Anatomie a fyziologie sítnice

Znalost anatomie a fyziologie sítnice je nutným předpokladem pro správné pochopení následujících kapitol. Tato kapitola tedy představuje nezbytný úvod do problematiky sítnicových onemocnění. Je zde uveden vývoj sítnice u plodu a kvůli ROP nezbytný vývoj sítnicových cév.

### 2.1 Vývoj sítnice

Počátek vývoje oka se odehrává již u 2,5 mm velkého embrya. Diferencuje se z neuroektodermu, tělního ektodermu a mezodermu po obou stranách předního mozku.

Dvacátým druhým dnem vzniká ztlustěním neuroektodermu oční ploténka. Následnou proliferací a vklesáváním do mezodermu se formuje oční váček. Tento nový útvar se prohlubuje v oční pohárek, který svými dvěma vrstvami tvoří předchůdce sítnice. Pátý týden se zevní buňky očního pohárku diferencují v pigmentový epitel. Vnitřní vrstva buněk se mění proliferací v neuroblasty a spongioblasty. Z neuroblastů se vyvíjí světločivé, bipolární a gangliové buňky. Diferenciací spongioblastů vznikají podpůrné Müllerovy buňky. Nejdříve se objevují podpůrné buňky, dále jádra amakriních, bipolárních buněk a na závěr přibývají horizontální buňky.

Intraretinální prostor se od zevního okraje zmenšuje postupným přikládáním vnitřního listu k zevnímu, tím prostor mezi listy zaniká. Spojení fotoreceptorů s pigmentovým epitelem drží jen cytoplazmatickými výběžky a za pomoci nitroočního tlaku. Tato vazba není příliš pevná, je náchylná k oddělení, tudíž odchlípení sítnice. Invaginace pokračuje propojením a uspořádáním buněk na sítnici. Axony gangliových buněk prorůstají ke stopce pohárku a pokračují do corpus geniculatum laterale. V sedmém gestačním měsíci je oko schopno již rozeznávat světlo a tmu. Organogeneze je téměř dokončena. Místo, které ještě dozrává až zhruba kolem čtvrtého roku života, je fovea centralis. [4, 5]

### 2.2 Sítnice – její struktura a funkce

Sítnice (retina) je transparentní jemná blána, tvořící vnitřní vrstvu oka. Má narůžovělou barvu a její tloušťka je v rozmezí od 0,5 mm do 0,1 mm.

Z vnější vrstvy se tvoří pigmentový epitel, z vnitřní vrstvy vznikají nervové a světločivé buňky sítnice. Tyto dvě vrstvy jsou k sobě spojeny v místě odchodu zrakového nervu (papilla nervi optici) a v zubovité čáře (oraserrata). Zubovitá čára dělí sítnici na část tvořenou světločivými buňkami, optickou část (pars optica retinae) a část bez tyčinek a čípků (pars caeca retinae), která pokrývá zadní stranu duhovky a řasnaté tělísko.

Optickou část sítnice tvoří těchto deset vrstev. Jsou uspořádány od nejhlubší části nitroočního prostoru k zevní vrstvě:

- 1) pigmentový list
- 2) vrstva tyčinek a čípků
- 3) membrana limitans externa
- 4) vrstva jader fotoreceptorů
- 5) zevní plexiformní vrstva (spojení fotoreceptorů a bipolárních buněk)
- 6) vnitřní jaderná vrstva (jádra bipolárních a horizontálních buněk)
- 7) vnitřní plexiformní vrstva (spojení bipolárních a gangliových buněk)
- 8) vrstva gangliových buněk
- 9) vrstva nervových vláken
- 10) membrana limitans interna

Foton nesoucí informaci o obraze prostupuje těmito vrstvami až na fotosenzitivní disky tyčinek a čípků. Zde začínají tři neurony zrakové dráhy, které jsou základem funkční sítnice. První neuron se skládá z vrstvy světločivých elementů. Vzruch přechází synapsí na bipolární buňky tvořící druhý neuron zrakové dráhy. Třetí neuron utváří gangliové buňky, které nesou informaci přes chiasma opticum až ke kolínkovitému tělísku (corpus geniculatum laterale). [4,7]

## **2.3 Buňky sítnice**

### **2.3.1 Pigmentový epitel**

Jedná se o vrstvu kubických buněk posazených na Bruchově membráně. Hlavní funkcí pigmentového epitelu je starat se o výživu světločivých elementů a jejich zásobení kyslíkem.

### **2.3.2 Světločivé buňky**

Pro rozpoznání světelné informace mají nezastupitelnou funkci světločivé elementy. Máme dva druhy těchto buněk – tyčinky a čípky. Tyčinky slouží k rozpoznání světla a tmy, jsou schopny tuto funkci vykonávat i za velmi nízkých světelných podmínek. Na sítnici je asi 120 milionů tyčinek, s rostoucím věkem jejich počet klesá. Liší se tvarem i funkcí, jsou protáhlejší než čípky a jsou tvořeny membránovými disky. Uvnitř každé tyčinky je 600–1 000 vezikul obsahujících pigment rodopsin. Při dopadu světla vyvolává zrakový purpur nervové podráždění přecházející přes membrány až k zevní plexiformní vrstvě, kde signál svým axonem předává na bipolární a horizontální buňky.

Hlavní úloha čípků spočívá v rozpoznání jednotlivých barev, to je možné na základě tří typů čípků citlivých na určitou vlnovou délku světla. Další zásadní uplatnění čípků je u zrakové ostrosti a s tím souvisí i rozložení čípků na sítnici, které se centralizuje do oblasti fovey. Zmíněné role plní čípky za vyššího osvětlení než tyčinky. Konstrukce čípků se podobá tyčinkám až na to, že membrány nejsou tvořeny disky, ale hřebenovitými výběžky. Zevní povrch čípků je pokryt zrakovým pigmentem iodopsinem. Sítnice obsahuje 6–7 milionů čípků, při podráždění předává každý čípek informaci své bipolární buňce. [6, 7]

### **2.3.3 Bipolární buňky**

Zevní plexiformní vrstvou počínaje začínají vést nervový signál bipolární buňky. Rozpoznáváme dva typy těchto buněk. První typ je charakteristický pro tyčinkové spoje, jedna bipolární buňka je propojena se dvěma a více světločivými buňkami. Základem druhého typu je naopak spojení jedna smyslová buňka a jedna bipolární buňka. Propojení tohoto typu se vyskytuje ve fovee centralis, kde jsou jen čípky. Tím je zajištěna maximální rozlišovací schopnost.

### **2.3.4 Asociační buňky**

Asociační buňky slouží k horizontálnímu propojení. Dělíme je na dva typy z hlediska vrstev, v nichž přenáší informaci. Propojení světločivých buněk mají na starosti horizontální buňky. Amakrinní buňky zajišťují spojení bipolárních buněk. Vlivem komunikace na horizontální úrovni dochází při podráždění jedné tyčinky k aktivaci i více bipolárních či gangliových buněk.

### **2.3.5 Gangliové buňky**

Gangliové buňky se nacházejí při povrchu sítnice, dostávají informaci od bipolárních buněk a šíří ji svými neurity přes sítnici do optického nervu. Jak už bylo řečeno výše, spojení 1:1, čili jeden čípek jedna bipolární a jedna gangliová buňka, zajišťuje nejvyšší rozlišení.

### **2.3.6 Müllerovy buňky**

Jedná se o podpůrné buňky, které zajišťují homeostázu a výživu sítnice. Hovoří se také o jejich funkci progenitorů, které by mohly mít svůj podíl při regeneraci sítnice. [6, 7]

## **2.4 Vývoj cévního systému sítnice**

Do šestnáctého týdne těhotenství je sítnice bez cév. Počátkem tohoto týdne začíná vaskulární vývoj sítnice. V místě papily prorůstá z optického nervu arteria centralis retinae, která se následně větví a roste směrem do periferie. V osmém měsíci dorůstají nazální cévy k ora serrata (zubovitá čára). Temporální cévy vynechávají oblast blízko fovey, a protože mají delší cestu, tak k zubovité čáře dorostou až po narození. Z hlediska vertikálního cévy rostou ve dvou vrstvách. Vnitřní kapilární pleteň vyživuje vrstvu neuronů a vrstvu gangliových buněk. Zevní kapilární pleteň živí z obou stran vrstvu jader bipolárních a horizontálních buněk.

Vznik vaskulárního systému je zajištěn dvěma principy. Angiogenezí, tedy novotvorbou nebo remodelací z již vzniklých cév. Stimulem této akce je VEGF růstový faktor. Druhý proces, který probíhá současně, nese název vaskulogeneze. Podobá se angiogenezi, také se tvoří nové cévy, ale ke vzniku není potřeba existence jiných cév. Cévy vznikají z endotelových progenitorů.

Základním prvkem pro vznik nových cév je migrace astrocytů po sítnici. Tyto buňky utváří trasu, kudy následně povedou nové cévy. Dále jsou použity pozůstatky z arterie hyaloidey a transformovány na endotelové buňky, které utváří stěny cév. Při vývoji sítnice dochází k zásadnímu jevu hypoxii, která aktivuje astrocyty se schopností produkce VEGF. Růstový faktor má tendenci proděravět potřebné kapiláry, a zajistit tak proliferaci v případě ROP směrem do periferie. Můžeme tedy říci, že fyziologická hypoxie zastupuje hlavní úlohu ve vaskularizaci sítnice a realizace probíhá za pomoci astrocytů prostřednictvím VEGF. [9]

## 3 Retinopatie nedonošených

Jak již bylo řečeno úvodem, ROP je cévní onemocnění sítnice nedonošených dětí, jejichž porodní hmotnost nepřesáhla 1 500 g, gestační věk nepřevyšil 32. gestační týden a kvůli respiračním obtížím byly umístěny do inkubátoru. V dnešní době zaujímá ROP 70 % dětské slepoty. Proto je velmi důležité seznámit se s její historií, porozumět průběhu a vzít v potaz rizikové faktory.

### 3.1 Historie ROP

Jako první popsal ROP Theodore Terry v roce 1942. Terry pozoroval na sítnici fibrovaskulární prorůstání do sklivce, které pokračovalo v trychtýřovité odchlípení sítnice. Toto páté stadium ROP, kdy se za čočkou táhne sítnice připevněná jen v terči zrakového nervu a v ora serrata, popsal jako retrolentální fibroplázií. Retinopatií se začínají zabývat oftalmologové v padesátých letech 20. století, kdy do neonatální péče přichází první inkubátory. Přísun kyslíku v nich není dosud regulován a důsledkem toho ve Spojených státech amerických během následujících deseti let osleplo na prodělanou ROP asi 7 000 nově narozených dětí. Za hlavní příčinu bylo považováno množství kyslíku, které se začalo od té doby regulovat. Zdokonalením neonatologické péče a lepším monitoringem prostředí v inkubátorech dochází počátkem sedmdesátých let k druhé vlně ROP. Začíná se zachraňovat čím dál více nedonošených novorozenců a počet dětí postižených ROP opět roste. Během osmdesátých let se konečně situace zlepšila díky využití nové možnosti léčby. Oftalmologové měli možnost řešit ROP nejen regulací kyslíku, ale i pomocí kryopexy a laserové fotokoagulace sítnice. [9, 10]

### 3.2 Průběh

Když se dítě narodí předčasně, dochází v jeho těle k velkým změnám. Matka už dítěti nedodává vyživující ani růstové látky, to vše a mnoho dalšího si od porodu musí zajišťovat samo.

Pro vývoj sítnice znamená den porodu pozastavení zrání. Tělo dítěte si ještě není schopno zajišťovat růstové faktory VEGF a erythropoetin, tak nastává přerušování v růstu cév. K akutní absenci těchto faktorů se přidává hyperoxie vytvořená inkubátorem. Stav sítnice vede až ke

znehodnocení konců cév. Toto období stagnace v růstu cév nacházíme u dětí od 22. do 30. gestačního týdne. Proto oftalmologové provádějí obvykle první vyšetření sítnice nedonošenců až kolem 32. gestačního týdne.

Počátkem 31. týdne začíná proces zrání sítnice. Prohlubuje se rozdíl mezi vaskulární a avaskulární částí sítnice. Nastává hypoxie v neokysličené části sítnice, ta produkuje velké množství růstových faktorů a růst cév pokračuje až do 44. gestačního týdne. U ROP cévy nepokračují v růstu směrem do periferie, ale tvoří se arteriovenózní zkratky a tyto nekvalitní cévy rostou směrem do nitra oka. Příčina není zcela objasněna a výsledky studií se často liší. Podrobnější údaje o faktorech ovlivňujících průběh ROP jsou v následující kapitole 3.3 Patogeneze. [6, 9]

### **3.3 Patogeneze**

Zásadním faktorem, který předpokládá výskyt ROP, je porodní váha pod 1 500 g a datum porodu před 32. gestačním týdnem. Přitom incidence je nepřímo úměrná gestačnímu věku a porodní hmotnosti. Proto nejvíce jsou ohroženy děti s porodní váhou pod 1 000 g, u nichž je pravděpodobnost výskytu ROP 52 % až 88 %. Děti s vyšší porodní hmotností než 1 000 g mají prevalenci 34 % až 60 %. Všechny tyto děti jsou zahrnovány do skriningových skupin.

Nemalou roli, dokonce zásadní, hraje u ROP úloha kyslíku, která je známa už od padesátých let 20. století. Citlivost sítnice na hladinu kyslíku je velmi vysoká. Nadměrný dlouhodobý přísun kyslíku a jeho vysoká koncentrace působí v cévách vazokonstrikci, která prohlubuje hypoxii periferie sítnice. Po ukončení podávání kyslíku nastává hypoxie sítnice a produkují se růstové faktory, cévy se roztahují a nastává tvorba nových cév.

Díky neinvazivnímu podkožnímu monitoringu můžeme lépe zajistit stálost tlaku blízkého ideální hodnotě 80 mm Hg. Monitoring hladiny O<sub>2</sub> však nestačí, ROP je ovlivněna i dalšími faktory, jako je například příliš silné osvětlení nebo nedostatek vitamínu E.

Patogeneze u ROP i po mnoha studiích není dnes ještě zcela objasněna. Hovoří se o tom, že na průběh ROP mají vliv ještě tyto dosud nezmíněné faktory:

Používání umělé plicní ventilace

Prodloužená parenterální výživa

Časté krevní transfuze

Opakující se hypoxie plodu  
Intraventrikulární krvácení  
Hyperkarbia (zvýšení hladiny CO<sub>2</sub> v krvi)  
Hypokarbia (snížení hladiny CO<sub>2</sub> v krvi)  
Přetrvávající oxigenoterapie  
Anémie  
Seps  
Respirační distresový syndrom  
Krvácení u matky  
Dlouhodobá plicní ventilace  
Bílá rasa  
Mnohočetné porody  
Vysoký věk matky  
Umělé oplodnění [9, 11]



## 4 Klasifikace

Proto, abychom mohli porovnávat stav jednotlivých nálezů ROP, je třeba tyto nálezy rozdělit podle příznaků na stadia a také je lokalizovat v jednotlivých zónách. Potom je možné podrobně určit průběh u standardních forem ROP. Oproti tomu jsou zde uvedeny nestandardní a často stěží předvídatelné typy ROP. Mezi nejobávanější patří ROP v zóně 1, která je obtížně léčitelná pro svou lokalizaci blízko makule. Dále jsou zmíněny formy méně časté, a tak mohou překvapit. Jedná se o pozastavené, krvácivé a zpožděné formy.

### 4.1 Rozdělení a názvosloví ROP

Kolem roku 1953 se Reese spolu s dalšími oftalmology sešli a rozdělili průběh ROP do akutní a chronické fáze. Akutní fáze byla popsána narušením vaskulogeneze sítnice a chronickou fází charakterizovaly fibrovaskulární membrány ve sklivci. Následně byl předělán Terryho název onemocnění letrolentární fibroplázie, protože označoval jen novotvorbu cév v oblasti za čočkou. Nový termín Retinopathy of prematurity byl podstatně přesnější a říkal, že se jedná o patologické změny na sítnici u nedonošených dětí. Následně byla na sympoziích v roce 1984 a 1987 doplněna klasifikace o zařazující parametry lokalizaci, rozsah a stadia. [9,11]

### 4.2 Lokalizace

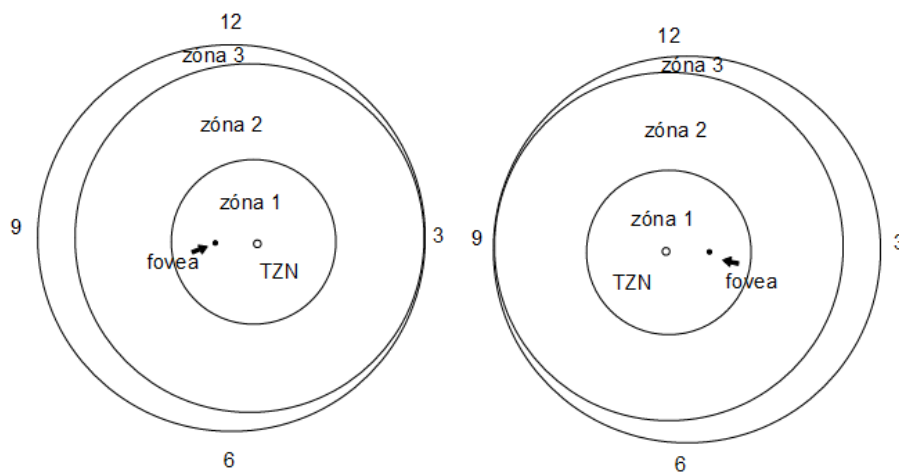
Aby bylo možné přesně určit umístění a rozsah novotvoření cév, byla sítnice rozdělena na tři zóny se středem v terči zřakového nervu.

Velikost 1. zóny je dána kružnicí o poloměru dvojnásobku vzdálenosti fovey od papily.

Velikost 2. zóny je opět dvojnásobkem vzdálenosti fovea papila stanovené od hranice 1. zóny směrem do periferie. Temporálně zasahuje jen k ekvátoru, ale nazálně dosahuje až k ora serrata.

Velikost 3. zóny zaujímá už jen zbylý srpek temporálně od ekvátoru k ora serrata.

Pro lepší určení rozsahu slouží také označení dle hodinových ručiček, přičemž 9 je u pravého oka temporálně a u levého nazálně. [9]



*Obr. 2. Zónové rozdělení sítnice [9]*

### 4.3 Příznaky

Podle příznaků se ROP člení do pěti stádií, které jsou typické pro přirozený průběh ROP. Tyto charakteristické formy jsou podrobněji popsány v následující kapitole.

- |            |                                   |
|------------|-----------------------------------|
| 1. stadium | Demarkační linie                  |
| 2. stadium | Hřebenovitý val                   |
| 3. stadium | Proliferace cév z valu do sklivce |
| 4. stadium | Částečné odchlípení sítnice       |
|            | a) mimo foveu                     |
|            | b) zasahující foveou              |
| 5. stadium | Úplné odchlípení sítnice [9]      |

## 4.4 Charakteristické formy ROP

- 1. stadium. Typickým příznakem je žlutavá demarkační linie rozdělující sítnici na část bez cév (periferie) a část s cévami (v oblasti kolem terče zrakového nervu). Při důkladném pozorování můžeme spatřit drobné změny v růstu cév a jejich zakončeních. Lokalizace linie může být v zónách 1, 2 i 3. Nejčastější nález je v temporální části sítnice.
- 2. stadium. Demarkační linie se začíná zvedat a roste nad úroveň sítnice. Dostává narůžovělou barvu, svým růstem do výšky i šířky vytváří val. Ke konci druhého stadia můžeme najít na povrchu valu drobné chomáčky nových cév.
- 3. stadium. Na počátku tohoto stadia se začíná tvořit z fibrinu tkanivo, které spolu s neovaskulárními cévami prorůstá do sklivce. Můžeme pozorovat tři stupně proliferace: lehká, střední a těžká. Tyto úrovně stanovují míru novotvoření od jemných fibrovaskulárních vláken až po masivní infiltraci.
- 4. stadium. Masivní prorůstání dosahuje oblasti za čočkou. Ve sklivci tak můžeme vidět fibrinové membrány a pruhy. Tyto tažné provazce kontrahují a tahem nadzvedají sítnici v oblasti, kde cévy s tkanivem prorůstaly do sklivce. Pro budoucí vidění je důležitá lokalizace částečného odchlípení. Pokud je odchlípena oblast mimo foveu, je pořád naděje na zachování centrálního vidění (4a. stadium) Pokud je však amocí postižena foveální oblast, prognóza dobrého centrálního vidění i po léčbě není velká (4b. stadium).
- 5. stadium. Následné úplné odchlípení má často tvar podobající se trychtýři, který se zužuje směrem k terči zrakového nervu. Tahem sítnice se čočka posouvá směrem dopředu, zužuje se přední komora a jako následek vzniká sekundární glaukom, posléze dochází i k atrofii očního bulbu. [9]

### 4.4.1 Plus forma

Podle mezinárodní klasifikace se u ROP krom stadií určuje také plus forma onemocnění. Při vyšetřování můžeme vidět zvlňené (tortuózní) nebo rozšířené (dilatované cévy). Vyskytuje se zde také rozšířená a ztuhlá zornice. Jedná se o nepříznivý nález značící následnou progresi cév. Ve zprávě je za stupněm onemocnění označen znaménkem plus. Plus forma by se měla nacházet alespoň ve dvou kvadrantech. [9]

## 4.5 Nestandardní formy ROP

Obvyklý průběh ROP postupuje celkem pomalu po stádiích. Následný průběh se dá vcelku dobře odhadnout. Nestandardně probíhající formy ROP se často objevují u velmi časně narozených dětí. Průběh má velmi individuální charakter. Rychlost progresu, následující průběh ani stadium nelze někdy plně určit. Občas dochází i ke komplikujícímu krvácení. Dlouholetým pozorováním bylo zjištěno, že 80 % všech atypických forem postihuje děti narozené s porodní hmotností pod 1 000 g a termínem porodu před 28. gestačním týdnem. Takto narozené děti mají většinou špatnou prognózu a o jejich přežití se rozhoduje v prvních několika dnech po porodu. [9]

### 4.5.1 ROP v zóně 1

Retinopatii je postiženo okolí 1. zóny, čili oblast blízká makule, a proto nemívá obvykle tento typ dobrou prognózu. Cévy dorůstají oblasti blízké hranici první zóny a oblast 2. a 3. zóny je avaskulární. Převážně postihuje velmi nedonošené děti.

Rozlišujeme dvě formy tohoto onemocnění. První z nich má název transientní a je z těchto dvou ta příznivější. Cévy dorostly kousek za hranici první zóny. Druhý typ je zván posteriorní forma. Cévy nedosáhly hranice zóny 1 a je ohroženo rovněž centrální vidění i po zdařené léčbě.

Pro tento typ ROP se často užívá pojmu Rush, který již předestírá rychlý postup. Jednotlivá stadia ROP se v průběhu nemusí vůbec objevit a brzy nastává odchlípení sítnice. Lokalizace 3. stadia v zóně 1 má přímo alarmující charakter. K amoci může dojít už během několika dní či hodin. Jedním z častých ukazatelů rychlé progresu je také plus forma. Zpravidla se k této rychlé formě připojuje ztuhlost zornice, zarudnutí duhovky a zkalení sklivce. Ze studie ve Fakultní nemocnici v Motole bylo zjištěno, že postižení u jedné třetiny těchto dětí komplikují retinální hemoragie.

U ROP v 1. zóně se nepokládá otázka, zda léčit, ale kdy léčit. Ve studii z Fakultní nemocnice v Motole bylo potvrzeno, že léčbu je třeba zahájit dříve než v prahovém stadiu, jak je tomu u klasického průběhu ROP (více v kapitole indikace léčby). Nedonošené děti léčené v předprahovém stadiu, tedy v době, kdy ještě nedošlo k prorůstání cév do sklivce, měly daleko lepší prognózu. [9, 12]

#### **4.5.2 Krvácivé formy ROP**

Vyskytují se u srdečně i plicně kompenzovaných dětí bez poruch srážlivosti krve. Původcem hemoragií jsou nekvalitní neovaskularizace sítnice. Objevují se krvácení jak na povrchu sítnice, tak mezi cévnatkou a sítnicí. Rozsáhlé hemoragie se špatně vstřebávají, brání lepší diagnostice, napomáhají a urychlují proliferaci cév. [9]

#### **4.5.3 Pozastavená forma ROP**

Jedná se o ROP, kde se růst cév zastaví na hranici 1. a 2. zóny a následně cévy dorůstají do periferie velmi pomalu. Často i po několika letech není sítnice zcela vaskularizovaná. Jedná se o vzácnou ROP dosahující 2. stadia. [9]

#### **4.5.4 Zpožděné formy ROP**

Tento typ ROP nazýváme také Last minute ROP pro její nález až kolem 38. gestačního týdne. Díky delší době, kterou mohly cévy bez obtíží růst, se lokalizuje až na okraji 3. zóny. Pro pozdní průběh dosahuje ROP maximálně 2. stupně a obvykle má regresní charakter. [9]

## 5 Skrining

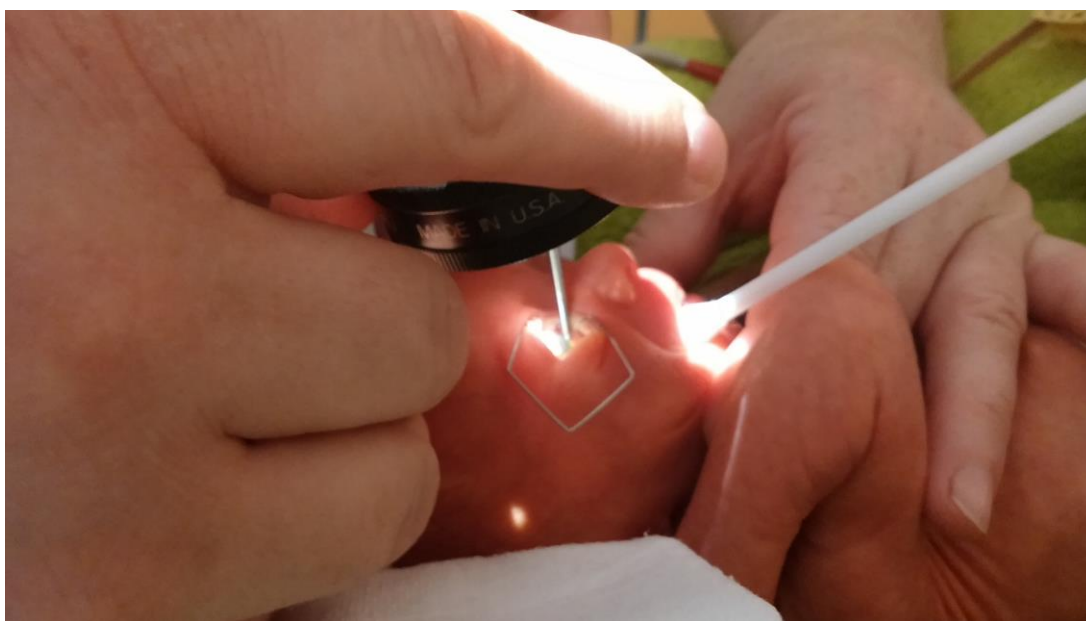
Jak už z názvu práce vyplývá, jedná se o velmi malé novorozence, jsou to občas i děti vážící necelý 1 kg. Proto se každé vyšetření provádí s maximální opatrností, ale zároveň velmi důkladně. Kdyby došlo ke špatnému vyšetření a následně opožděnému zahájení léčby, mohlo by dítě přijít i o zrak. Skrining probíhá po dostatečné stabilizaci novorozence a dále ve dnech, týdnech či měsících dle závažnosti onemocnění. První vyšetření se u dětí narozených před 28. gestačním týdnem provádí do 31. postkoncepčního týdne. U dětí narozených po 28. týdnu gestace je první vyšetření naplánováno do 3 až 4 týdnů po porodu. Mezi měřené patří děti narozené před 32. gestačním týdnem a s porodní hmotností pod 1 500g. Pokud novorozenec splňuje alespoň jednu z podmínek, je zahrnut do sledování. Dále se monitorují děti nad 1 500 g a s gestačním věkem nad 32. gestačním týdnem při komplikovaném stavu novorozence.



*Obr. 3. Průběh vyšetřování*

Vyšetření se provádí pomocí nepřímé oftalmoskopie při mydriáze. Maximální dilatace zornice je zajištěna kapkami 2% homatropinu a 2,5% neosynerfrinu na lokální znecitlivění rohovky se používá 4% benoxi. Kape se hodinu před vyšetřením, a to jedna kapka od každého po 10 minutách. Specialitou dnešní neonatologie je podávání 24% roztoku sacharózy na vatové tyčince, kterou dítě během vyšetření cumlá podobně jako lízátko. Účinek je analgetický a dítě snáší poměrně nepříjemné vyšetření lépe (viz obr. 4).

Vyšetření probíhá tak, že dítě je pomocí sester znehybněno a oftalmolog může v klidu vyšetřovat. Pro měření se používá indirektní oftalmoskop spolu s čočkou +20 nebo +28 dioptrií. Standardním vybavením je dále rozvěraček víček bránící mrkání dítěte. Pro lepší vyšetření periferie je nutno použít depresor. Pro zhodnocení stavu periferie je nutné zatlačit na skléru. V zorničce potom vidíme růst cév v periférii sítnice (viz obr. 4).



*Obr. 4. Detail vyšetření*

V dnešní době se pro větší komplexnost zavádějí do oftalmologie přístroje, pomocí nichž můžeme pořizovat fotografický záznam sítnice. Tyto snímky slouží k lepšímu stanovení diagnózy a fotografie mohou hodnotit i lékaři z jiných očních center. U novorozenců se používá RetCam 3, který umožňuje snímky srovnávat, a tím přepokládat průběh, srovnávat s databází nebo pořizovat videozáznamy.

Ukončení návštěv stanoví oftalmolog buď podle plné vaskularizace sítnice, nebo v 50. gestačním týdnu při jednoznačném ústupu ROP. Dítě je následně pozváno do ordinace ve věku dvou let pro častější výskyt refrakčních vad, amblyopie a strabismu u dětí s prodělanou ROP. [9, 13]



*Obr. 5. Indirektní oftalmoskop a čočka*



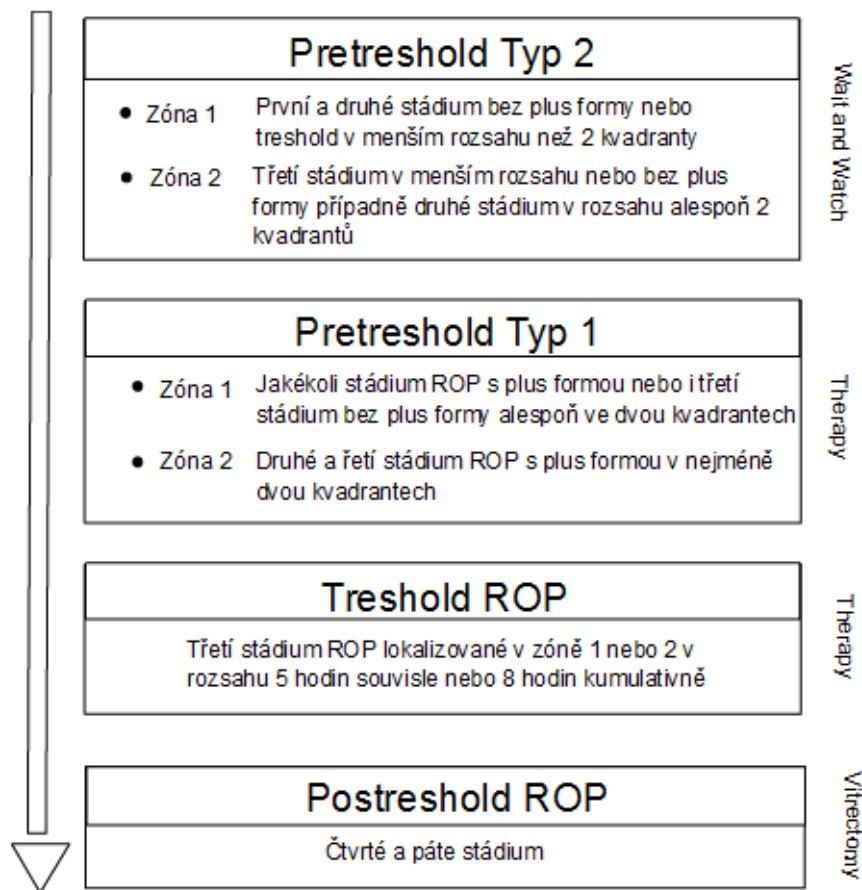
## 6 Léčba

Aby bylo možné úspěšně léčit, je nutné po skriningovém vyšetření zhodnotit, zda ROP bude mít charakter ústupu, nebo zda bude třeba zvažovat nasazení léčby. V této kapitole jsou dále rozebrány dvě možnosti léčby. První možností je konzervativní léčba, do níž patří oxygenoterapie, podávání vitamínu E a další. Tato terapie však není již dnes používaná pro malé účinky a zároveň velké komplikace. Druhou dnes používanou možností je chirurgická léčba, do níž spadá kryoterapie, laserová fotokoagulace a aplikace anti-VEGF injekcí. V případě, že léčba není úspěšná a dojde k odchlípení sítnice, je na místě chirurgické řešení pomocí plombáže, případně vitrektomie.

### 6.1 Indikace léčby

V roce 1988 byla zveřejněna studie CRYO-ROP (Multicentric Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity). Její dlouhodobé výsledky stanovily prahové stadium (Threshold ROP), v němž by se mělo začít s terapií. Prahové stadium bylo specifikováno jako třetí stupeň ROP s plus formou v první či druhé zóně. Rozsah byl dále upřesněn na 5 hodin souvisle nebo 8 hodin kumulativně. Tento návrh, jak léčit, byl využíván až do počátku 21. století, kdy v roce 2003 studie ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) srovnávala účinek léčby dle CRYO-ROP s časnější aplikací terapie. Výsledky poukázaly na lepší účinek léčby ROP v zóně 1 při zahájení léčby ještě před prahovým stadiem. Proto bylo před-prahové stadium rozděleno na dva typy. První typ (Pretreshold Typ 1) odpovídal ROP jakéhokoli stupně v 1. zóně s plus-formou. Dále ROP dosahující třetího stupně v 1. zóně, a to i bez plus-formy. Následně ROP, která dospěla do třetího stupně ve 2. zóně, a to za přítomnosti plus-formy. Pokud první typ před-prahového stadia dosáhl rozsahu dvou kvadrantů, čili 6 hodin, byl indikován k léčbě. V druhém typu (Pretreshold Typ 2) byly uvedeny mírnější formy (viz obr. 6), které nebylo potřeba akutně léčit. U těchto ještě nejasných prognóz pokračovaly pravidelné kontroly a čekalo se, zda cévy spontánně regredují, nebo zda bude nutno zahájit léčbu.

Jak vyplývá ze studie ETROP, velmi důležitým aspektem pro zahájení terapie je plus forma definovaná výše. Mnohočetné tortuozity a zvlnění cév je jednak známkou následné budoucí neovaskularizace, ale také snižuje pravděpodobnost regrese. [9, 14–17]



*Obr. 6. Schéma indikace k léčbě [9]*

## 6.2 Regrese

U většiny předčasně narozených dětí nedojde k vážnému průběhu ROP. U asi 60–80 % nedonošenců s ROP nastává spontánní regrese příznaků. Jedná se především o onemocnění v 1. a 2. stadiu. Mezníkem v průběhu je 3. stadium, kde je pravděpodobnost ústupu patologických změn 50 %. Proto je na posouzení oftalmologa, zda vyčkat, nebo léčit. Následující stadia spolu s rizikovými faktory, jako je plus-forma, mají mizivou šanci na zhojení bez zákroku člověka.

Regrese z hlediska lokalizace je závislá na tom, jak dlouho mohly cévy růst. Tedy čím dále dorazila vaskularizace, tím lépe. Při ústupu patologických změn dojde ke snížení valu, ústupu plus-formy a vymizení demarkační linie. Krvácení se začíná vstřebávat a cévy pokračují v růstu do periferie. [9, 13]

## **6.3 Konzervativní terapie**

Pro terapeutické účely prahových či předprahových stadií zatím neexistuje žádná medikamentózní léčba. Přesto jsou zde uvedeny látky, které mohou mít vliv na průběh ROP.

### **6.3.1 Oxygenoterapie**

Dříve byla oxygenoterapii připisována velká důležitost v průběhu ROP. Později se však prokázalo, že snižování kyslíku nevede k regresi prahových stadií. Velké snižování vedlo spíše k zvýšené mortalitě. Proto se dnes u nedonošených dětí podává jen nutné množství kyslíku a oxygenoterapie se hodnotí jen jako rizikový faktor. [9]

### **6.3.2 Nižší intenzita světla**

Předpokládá se, že vysoké osvětlení by mohlo mít negativní vliv na vývoj ROP. Tato hypotéza však nebyla nikdy potvrzena a ani studie (LIGHT-ROP) neprokázala rozdílné hodnoty ve výskytu ROP. [9]

### **6.3.3 Podávání vitamínu E**

U nedonošených dětí je prokázáno nižší množství vitamínu E, který brání vřetenovité buňky před volnými radikály. Jeho podávání v účinném množství však působí často hemoragie na sítnici a v centrální nervové soustavě. [9]

### **6.3.4 Aplikace surfaktantu**

Jak již bylo zmíněno výše, surfaktant je látka potřebná pro přežití novorozenců. Její nedostatečnost způsobuje respirační distresový syndrom. Některé výsledky ukazují, že aplikace surfaktantu má pozitivní vliv i při léčbě ROP. Dosud však neproběhla studie potvrzující zmíněné výsledky. [9]

## **6.4 Chirurgická léčba**

Léčba pomocí kryoterapie a laserové fotokoagulace je založena na zničení avaskulární oblasti sítnice. Bezcévná část sítnice trpí neustále prohlubující se hypoxií, a proto produkuje růstové faktory, aby růst cév pokračoval. Avšak, jak již bylo řečeno výše, růst nových cév je

patologický. Jejich tendence růst do sklivce, a působit tak trakční amoci, vede až ke ztrátě zraku. Proto poničením této avaskulární oblasti dosáhneme útlumu produkce růstových faktorů a ROP regreduje. Na rozdíl od fotokoagulace a kryoterapie anti-VEGF injekce neničí avaskulární oblast, ale obsadí receptorová místa určená pro VEGF.

#### **6.4.1 Kryoterapie**

Jedná se o první účinnou léčbu, která byla nasazena již v osmdesátých letech minulého století. Podle studie CRYO-ROP srovnávající průběh třetího prahového stadia bez léčby a s léčbou pomocí kryopexe byly zjištěny tyto výsledky. Při dosavadním postupu bez zásahu člověka přešlo do dalšího stadia 47,9 % očí s ROP ve třetím prahovém stadiu. Při použití kryoterapie se pravděpodobnost neúspěchu snížila na 27,2 %.

Kryoterapie je založena na pomrazení bezcévné části sítnice kryosondou, vytvářející zásahy o teplotě  $-60$  až  $-80$  °C. Zákrok se provádí přes spojivku na vnější ploše skléry. Oftalmolog potom pomrazí sítnici třiceti až padesáti zásahy, které vidí pomocí nepřímé oftalmoskopie jako zblednutí dané části sítnice. Tato velmi náročná operace je vždy prováděna v celkové anestezii, která je u nedonošených dětí velmi riziková. Hrozí zpomalení srdeční frekvence, náhlé snížení krevního tlaku a zástava dýchání. [9, 15]

#### **6.4.2 Fotokoagulace**

Podobně jako je tomu i u kryopexe, hlavním úkolem léčby je zničení avaskulární části sítnice. Zde se tak děje pomocí diodového laseru o vlnové délce 840 nm a intenzitě 200–500 mW. V principu se jedná o absorpci světla na pigmentovém epitelu sítnice, a tím dochází k tepelné destrukci avaskulární tkáně. Na sítnici můžeme potom vidět zásah jako bělavý bod o rozměrech 200–500  $\mu\text{m}$ . Užívá se počet zásahů úměrný velikosti avaskulární zóny, přibližně 400–1 600 stop. Odstupy jednotlivých zásahů se provádí od 1,5 velikosti stopy až po spojitě zásahy. Proto čím větší vzdálenost, tím méně zásahů, tedy větší pravděpodobnost recidivy, ale menší riziko sekundární katarakty. Dnes se používají spíše denzní zásahy, až splývající. Takto poničená avaskulární část sítnice potom neprodukuje tolik růstového faktoru. Laser díky své fokusaci a intenzitě působí invazivněji než kryoterapie. Doporučuje se proto vyhnout ciliárním cévám vedoucím u 3. a 9. hodiny.

Zákrok je uskutečněn prostřednictvím nepřímé oftalmoskopie napojené na laser. Podobně jako u vyšetřování se i při laserování anteriorní části používá depresor. Pro vykonání fotokoagulace není nutná úplná anestezie, jak je tomu u kryoterapie, stačí pouze lokální anestezie spolu s analgosedativy. Přesto musí být přítomen anesteziolog pro možné komplikace spojené s dechovým a krevním oběhem. Studie potvrzují, že není potřeba při zákroku aplikovat endotracheální intubaci. Pro dítě není zákrok tolik bolestivý.

Pooperační komplikace jsou obvykle jen přechodné. Pozorujeme hemoragie, traumatické poškození makuly a tepelné poškození rohovky a duhovky. Výskyt katarakty je u tohoto transpupilárního laserového zákroku 1 %. Pozorujeme dva typy zkalení čočky. První je prognosticky lepší, na čočce se tvoří po laseru jen drobné opacity, které se časem vstřebávají. Druhý typ je spojen nejspíše s ischemií předního segmentu, vizuálně ho můžeme popsat jako bílou maturní kataraktu. Občas jsou s tímto typem katarakty spojeny komplikace jako zadní synechie, hyphema, amoce a může dojít až ke ftíze bulbu. [9, 14, 15]

### **Srovnání kryoterapie a fotokoagulace**

Multicentrická studie (CRYO-ROP) v roce 1988 zveřejnila výsledky srovnávací léčbu pomocí kryoterapie a laserové fotokoagulace. Při léčbě kryoterapií vycházela neúspěšnost léčby na 27,2 %. Za použití laseru bylo neúspěšných 15,4 % zákroků. Proto se laserová fotokoagulace zdála být velmi nadějnou možností léčby. Největší přínos fotokoagulace se jevil u posteriorních forem, kde se její výborná přesnost naprosto nedala srovnávat s kryopexí. [14, 16]

### **6.4.3 Anti-VEGF léčba**

Dosud jsme se zabývali léčbou způsobující destrukci buněk sítnice, které produkují růstový faktor. V této kapitole bude nastíněna léčba blokující spojení růstového faktoru VEGF s cévní buňkou.

Ve studii [18] byly poprvé měřeny plazmatické hladiny angiogenních faktorů u nedonošených dětí s ROP a bez ROP. Byly zkoumány vzorky od 63 dětí, z toho 21 dětí mělo ROP. Po analýze vzorků plazmy vyšly výsledky prokazující výrazně vyšší koncentraci VEGF u dětí s ROP než u dětí bez ROP. Na základě této studie bylo provedeno mnoho dalších výzkumů, které hledaly ideální protilátku.

## **Typy izoforem VEGF**

V astrocytech se při hypoxii produkují VEGF růstové faktory, které zodpovídají za růst cév. Na sítnici můžeme nejčastěji najít dva typy těchto angiogenních faktorů. Typ, který je zodpovědný za fyziologický růst, má izoformu 121 a typ způsobující patologickou tvorbu cév nese izoformu 165. Každá izoforma má potom na cévní buňce svůj receptor. Napojením na tento receptor se začínají tvořit nové cévy dle typu izoformy. U patologického růstového faktoru směrem do nitra oka (ROP) u fyziologického růstového faktoru směrem do periferie. [11]

## **Bevacizumab (Avastin)**

Jedná se o monoklonální látku, která je středem zájmu mnoha studií zabývajících se ROP. Bevacizumab byl primárně vyvinut pro léčbu kolorektálního karcinomu. Dnes se hojně využívá i v oftalmologii, kde byl pod obchodním názvem Avastin poprvé použit u léčby věkem podmíněné makulární degenerace. Jeho účinku je využíváno také u diabetické retinopatie a retinopatie nedonošených. V principu se jedná o neselektivní receptorovou protilátku s afinitou ke všem izoformám VEGF. To znamená, že po aplikaci injekce molekula Avastinu obsadí oba typy receptorů pro fyziologický a patologický růst cév. Kvůli své velikosti 150 kDa se Avastin nevyplavuje do cévního řečiště, ale k jejímu odbourávání dochází až zhruba po jednom měsíci. Za tuto dobu ustoupí hluboká hypoxie a mělo by dojít k regresi ROP. Po regresi nastává fyziologická neovaskularizace až do periferie.

Nežádoucí účinky Avastinu se vyskytly jen ojediněle ve formě kontrakcí proliferativních membrán, kde došlo k trakční amoci. [11, 14, 15]

## **Ranibizumab (Lucentis)**

Ranibizumab je separovaná účinná molekula Bevacizumabu. Pod tržním názvem Lucentis je schválena k léčbě vlhké formy VPMD. Z důvodu vysoké ceny nebylo provedeno u dětí s ROP větší množství studií. Ale dosud publikované výsledky aplikace Lucentisu 0,25 mg / 0,025 ml předpokládají menší množství komplikací než u Bevacizumabu. Menší nežádoucí účinky by se vyskytly v důsledku lepší přilnavosti a díky kratšímu poločas rozpadu molekuly Ranibizumabu. [15]

### **Pegaptanib (Mukagen)**

Jedná se o oligonukleoid s tendencí se vázat na receptorové místo patologické izoformy 165. Díky již zaplněnému vazebnému místu nedochází k patologické neovaskularizaci. Receptory fyziologického růstu cév s izoformou 121 jsou neobsazeny protilátkou, a je tedy možný fyziologický růst až do periferie sítnice. Pegaptanib se dnes používá ve Spojených státech amerických k léčbě VPMD. [11, 14]

### **Srovnání chirurgických typů léčby**

Pro stanovení objektivního názoru na léčbu jsou do této práce zařazeny výsledky čtyřleté studie: „Přínos intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů v léčbě prahového stadia ROP 3+ v zóně I – II.“

Do studie bylo zařazeno celkem 174 očí. Z toho první skupinu tvořilo 92 očí ošetřených laserovou fotokoagulací v kombinaci s anti-VEGF preparátem. Bevacizumab byl použit u 32 očí a do 60 očí byl aplikován Pegaptanib. Druhá skupina čítající 82 očí byla léčena fotokoagulací v posteriorní části a kryoterapií v anteriorní oblasti sítnice. Obě skupiny tvořily děti se srovnatelnou závažností ROP a s velmi podobným fyziologickým stavem. Průměrný gestační věk byl kolem 25. gestačního týdne a porodní hmotnost se pohybovala kolem 800 g. Od porodu k provedení zákroku uběhlo zpravidla devět týdnů.

U první skupiny mělo 90,2 % očí regresní charakter. V druhé skupině se příznivé výsledky vyskytly jen u 62 % očí. První skupina ukazovala o týden rychlejší ústup plus formy a se stejným časovým rozdílem dorostly cévy do periferie.

Komplikace nastaly v první skupině u 8 % a ve druhé skupině u 11 % očí. Jednalo se jen o hemoragie spojené s laserovou fotokoagulací, které se v obou skupinách vstřebaly.

V této studii se nevyskytly žádné komplikace spojené s podáním anti-VEGF ve formě trakčního odchlípení sítnice. Při srovnání Bevacizumabu a Pegaptanibu nebyly zjištěny téměř žádné rozdíly. Tato studie prokázala lepší účinek v léčbě při laserové fotokoagulaci s intravitreálními injekcemi oproti dosavadní metodě kryoterapie a fotokoagulace v třetím prahovém stadiu u posteriorních forem ROP. [11, 14]

## **6.5 Chirurgické řešení odchlípení sítnice u ROP**

Pokud ani opakovaná léčba nebyla úspěšná a ROP postoupila do čtvrtého stadia, jsou dvě možnosti řešení. První variantou, jak řešit částečné odchlípení sítnice, je našít sklerální plomby, případně cerklážního pásku v místě amoce. Jako druhá invazivnější možnost se jeví pars plana vitrektomie.

### **6.5.1 Episklerální plombáž, cerkláž**

Po částečném odchlípení sítnice se na sklivec přišívá silikonová plomba, v případě cerkláže je použit silikonový proužek sloužící podobně jako ora serrata. Hlavním úkolem plombáže a cerkláže je opětovné přiložení cévnatky k sítnici z důvodu vytvoření vazeb mezi nimi. Následně by mělo nastat povolání trakčních sil a mělo by dojít ke snížení tendence k tvorbě trhlin. Plomba se odstraňuje po třech až šesti měsících kvůli deformaci bulbu při růstu oka. Z hlediska komplikací se převážně u kruhové cerkláže vyskytuje vysoká myopie 5–15 D. Tento stav následně vede k refrakční amblyopii. Studie ETROP uvádí 67% (6 z 9 očí) úspěšnost léčby. Tento postup plomby je méně invazivní než vitrektomie, ale je výhodné ho použít jen v 4a. stadiu. [9, 15]

### **6.5.2 Pars plana vitrektomie**

V principu se jedná o odsátí sklívce, který se nahradí plynem, případně olejem. Indikace k operaci je 4. a počínající 5. stadium, nicméně účinnost léčby je dle ETROP jen 33 % (15 ze 45 očí). Pro lepší průběh operace by bylo ideální, kdyby již nebyla přítomna plus forma a odezněly by neovaskularizace. Tyčinky a čípky však degenerují u dětí už ve druhém týdnu po odchlípení sítnice. Zárok se provádí v celkové anestezii a je u nedonošených dětí velmi rizikový. Mezi hlavní rizika operace patří intravitreální hemoragie, poranění čočky (následná lensektomie), trhliny na sítnici a komplikace spojené s anestezií. Proto je i po úspěšně vykonaném náročném zákroku vysoká pravděpodobnost amblyopie. [9, 15]



## 7 Zrakové funkce u nedonošených dětí

V této kapitole uvádím studie, které se zabývají hodnocením zrakových funkcí u předčasně narozených dětí. Srovnáním jednotlivých studií je možné vytvořit si obraz o stavu zraku u nedonošených dětí.

Ve studii „Kvalita vidění u nedonošených dětí – první výsledky“ [19] bylo srovnáváno 38 předčasně narozených dětí o porodní hmotnosti pod 1 500 g s 18 donošenými dětmi. Z hlediska vízu po nejlepší korekci nedosáhlo 18,5 % nedonošených dětí vízu 0,6. Oproti tomu všechny donošené děti měly vízus nad 0,6. V porovnávání sférických ekvivalentů se u 22,3 % nedonošených dětí nacházela vyšší refrakční vada nad  $\pm 3D$ , zatímco druhá srovnávací skupina nepotřebovala více než 3D ke korekci. V kontrolní skupině se nenacházelo žádné z dětí postižené strabismem, ale u nedonošených bylo šilháním postiženo 21 % dětí. V porovnání kontrastní citlivosti měly nedonošené děti o 30 % nižší hodnoty než donošené. [19]

Studie „Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors“ [20] potvrzuje výsledky předchozí studie. Ve studii bylo zahrnuto 130 dětí s porodní hmotností pod 1 500 g a narozených před 37. gestačním týdnem. Z těchto dětí mělo 22 % strabismus, 17 % amblyopii a 17 % refrakční vady nad  $\pm 3D$ . Dále byly doporučeny kontroly nedonošených dětí v jednom roce života, ve třech letech a před nástupem do školy.

Studie „Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Treat of Retinopathy of Prematurity“ (BEAT-ROP) [21] zveřejnila v roce 2011 své výsledky. Tato prospektivní randomizovaná multicentrická studie srovnávala léčbu ROP pomocí Avastinu s transpupilární fotokoagulací. Výsledky studie ukazují, že monoterapie s Avastinem má mnohem lepší výsledky v zóně 1, ale srovnatelné s laserem v zóně 2. Po léčbě s Avastinem pokračuje růst cév do periferie, zatímco po laseru dochází k permanentní destrukci sítnice. Během studie se nevyskytly žádné celkové nežádoucí účinky Avastinu. Jsou však nutné další studie s větším počtem pacientů k potvrzení bezpečnosti terapie Avastinem.

Po uplynutí přibližně 2,5 roku se u 211 očí ze studie BEAT-ROP [22] sledoval refrakční stav. Sférický ekvivalent u 52 očí ošetřených Bevacizumabem pro ROP v zóně 1 zaujímal průměrné hodnoty  $-1,51D$ . Přitom jen u 2 z 52 očí se naměřily hodnoty  $\geq -8D$ . Oproti tomu u 35 očí ošetřených laserem kvůli ROP v zóně 1 se naměřily průměrné hodnoty sférického ekvivalentu na  $-8,44D$ . Z těchto 35 očí mělo 18 očí hodnoty  $\geq -8D$ . Ve druhé zóně bylo 58 očí ošetřeno Bevacizumabem a jejich naměřené hodnoty sférického ekvivalentu odpovídaly  $-0,58D$ , z toho jen u 1 oka se naměřily vyšší hodnoty. U 66 očí s ROP ve 2. zóně se po ošetření laserem naměřily hodnoty sférického ekvivalentu na  $-5,83D$ , z nich 24 očí mělo vyšší hodnoty.

Vysoká myopie byla tedy častěji naměřena u očí, které byly ošetřeny laserem, než u očí ošetřených Bevacizumabem. Tento markantní rozdíl je nejspíš způsoben nedostatečným zásobením předního segmentu po poničení periferie sítnice laserem.

Studie „Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up“ [23] uveřejnila v roce 1996 své výsledky srovnávající refrakční stav nedonošených dětí léčených pro ROP. Porovnávaly se hodnoty tříletých dětí po kryoterapii a fotokoagulaci. U 94,1 % dětí byla po kryoterapii naměřena myopie. Z toho vyšší hodnoty nad  $-6D$  mělo 55 % dětí. Oproti tomu děti ošetřené fotokoagulací měly myopii jen u 45,5 % případů, z nichž u žádného dítěte nebyly naměřeny hodnoty nad  $-6D$ .

Podle prvních dvou studií můžeme říci, že nedonošené děti mají obecně častěji refrakční vady. Nedonošené děti postižené ROP mají větší šance, že míru refrakční vady ovlivní i léčba. Přitom nejméně šetrná je z refrakčního hlediska kryoterapie, po ní následuje fotokoagulace a nejvíce ohleduplná je léčba pomocí anti-VEGF injekcí.

## Závěr

Cílem této práce bylo představit komplexní obraz retinopatie nedonošených a poukázat na potřeby a komplikace spojené s nezrálostí orgánů, především oka.

Jednou z hlavních otázek, na niž práce odpovídá, je otázka, kdy léčit. Ze studie ETROP vyplývá jasné doporučení, že léčba by měla začít již v předprahovém stadiu. To je definováno jako ROP v zóně 1 s 1. a 2. stádiem s plus formou, ve třetím stádiu i bez plus formy a ve druhé zóně se 3. stádiem, kde je přítomná plus forma.

Nejrozsáhlejší část této práce se zabývá léčbou, v níž jsou zásadní výsledky srovnávající kryoterapii, laserovou fotokoagulaci a anti-VEGF injekce. Léčba pomocí kryoterapie je vcelku rychlá, avšak velmi riziková, nepřesná a její účinek je dle CRYO-ROP jen 72,8 %. Léčba pomocí laserové fotokoagulace je časově náročnější, ale u posteriorních forem podstatně účinnější než kryoterapie. Jako nejúčinnější metoda léčby se jeví intravitreální aplikace anti-VEGF injekcí. Její úspěšnost se ukazuje i u posteriorních forem na 90,2 %. Zatím ještě není schválena pro léčbu ROP, ale je mnoha studiemi doporučována jako primární léčba.

Závěrečná část práce zobrazuje stav zraku u nedonošených dětí a u těch, které byly léčeny pro ROP. Nedonošené děti jsou z 20 % postiženy refrakčními vadami strabismem a amblyopií. Přitom u nedonošených dětí s ROP komplikuje refrakční stav oka i léčba. Nejméně ohleduplná je kryoterapie, u níž je 55% pravděpodobnost myopie nad  $-6D$ . U posteriorních forem bývá častá myopie po fotokoagulaci, dosahuje hodnot nad  $-8D$  u 51 % dětí. Aplikace anti-VEGF se jeví jako nejšetrnější také u posteriorních forem a po aplikaci injekce se vyskytuje vysoká myopie  $-8D$  jen u 4 % dětí.

Léčba pomocí anti-VEGF injekcí se jeví jako správný směr v léčbě ROP, ale je třeba ještě dalších studií, které by potvrdily absenci dlouhodobých nežádoucích účinků.

## Zdroje

- [1] BOREK, I. a kol. *Vybrané kapitoly z neonatologie a ošetrovatelské péče*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1997. ISBN 80-7013-245-0
- [2] SEDLÁŘOVÁ, P. a kol. *Základní ošetrovatelská péče v pediatrii*. Praha: Grada Publishing, 2008. ISBN 978-80-247-1613-8
- [3] MARKOVÁ, J. *Zpráva o novorozenci 2012*. ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 52/2013.
- [4] ROZSÍVAL, P. a kol. *Oční lékařství*. Praha: Galen, 2006. ISBN 80-7262-404-0
- [5] AUTRATA, R. – ČERNÁ, J. *Nauka o zraku*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 80-7013-362-7
- [6] ČIHÁK, R. *Anatomie 3*. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 978-80-247-1132-4
- [7] KUČHYNKA, P. a kol. *Oční lékařství*. Praha: Grada Publishing, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8
- [8] ŠTROFOVÁ, H. a kol. *Interní medicína pro praxi v Praze* [online]. © 2011 [cit. 2015-28-04]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/05/07.pdf>
- [9] GERINEC, A. *Detská oftalmológia*. Martin: Osveta, 2005. ISBN 978-80-8063-181-9
- [10] TERRY, T. L. „Extreme prematurity and fibroblast overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens“. *Amer. J. Ophthalmol*, 25, 1942, s. 203–204.

- [11] AUTRATA, R. – ŠENKOVÁ, K. – HOLOUŠOVÁ, M. – KREJČÍŘOVÁ, I. – DOLEŽEL, Z. – BOREK, I. „Přínos intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů v léčbě prahového ROP 3+ v zóně I-II: Výsledky čtyřleté studie“. *Česká a slovenská oftalmologie*, roč. 68, 2012, č. 1, s. 29–36. ISSN 1211-9059
- [12] ODEHNAL, M. – MALEC, J. – HLOŽÁNEK, M. – DOSTŘELOVÁ, D. „Klinický obraz a výsledky léčby u retinopatie nedonošených v zóně 1 sítnice“. *Česká a slovenská oftalmologie*, roč. 62, 2006, č. 5, s. 316–323. ISSN 1211-9059
- [13] PREPIAKOVÁ, Z. – TOMČÍKOVÁ, D. – KOSTOLNÁ, B. – GERINEC, A. „Retinopatia prematurných detí. I. část“. *Česká a slovenská oftalmologie*, roč. 70, 2014, č. 2, s. 44–49. ISSN 1211-9059
- [14] AUTRATA, R. – ŠENKOVÁ, K. – UNČOVSKÁ, E. – KREJČÍŘOVÁ, I. – ŘEHŮŘEK, J. „Retinopatie nedonošených – možnosti léčby“. *Trendy v dětské oftalmologii a strabologii*, 2010, s. 14–18. ISSN 1213-1032
- [15] PREPIAKOVÁ, Z. – TOMČÍKOVÁ, D. – KOSTOLNÁ, B. – GERINEC, A. „Retinopatia prematurných detí – terapia. II. část“. *Česká a slovenská oftalmologie*, roč. 70, 2014, č. 2, s. 50–54. ISSN 1211-9059
- [16] „Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results“. *Arch Ophthalmol*, roč. 106, 1988, s. 471–479.
- [17] „Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial“. *Arch Ophthalmol*, roč. 121, 2003, č. 12 s. 1684–1694.

- [18] PIEH, C. – AGOSTINI, H. – BUSCHBECK, C. – KRÜGER, M. – SCHULTE-MÖNTING, J. – ZIRRGIEBEL, U. – DREVS, J. – LAGRÈZE, W. A. „VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity“. *Br J Ophthalmol*, roč. 92, 2008, č. 5, s. 689–693.
- [19] LILÁKOVÁ, D. – HEICMANOVÁ, D. – MAREŠOVÁ, J. „Kvalita vidění u nedonošených dětí – první výsledky“. *Česká a slovenská oftalmologie*, roč. 62, 2006, č. 5, s. 334–338. ISSN 1211-9059
- [20] SCHALIJ-DELFOS, E. N. et al. „Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors“. *Br J Ophthalmol*, roč. 84, 2000, s. 963–967.
- [21] Retinopathy of prematurity ROP guide [online] © 2015 [cit. 2011-14-05]. Dostupné z: <http://retinopathyprematurity.com/rop/beat-rop-trial-bevacizumab-avastin-vs-laser/>
- [22] GELONECK, M. M. et al. „Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial“. *JAMA Ophthalmol*, roč. 132, 2014, č. 11, s. 1327–1333.
- [23] KNIGHT-NANAN, D. M. – O’KEEFE, M. „Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up“. *Br J Ophthalmol*, roč. 80, 1996, č. 11, s. 998–1001.