

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
"МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
"МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА" ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

на правах рукописи

Городецкая Юлия Борисовна

ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ СЕТЧАТКИ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ.

Научный доклад

по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина
по специальности 3.1.5. Офтальмология

Научный руководитель

Д.м.н. профессор Яровой Андрей Александрович

Рецензенты:

К.м.н. Якушев Павел Владимирович

К.м.н. Клеянкина Светлана Сергеевна

Москва 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень разработанности.

Ретинальная вазопрлиферативная опухоль (ВПО) является редким приобретенным поражением сетчатки. Впервые она была выделена в отдельную группу опухолей сетчатки Vaines P.S. в 1982 году, который описал периферические телеангиоэктазии в сочетании с фиброклеточными мембранами в пяти случаях. Долгое время ВПО не характеризовались единым термином, а обозначались как «гемангиома», «ангиомоподобное образование», «ангиома», «ангиоматозная масса» и «периферическая телеангиэктазия сетчатки». В 1995 г. группой авторов во главе с Shields C.L. на основании описанных 103 пациентов был предложен актуальный на сегодняшний день термин ВПО для обозначения сосудистых ретинальных образований. Однако среди исследователей нет единодушия в употреблении данного названия и опровержения использования термина «опухоль» не в прямом его значении встречаются до сих пор. Упоминания ВПО в литературе представлены описанием клинических случаев, либо небольших серий; единственное в мире исследование, отличающееся своим объемом набранного материала, принадлежит группе авторов, где были описаны 334 пациента с ВПО (Shields C.L., 2013).

Объективных эпидемиологических данных о распространённости ВПО в настоящий момент нет ввиду низкой распространенности данного заболевания. По сведениям некоторых исследователей, в приблизительно равной степени поражениям подвержены лица обоих полов, а манифестация заболевания может произойти в любом возрасте. Согласно классификации, предложенной Shields C. L., ВПО могут быть первичными - идиопатическими или вторичными - развивающимися вследствие предшествующего заболевания. Среди наиболее частых причин развития вторичных ВПО отмечают пигментный ретинит, токсоплазмоз, токсокароз, туберкулез, увеиты, травмы, отслойку сетчатки (Яровой А.А., 2017; Shields

C.L., 2013; Mori K., et al., 2007; Tranos P., 2006; Hadden P.W., 2004; Hann H., 2000; Lafaut B.A., 1999; Medlock R.D., 1990). Несмотря на периферическое расположение, существенное снижение остроты зрения может происходить из-за связанных с ВПО витреоретинальных проявлений, таких как макулярные отеки и экссудация, эпиретинальный фиброз, отслойка сетчатки и гемофтальм (Shields C.L., 2013; Makdoui K., 2011; Hiscott P., 2009; Schwartz P.L., 1990).

Ввиду вышеописанных причин систематизированные данные по клиническим проявлениям, особенностям инструментальных методов исследования данного заболевания также отсутствуют. Описания, встречающиеся в литературе, скупы и, чаще всего, представленные единичными клиническими случаями или малыми сериями случаев. Гистопатологические особенности ВПО изучались мало, в основном на материале энуклеированных глазных яблок, таким образом, описаний материала, полученного при органосохраняющем лечении, а тем более на ранних стадиях процесса не проводилось. Несмотря на то, что впервые гистологические признаки подобных образований Henkind P. и Mogan G. описали в 1966 г., в настоящее время нет представления о целостной морфологической картине ВПО. По данным литературы, результаты гистологического анализа разнятся: в части исследований приводятся сведения о реактивном воспалительном процессе, в других же – о фиброзном перерождении ткани сетчатки. В отличие от зарубежных авторов, в отечественной литературе до настоящего времени данной теме не было уделено достаточного внимания, полноценного изучения клинической картины, а также морфологических исследований не проводились вовсе.

Лечение ВПО – еще менее освещенный вопрос, в настоящее время в литературе есть лишь разрозненные сведения о попытках применения в отдельных случаях различных методов лечения, таких как: лазерные методы воздействия (ограничительная лазерная коагуляция, фотодинамическая терапия, термотерапия), криодеструкция, брахитерапия, интравитреальное

введение лекарственных средств (ингибиторов ангиогенеза), а также эндовитреальное вмешательство (Jariassu R.M., 2008; Saldanha M.J., 2008; Guerra R.L., 2013; Rogers C., 2014; Сдобникова С.В., 2014.). Эффективность всех этих методов лечения не ясна, часто их применение оказывается недостаточным, либо вызывает временный регресс процесса, что обуславливает необходимость повторного лечения или комбинации нескольких методов. Зарубежными авторами выдвигаются предположения, что способ лечения может зависеть от размера опухоли и ее расположения (Shields C.L., 2013). Так имеются данные об использовании транспупиллярной термотерапии, применение которой существенно ограничено диапазоном размеров образования и его расположением – «высокие» очаги с большой протяженностью, а также расположенные на крайней периферии не поддаются эффективному воздействию, что может послужить причиной продолженной активности и развития осложнений. Криотерапия также обладает низкой эффективностью в ряде случаев и может приводить к усилению активности очага с развитием фиброза и формированием отслоек сетчатки. Наибольшие надежды связаны с брахитерапией Ru^{106} , опыт применения которой для лечения ВПО описан на небольших группах пациентов, при этом не существует четких диапазонов эффективных доз облучения при брахитерапии. Применение стандартных офтальмоаппликаторов для радиоактивного облучения при лечении образований малых размеров приводит к развитию постлучевых осложнений и избыточному облучению здоровых тканей глаза. Несмотря на нередкое развитие вторичных витреоретинальных изменений эндовитреальное лечение подобных образований широко не применялось, сведения об эндорезекции ВПО практически отсутствуют, что требует подробной разработки данного метода и определению его места.

Орфанность ВПО обуславливает скудные научные сведения относительно отсутствия достоверных и подтверждённых данных о клиническом течении этого заболевания, диагностической ценности

различных методов исследования, морфологических особенностях ВПО, а также об алгоритмах выбора оптимальных методов лечения и их результатов. При этом следует отметить отсутствие четких рекомендаций по выбору того или иного метода, часто опыт различных исследователей основан на эмпирических данных, либо это повторение ранее проведенных исследований. Таким образом, вопрос исследования клинимоρφологических особенностей, диагностических показателей, возможностей и преимуществ различных методов лечения, а также функциональных перспективах является актуальным на сегодняшний день.

Цель исследования:

Разработать алгоритм функционально-сберегающего лечения пациентов с вазопротиферативной опухолью сетчатки на основе клинимо-диагностических характеристик и особенностей данного заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности течения клинической картины ВПО на основании анализа ретроспективного и проспективного исследования;
2. Изучить возможности и клиническую значимость различных методов диагностики ВПО;
3. Представить и проанализировать морфологическую картину ВПО на основании гистологического материала, полученного различными вариантами хирургических вмешательств;
4. Оптимизировать методы брахитерапии Ru^{106} и эндовитреальной хирургии при функционально-сберегающем лечении ВПО на разных стадиях, оценить их результаты;
5. На основании изученных клинимо-диагностических особенностей ВПО разработать алгоритм выбора оптимального метода лечения, определить показания и противопоказания.

Новизна исследования и практическая значимость:

Получены данные о распространенности ВПО среди пациентов с внутриглазными образованиями по обращаемости в специализированный центр, а также целостное описание клинической картины различных вариантов ВПО на большой выборке пациентов. Определена диагностическая значимость и приоритет использования различных методов диагностики больных с ВПО.

Полученный различными способами (при органосохранном лечении, энуклеации) морфологический материал ВПО, информативен позволил получить полноценную гистологическую картину ВПО при резекции единым блоком, показана стадийность развития процесса.

Оптимизирован метод брахитерапии Ru^{106} при лечении беспигментных новообразований, в том числе ВПО. Разработан способ и соответствующее устройство для определения проекции новообразования глазного дна на склеру, а также разработано коллимирующее устройство для брахитерапии внутриглазных образований малого диаметра, а также способ его применения при брахитерапии ВПО. Разработана новая модель офтальмоапликатора для брахитерапии периферических образований малого размера с парацентральной активной частью.

Разработан способ лечения доброкачественных ретинальных ангиоматозных новообразований путем предварительной перевязки ретинальных сосудов. Дополнительно разработана микроклипса для клипирования ретинальных сосудов через инжектор. Оптимизирован и внедрен в практику метод эндовитреального лечения ВПО с эндорезекцией образования.

Разработан алгоритм ведения пациентов с ВПО для определения оптимального метода лечения, а также определены показания и противопоказания для лечения.

Положения, выносимые на защиту.

1. Вазопрлиферативная опухоль сетчатки – редкое доброкачественное заболевание с разнообразной клинической картиной, требующее тщательного диагностического исследования для определения оптимальной тактики ведения пациентов.
2. Эндорезекция ВПО при проведении эндовитреального вмешательства эффективный метод лечения при наличии вторичных витреоретинальных изменений, позволяющий купировать не только осложнения, но и предотвратить их повторное развитие.
3. Брахитерапия Ru^{106} является методом выбора при наличии образований с величиной проминенции свыше 3 мм и отсутствии витреоретинальных осложнений, позволяющий добиться инволюции очага ВПО при развитии минимальных постлучевых изменений.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационной работы, имеется 8 патентов РФ.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками, содержит 12 таблиц. Указатель литературы включает 102 источника, из них 10 отечественных и 92 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы.

Исследование проводилось в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России на

базе офтальмологических отделений офтальмоонкологии и радиологии, а также витреоретинальной хирургии. Начальным этапом было ретроспективное изучение данных амбулаторных карт из архива с целью идентификации пациентов с интересующим диагнозом. В результате поиска для исследования было отобрано 45 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом «вазопролиферативная опухоль сетчатки» и пролеченных различными методами с 2009 по 2018 годы. Среди обнаруженных случаев у 13 больных в указанный период было проведено лазерное терапевтическое лечение в виде транспупиллярной термотерапии образования, у 8 пациентов в качестве лечения использовалась криотерапия, у 9 – брахитерапия. Остальные 15 пациентов находились под динамическим наблюдением с регулярным контролем состояния глазного дна и зрительных функций. Вторым этапом в ходе проспективного набора в исследование были включены 66 пациентов, получавших лечение и находящихся под наблюдением в головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, и 2 пациента, получавших лечение в региональных филиалах ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» г. Хабаровска и г. Новосибирска. Набор пациентов закончен в 2021г.

Формирование групп проводилось в зависимости от тактики ведения пациентов. При установлении диагноза ВПО каждый случай рассматривался нами с точки зрения применения активного лечения, либо динамического наблюдения. Таким образом были сформированы две группы: наблюдения и лечения, последняя, в свою очередь, была разделена на четыре подгруппы в зависимости от метода лечения – транспупиллярной термотерапии, криодеструкции, брахитерапии и эндовитреальной резекции. Для формирования групп нами были сформулированы критерии включения и исключения, наличие ВПО на глазном дне являлось абсолютным критерием включения во все группы исследования. Критериями исключения из исследования явились наличие иных доброкачественных новообразований

сетчатки, таких как: ангиоматоз, связанный с синдромом Гиппеля-Линдау, кавернозная или рацемозная гемангиомы. На различных этапах ведения из группы наблюдения были исключены 8 пациентов в связи с отказом дальнейшего наблюдения и возможного лечения в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

Методы статистического анализа результатов исследования.

Данные всех пациентов вносились в таблицу на базе программного обеспечения «Microsoft» (Microsoft Office Excel 2019, США), включая анамнестические особенности, клинические, физикальные данные и детали хирургического вмешательства. В дальнейшем изучаемые параметры подвергались статистическому и качественному анализу. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office Excel 2019 («Microsoft», США).

Оптимизация методов эндорезекции и брахитерапии Ru^{106} в лечении пациентов с ВПО.

Эндовитреальная хирургия – современный и перспективный метод лечения не только при наличии витреоретинальной патологии, но и при иных заболеваниях глаза, сопровождающихся осложнениями со стороны стекловидного тела и сетчатки. В настоящем исследовании в группу случаев, где в качестве лечения было показано проведение витреоретинальных операций вошли 32 пациента. Все вмешательства осуществлялись комбинированным способом с удалением хрусталика на начальном этапе хирургии. Основной задачей витреоретинального вмешательства при лечении ВПО является тщательное, но при этом безопасное выделение и удаление очага. Для этого был оптимизирован метод витрэктомии и эндорезекции очага ВПО, разработан способ лечения доброкачественных ретинальных внутриглазных образований (патент РФ № 2716484 от 11.03.2020г.). Согласно предложенному способу первым этапом проводилась

трехпортовая 25G витрэктомия в области очага, далее через один из портов в витреальную полость вводят иглу с нитью нейлон 10-0, бимануально при помощи двух эндовитреальных пинцетов на крупные или средние сосуды, идущие непосредственно к образованию, накладывалась лигатура на расстоянии 2-3 мм от края очага, фиксированная двумя узлами, при этом игла с нитью удалялась через порт. Далее проводилась субтотальная витрэктомия во всех отделах глазного дна с постепенной диатермией сосудов в области ВПО, после чего проводилась резекция очага. Предварительное наложение лигатуры на питающие сосуды позволяло в данных случаях уменьшить кровенаполнение очага, что, в свою очередь, в совокупности с диатермией обеспечивает стабильный гемостаз во время операции и существенно снижает риск кровотечения.

Помимо эндовитреального лечения в настоящем исследовании пациентам проводилась брахитерапия Ru^{106} , методика которой также была доработана и оптимизирована для лечения ВПО. При применении брахитерапии в качестве лечения злокачественных высокопигментированных образований определение границ очага в проекции на склере возможно при помощи диафаноскопии, либо трансиллюминации. Однако, учитывая особенности ВПО, а именно их малый размер и беспигментную природу, определение таким методом местоположения образования и его границ в большинстве случаев не представляется возможным. В связи с этим был разработан способ определения положения офтальмоаппликатора при брахитерапии новообразований глазного дна (патент РФ № 2734137 от 13.10.2020г.). В ходе разработки описанного метода было предложено устройство для одномоментной локализации и разметки центра проекции очага ВПО на склере, позволяющее сократить количество манипуляций, а именно неоднократную ротацию глазного яблока за экстрасклеральные мышцы, а также облегчает процесс нанесения маркировки сразу при определении интересующей зоны, необходимой для

точного расположения офтальмоаппликатора (патент РФ № 2750968 от 07.07.2021г.).

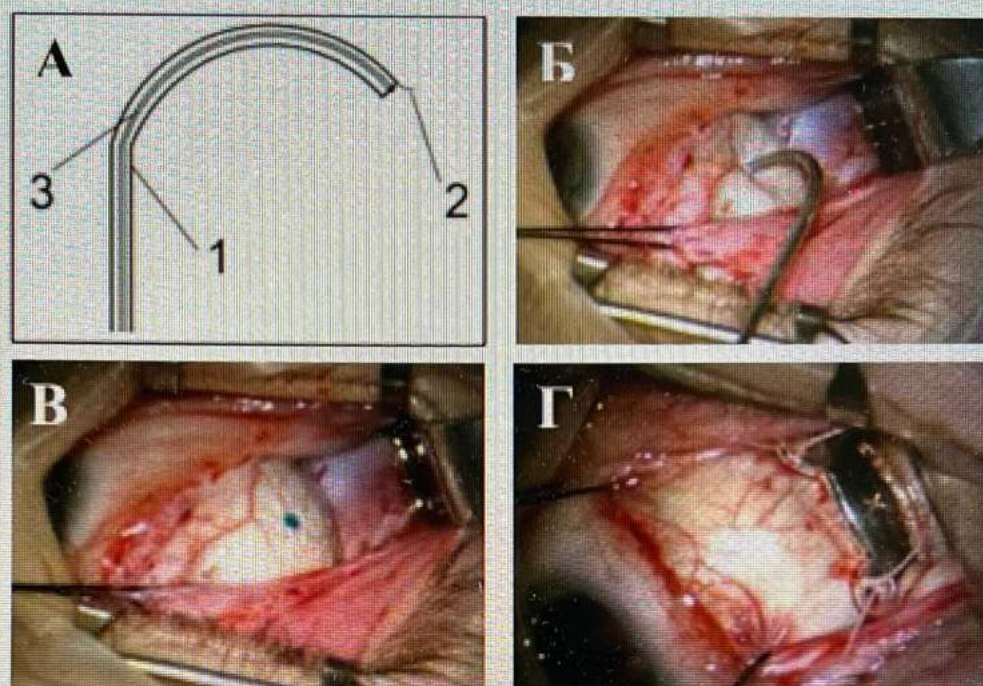


Рис. 1. А – устройство для определения проекции центра очага на склере (1 – рабочая часть, 2 – фиксирующий крючок, 3 – поршневой механизм), Б – склерокомпрессия в области центра проекции очага; В – точка склерального вдавления, отмеченная красителем; Г – фиксация офтальмоаппликатора к склере.

После подготовительных хирургических этапов при контакте рабочей части с обнаженной склерой производится поиск центра проекции внутриглазного образования под контролем не прямой офтальмоскопии. С помощью фиксирующего крючка положение рабочей части устройства на поверхности склеры закрепляется и за счет давления на поршневой механизм красящий элемент наносит разметку генциановым фиолетовым красителем, соответствующей определенной зоне. Офтальмоаппликатор фиксируется к склере, на конъюнктиву накладывается узловый шов.

Периферическая локализация очагов ВПО, а также вариативность их размеров послужили причиной разработки нового типа офтальмоаппликатора со смещенным дозным полем, а также

коллимирующего устройства для применения при брахитерапии с целью создания дозного поля заданного размера. При лечении периферических очагов ВПО с использованием стандартного типа офтальмоаппликатора ведет к увеличению площади облученных тканей, что в свою очередь может способствовать развитию постлучевых осложнений. С целью оптимизации брахитерапии при периферических образованиях была разработана модель офтальмоаппликатора, отличающаяся от стандартного смещенной к периферии, относительно центра матрицей с радиоактивным элементом (патент на полезную модель РФ № 205697 от 29.07.2021г.).

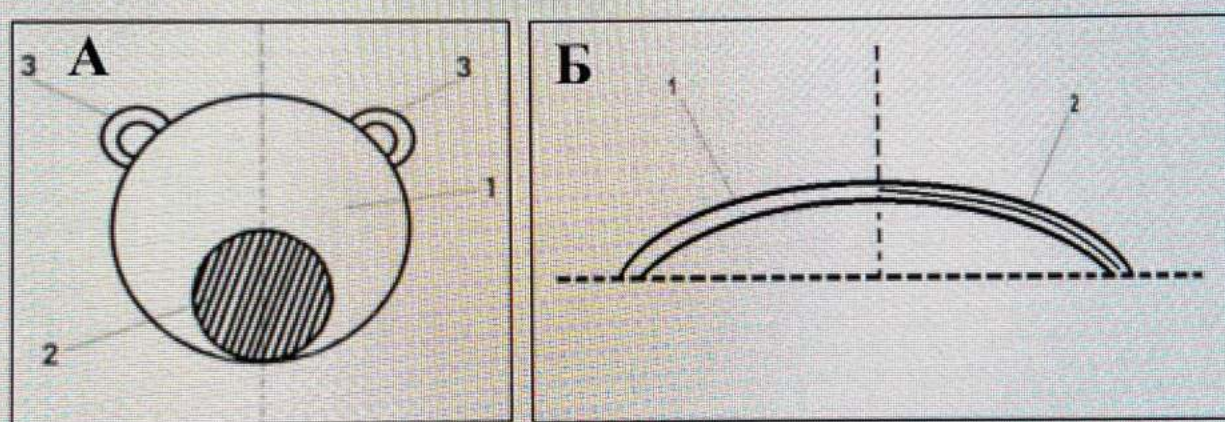


Рис. 2. Офтальмоаппликатор со смещенным дозным полем. А - вид сверху, Б - разрез А-А рабочей части. 1 – рабочая часть ОА, 2 – метка в пределах границ матрицы с радиоактивным веществом, 3 – фиксирующие элементы.

Вариация форм включают круглую и овальную матрицы, обеспечивающие оптимальную площадь покрытия в каждом отдельном случае. Для правильного ориентирования офтальмоаппликатора в операционном поле на наружную его поверхность нанесена разметка, соответствующая положению активной матрицы. Для осуществления прецизионной брахитерапии с максимально возможным сокращением площади облучения здоровых тканей было разработано коллимирующее устройство (коллиматор), состоящее из рабочей части с окном округлой или овальной формы и фиксирующих элементов в составе 3-6 крючков (патент

РФ № 2754519 от 02.09.2021г.). Подготовка к работе предложенного устройства состоит в расположении коллиматора на внутренней поверхности выбранного офтальмоаппликатора и фиксации крючками, такое положение обеспечивает эффективное экранирование радиоактивного излучения офтальмоаппликатора и формирование дозного поля заданной формы и размеров за счет перфорации в рабочей части.



Рис. 3. Коллимирующее устройство. А – внешний вид коллимирующего устройства из серебра толщиной 1 мм и диаметром окна 5 мм; Б – фиксация комплекса «коллиматор – офтальмоаппликатор» к склере.

Данная модель коллимирующего устройства была разработана и апробирована совместно с кафедрой медицинской физики НИЯУ МИФИ. Оптимальные параметры толщины коллиматора для эффективного экранирования радиоактивного излучения были определены с помощью компьютерного моделирования. В результате моделирования была определена оптимальная толщина, равная 1.0 мм, позволяющая эффективно блокировать излучение офтальмоаппликатора вне коллимирующего контура.

Результаты исследования.

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 2 до 86 лет, в среднем – $46 \pm 19,5$ лет. Мужчин было 36 (32%), женщин – 77 (68%). Распределение по возрастным группам проводилось по общепринятым

периодам жизни: раннее детство (1-3 года), первое детство (4-7 лет), второе детство (8-12 лет), подростковый возраст (13-16 лет), юношеский возраст (17-21 год), I период зрелого возраста (22-35 лет), II период зрелого возраста (36-60 лет), пожилой возраст (61 – 74 года) и старческий возраст (75 – 90 лет).

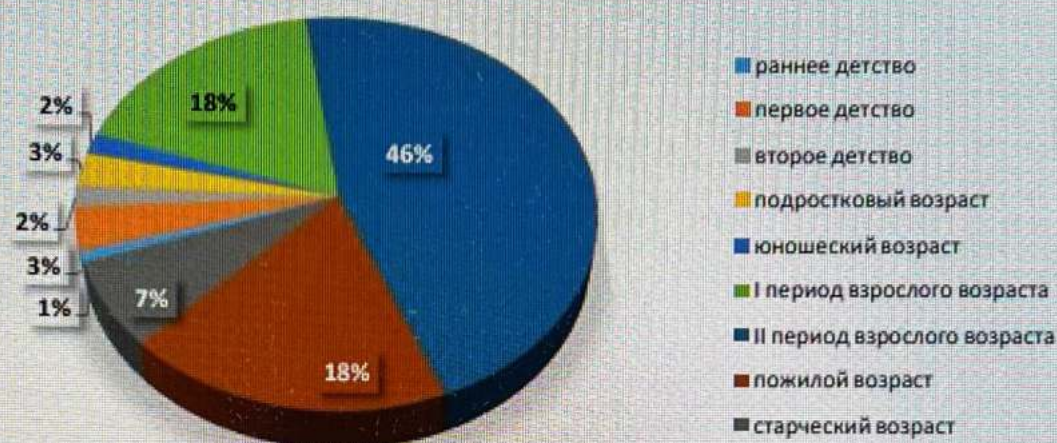


Диаграмма 1. Распределение пациентов с ВПО по возрастным группам.

Среди сопутствующей соматической патологии у пациентов старшей возрастной группы наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь у 42 пациентов (37%), сахарный диабет 2 типа у 5 пациентов (4%). У одного пациента из группы I периода зрелого возраста в анамнезе был сахарный диабет I типа, еще у одной пациентки этой же возрастной группы был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит. Все указанные пациенты были компенсированы по основному заболеванию и регулярно принимали фоновую терапию.

При направлении в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России у 32 (28%) пациентов был указан диагноз «новообразование хориоидеи», 26 (23%) пациентов были направлены с диагнозом «другие заболевания глаз», в 11 (9,5%) случаях был выставлен диагноз «хориоретинит», из которых 5 (4%) случаев «ретиinit Коатса», 3 (2,4%) случая «тапеторетинальной абiotрофии» или «пигментного ретинита». В 13 (11%) случаях пациенты обращались с

установленным диагнозом «ангиоматоз сетчатки, синдром Гиппеля-Линдау», у 11 (9,5%) пациентов диагнозом направившего учреждения явилась «вазопролиферативная опухоль сетчатки», в 6 (5%) – «гемофтальм». Диагнозы «отслойка сетчатки» и «uveит» встречались в равном количестве случаев – по 5 (4%), «эпиретинальный фиброз» и «макулярный отек» - по 2 (1,6%) случая, диагнозы «ретинобластома» и «токсоплазмоз» встречались однократно.

При первичном обращении всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее стандартные и дополнительные методы исследования. В результате чего, максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) пораженного глаза варьировала от 0,01 до 1,2 и в среднем составила $0,4 \pm 0,35$, МКОЗ парного глаза варьировала от 0,01 до 1,5, в среднем составляла $0,8 \pm 0,3$.

Непосредственный осмотр глазного яблока включал проведение биопикроскопии переднего отрезка, а также непрямой офтальмоскопии глазного дна. У всех пациентов на момент первичного осмотра не было выявлено каких-либо патологических изменений придаточного аппарата глаза, включая аномалии развития. У 50 пациентов на 52 (42%) глазах отмечалось помутнение хрусталика разной степени выраженности. Среди пациентов с катарактой основную долю занимали представители II зрелого возрастного периода – 22 (44%) пациента, из группы пожилого возраста помутнение хрусталика обнаруживалось у 14 (28%) пациентов, из групп I зрелого возрастного периода и старческого возраста катаракта диагностирована у равного количества больных – по 7 (14%). Детали глазного дна, а также состояние очагов ВПО оценивались при проведении непрямой офтальмоскопии. Общее количество ВПО у всех пациентов насчитывало 146 очагов. По локализации, наиболее частое расположение они занимали в нижне-наружном квадранте глазного дна, а именно 72 (49%) очага. Помимо типичной для данного образования локализации, 24 (16%) ВПО обнаруживались в наружном отделе, в нижнем и верхнем отделах

глазного дна определялось одинаковое количество очагов – по 21 (15%), во внутреннем отделе было отмечено наименьшее количество локализаций – 9 (6%) ВПО. Среди вторичных изменений со стороны витреретинального интерфейса встречались следующие: отслойка сетчатки, эфиретинальный фиброз, макулярный отек. При наличии очагов ВПО отслойка сетчатки локализовалась непосредственно в зоне поражения и представляла собой приподнятость, ограничивающую область субретинальной экссудации, либо распространяющуюся на несколько квадрантов глазного дна. При сформировавшейся грубой эфиретинальной мембране при офтальмоскопии в макулярной зоне наблюдался феномен «целлофановой пленки», заключающийся в неравномерном блестящем макулярном рефлексе, а также складчатость на поверхности сетчатки, вызывающая ее деформацию. Более «нежные» эфиретинальные мембраны визуализировались только при использовании дополнительных методов исследования – оптической когерентной томографии (ОКТ). Макулярный отек офтальмоскопически диагностировался не во всех случаях и подтверждался при анализе результатов дополнительных методов исследования, а именно снимков ОКТ. При осмотре он представлялся в виде ступенчатости макулярного рефлекса, либо в виде микрополостей в фовеолярной зоне – в случае крупных кист.

Для определения размеров ВПО, соотношения с оболочками глаза и другими структурами проводилось ультразвуковое исследование в режиме В-сканирования, а также ультразвуковой биомикроскопии. По данным исследования в различных режимах средняя высота очагов ВПО составила $2,6 \pm 1,1$ мм, в диапазоне от 0,29 до 6,8 мм, средняя протяженность основания очага составила $6,3 \pm 2,8$ мм, в диапазоне от 0,8 до 15,2 мм. При обширных отложениях твердых экссудатов под сетчаткой определение точных размеров самих узлов было затруднительно, а высота проминенции оценивалась от границы твердых субретинальных масс.

Дополнительным методом оценки состояния очага при диагностике ВПО является флуоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ). При средне

периферическом расположении очага были получены данные о наличии сосудистой сети в области ВПО, выявлены признаки, характерные для данного образования. Среди этих признаков стоит отметить блокирование флуоресценции в области очага в раннюю фазу, появление неравномерной диффузной гиперфлуоресценции в фазу рециркуляции и паравазальный ликедж красителя в позднюю фазу. Данные ФАГ позволили определить степень активности образования, исходя из объема визуализированной сосудистой сети. Диагностическая ценность этого метода заключается в возможности динамического контроля за состоянием вазопрлиферативного очага, его изменениях при наблюдении, а также степени инволюции после лечения (брахитерапии).

Данные о вторичных изменениях в витреомакулярном интерфейсе были получены при помощи ОКТ, которая позволяет получить прижизненный гистологический срез сетчатки. Среди вторичных изменений были: макулярный отек и эпиретиальный фиброз. При этом было выявлено разнообразие перечисленных изменений от тонких эпиретинальных мембран и мелких парафовеолярных кист до грубых деформирующих поверхность сетчатки мембран и крупных интратетинальных кистозных полостей. Эти данные позволили оценить вероятность хирургического лечения, а также объем предстоящего эндовитреального вмешательства при его необходимости.

Результаты лечения ВПО.

Лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ) является современным методом, суть которого заключается в высокоэнергетическом воздействии лазерного излучения на внутриглазное образование, за счет определенной длины волны лазера достигается воздействие на ткани образования без повреждения глубжележащих структур. ТТТ широко используется при лечении как злокачественных, так и доброкачественных новообразований глазного дна. Данная группа была ретроспективной, в нее вошли 13 пациентов, которым проводилось лечение указанным методом. При

дооперационной диагностике во всех случаях было зафиксировано наличие очага ВПО периферической локализации на глазном дне. Средний возраст пациентов в данной группе составил $53 \pm 19,5$ года, женщин было 9 (69%), мужчин – 4 (31%). Средний срок наблюдения составил $37 \pm 29,4$ мес.

Изменения зрительных функций после проведенного лечения наблюдались в 8 (62%) случаях, таким образом средняя величина остроты зрения через 6 месяцев после лечения составила $0,45 \pm 0,42$. У 5 (38%) пациентов острота зрения на всем сроке наблюдения не изменялась. Уровень ВГД в 12 (92%) случаях был в пределах нормальных значений, в среднем составил $16,4 \pm 3$ мм. рт. ст. По данным В-сканирования во всех случаях отмечалось уменьшение высоты проминенции, а также протяженности очага, так после лечения высота образования в среднем составила $1,8 \pm 0,7$ мм, протяженность – $4,4 \pm 2$ мм. В 4 (30%) случаях сохранялась локальная отслойка сетчатки, однако фиксировалось уменьшение ее высоты. Пациенты находились под наблюдением, хирургическое лечение отслойки сетчатки не проводилось ни в одном случае. После завершения лечения в 12 (92%) случаях при офтальмоскопическом осмотре на глазном дне в зоне очага ВПО визуализировалась остаточная рубцовая бессосудистая ткань, что расценивалось как полная регрессия. Величина мощности излучения при лечении ВПО не регламентирована, поэтому подбор этих значений проводится эмпирически с визуальным контролем и субъективной оценкой хирурга, что приводит к щадящему воздействию на образования и недостаточному эффекту, в свою очередь, это приводит к многократным повторам лечения для достижения регрессии. При лечении ТТТ образований свыше 3 мм средние параметры мощности воздействия оказываются недостаточными, а их увеличение или пролонгирование воздействия приводит к повреждению сетчатки и развитию осложнений. Ретроспективный анализ результатов пациентов с ВПО показал ограниченность применения метода ТТТ и проспективное исследования с его использованием в нашей работе не проводилось.

Одним из терапевтических методов лечения, используемых в лечение внутриглазных образований является криотерапия, механизм которой заключается в деструкции опухолевой ткани за счет чередования процессов «промораживания» и «оттаивания». В настоящем исследовании данный метод лечения применялся у 8 пациентов, составивших вторую ретроспективную группу. Средний возраст пациентов данной группы составил $29,5 \pm 14,7$ лет, пациентов женского пола было 6 (75%), мужского – 2 (25%). Исходная средняя острота зрения в данной группе составила $0,4 \pm 0,3$, среднее значение ВГД – $16,8 \pm 2,9$ мм. рт. ст. В 7 (87,5%) случаях на глазном дне был обнаружен единичный сосудистый очаг ВПО, в одном случае (12,5%) у пациента диагностированы два очага в противоположащих отделах периферической сетчатки. По данным В-сканирования средняя высота очагов составила $2,58 \pm 0,3$ мм (диапазон 2,15 – 3,21 мм), протяженность проминенции варьировала в диапазоне 4,5 – 13,6 мм и составила в среднем $7,13 \pm 3,1$ мм. В 6 (75%) случаях диагностирована вторичная отслойка сетчатки, по данным УЗИ средняя величина высоты отслойки сетчатки составила $1,76 \pm 1,2$ мм. Динамика изменения средней остроты зрения после лечения оказалась положительной, средняя острота зрения увеличилась, уровень ВГД располагался в том же диапазоне нормальных значений. По данным УЗИ отмечались изменения размеров очага после лечения, таким образом, средняя высота составила $1,84 \pm 0,66$ мм (0,8 – 2,5 мм), а протяженность – $6,5 \pm 3,9$ мм (3,1 – 12,3 мм). При офтальмоскопии после лечения на глазном дне визуализировалась остаточная ткань очага ВПО, окруженная неравномерным скоплением пигмента. Ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ВПО методом криотерапии показал, что запланированная эффективность была достигнута не во всех случаях. Ранний послеоперационный период сопровождался осложнениями, спровоцированными нарастающей экссудативной реакцией после криодействия (хемоз, отслойка сетчатки). Среди осложнений, развившихся на поздних сроках наблюдения, наиболее часто отмечалось

формирование ЭРМ, что снижало как остроту центрального зрения, так и ухудшало качество зрения появлением метаморфопсий, что, в свою очередь, требовало хирургического лечения. Учитывая вышеописанные данные, набор пациентов в проспективное исследования с применением криотерапии при лечении ВПО не проводилось, анализ результатов был ограничен ретроспективной группой.

В настоящем исследовании эндовитреальное вмешательство с эндорезекцией очага ВПО было проведено 32 пациентам с наличием вторичных витреоретинальных изменений на фоне ВПО. Среди них было 10 (31%) мужчин и 22 (69%) женщины, средний возраст пациентов в данной группе составил $50 \pm 17,1$ лет. Средний срок наблюдения составил $19,3 \pm 20$ месяцев. Исходная острота зрения в данной группе в среднем составила $0,28 \pm 0,21$, уровень ВГД был компенсирован. Средняя высота очага ВПО составила $2,6 \pm 1,2$ мм, а протяженность – $6,9 \pm 35$ мм. В 26 (81%) случаях была диагностирована отслойка сетчатки, ее высота в среднем составила $1,28 \pm 0,98$ мм. В 24 (75%) случаях было диагностировано наличие эпиретинального фиброза в зоне витреомакулярного интерфейса, что требовало хирургического удаления ЭРМ. На данном этапе на себя обращала внимание плотность самой ЭРМ и ее интимное прилегание к сетчатке, что проявлялось в невозможности удаления ЭРМ единым блоком, а в области отслоения ее от поверхности сетчатки формировался точечный геморраж. Несмотря на это, во всех случаях удалось добиться полного удаления ЭРМ в макулярной зоне. Помимо наличия ЭРМ в 22 (68%) случаях данной группы в макулярной зоне фиксировался кистозный отек, увеличивающий общую толщину сетчатки в центральных отделах (ЦТС), что диагностировалось при помощи ОКТ. Также этим методом в режиме ангиографии оценивалась площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) до лечения и в период послеоперационного ведения. Таким образом, в послеоперационном периоде было обнаружено и статистически подтверждено значимое динамическое

уменьшение толщины центральной зоны сетчатки и уменьшение ФАЗ. (Табл.

1)

Таблица 1. Изменения ЦТС и ФАЗ после эндорезекции.

поле	до лечения	после лечения		p*	парный глаз	p*
		3 мес	6 мес			
ЦТС	437±147	368±154	319±141	0,003	271±19	0,06
ФАЗ	0,156±0,17	0,193±0,07	0,21±0,13	0,00003	0,264±0,08	0,2

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию Фридмана

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест)
(парный и 6 месяцев)

В лечении внутриглазных новообразований широкое применение обрела методика брахитерапии, при которой воздействие на очаг производится без вмешательства в полости глаза. Наряду со своей неинвазивностью брахитерапия обладает рядом особенностей, которыми при планировании успешного лечения не стоит пренебрегать, а именно тщательный расчет поглощенной дозы и точное позиционирование офтальмоаппликатора. Действие радиоактивных нуклидов офтальмоаппликатора, применяемых при брахитерапии прогнозируемо и доступно для расчетов. Вычисление апикальной и склеральной поглощенной дозы проводилось с учетом физических характеристик Ru^{106} и высоты очага ВПО, таким образом чтобы величина поглощенной дозы излучения на вершину очага составляла 100-110 Гр (средняя поглощенная доза $106 \pm 16,8$ Гр), средняя доза облучения на склере составляла $445 \pm 164,4$ Гр (от 206 до 754 Гр). Подбор дозы для брахитерапии проводился эмпирическим путем, у 3 (14%) пациентов поглощенная вершиной очага ВПО составила менее 100 Гр, а именно 70-90 Гр. При этом у данных пациентов были обнаружены постлучевые осложнения различной степени выраженности. Помимо развития нежелательных воспалительных реакций нами не было отмечено положительной динамики в зоне очага ВПО, что свидетельствовало о

недостаточном эффекте и послужило основанием для пересмотра и увеличения значений поглощенных доз до 100 Гр и более. При офтальмоскопическом исследовании на всем протяжении периода наблюдения оценивалось изменение «активности» по состоянию сосудистой сети очага, а именно: ее наличие, кровенаполнение и распространенность сосудов по поверхности образования, а также по изменению экстравазальной субретинальной экссудации (периферической и макулярной). В 94% (n=16) случаев нами была выявлена облитерация сосудистой сети, что выражалось в визуальном отсутствии сосудов на поверхности вазопротрофиеративного очага, замещении сосудистой пролиферации в этой зоне фиброзными элементами.

Результаты гистологического исследования.

Весь полученный интраоперационно морфологический материал после соответствующей подготовки был изучен и проанализирован на базе лаборатории патологической анатомии и гистологии глаза клиники ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России одним специалистом. Анализу подвергался материал, полученный от 15 пациентов: 12 образцов было получено в ходе эндорезекции, 2 образца после блокэксцизии при эндовитреальном вмешательстве, а также 1 образец в виде энуклеированного глаза. В связи с особенностями забора материала, а именно мелкой фрагментацией ткани кончиком витректора малого калибра, получить единую морфологическую картину ВПО на примере материала после эндорезекции не представлялось возможным. Цельная картина процесса была получена при морфологическом анализе двух образцов после эндовитреальной блокэксцизии и на примере энуклеированного глазного яблока. Благодаря сохраненному анатомическому соседству удалось определить взаимоотношение хориоидеи с очагом ВПО, а именно, проследить отсутствие прямого сообщения, что подтверждает утверждение о том, что источником развития вазопротрофиеративного очага является не сосудистая оболочка, а сетчатка. Найденные в образцах элементы воспаления и превалирование сосудистого компонента над фиброзным,

подтверждает активность вазопротиферативного процесса на начальных стадиях роста образования.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина ВПО отличается широким разнообразием и мультиформностью, включая как бессимптомное наличие периферического образования, так и тяжелые вторичные изменения, ведущие к стойкому снижению функциональных возможностей глаза.
2. Методы ультразвукового исследования в режиме В-сканирования и УБМ показали свою диагностическую значимость в определении не только местоположения очага на глазном дне, но и в точном измерении размеров проминенции, что существенно влияет на выбор тактики ведения пациентов. ФАГ оказалась эффективным методом при оценке активности очагов ВПО и визуализации сосудистой сети образования. ОКТ с дополнительным режимом ангиографии позволяет оценить состояние витреомакулярного интерфейса при наличии периферической ВПО, определить степень вовлеченности центральной зоны сетчатки в патологический процесс.
3. Гистологический материал ВПО, полученный при функционально-сберегающем лечении достоверен, и позволяет получить цельную картину ВПО, отличающуюся стадийностью, которая подтверждает динамический процесс развития образования.
4. Оптимизированные методы эндовитреального вмешательства и брахитерапия Ru^{106} являются эффективными и функционально-сберегающими методами лечения ВПО на различных стадиях развития процесса, с разной степенью выраженности вторичных изменений.
5. Учитывая клинико-диагностические особенности развития ВПО возможно определить оптимальную тактику ведения пациента с учетом определенного набора диагностических критериев, что в свою очередь позволяет добиться максимальных функциональных и анатомических результатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение стандартного офтальмологического набора диагностических исследований недостаточно для корректного диагностирования ВПО.
2. Дополнительные методы визуализации, такие как: УЗ-исследования в различных режимах, ФАГ и ОКТ с ОКТ-ангио протоколом позволяют получить полный объем диагностических результатов, необходимый для определения тактики ведения пациентов с ВПО.
3. При сохранных визуальных функциях, отсутствии вторичных изменений со стороны витреомакулярного интерфейса следует придерживаться тактики активного динамического наблюдения с периодическим контролем.
4. Наличие вторичных витреоретинальных изменений, является показанием для хирургического эндовитреального лечения с эндорезекцией очага ВПО.
5. При наличии активного периферического очага малых размеров и начальных макулярных изменениях рекомендуется применению оптимизированной методики брахитерапии Ru¹⁰⁶.

Список статей и изобретений, опубликованных по теме диссертации.

Патенты РФ на изобретения и полезные модели:

1. Патент RU 2716484 «Способ лечения доброкачественных ретинальных внутриглазных образований», дата публикации 11.03.2020;
2. Патент RU 2727878 «Микроклипса для клипирования сосудов сетчатки», дата публикации 24.07.2020;
3. Патент RU 199910 «Инжектор для имплантации микроклипсы для клипирования сосудов сетчатки», дата публикации 25.09.2020;

4. Патент RU 2734137 «Способ определения положения офтальмоаппликатора при брахитерапии новообразований глазного дна», дата публикации 13.10.2020;
5. Патент RU 2750968 «Устройства для определения проекции новообразования глазного дна на склере», дата публикации 07.07.2021;
6. Патент RU 2754519 «Коллимирующее устройство при брахитерапии внутриглазных образований», дата публикации 02.09.2021;
7. Патент RU 205697 «Офтальмоаппликатор для брахитерапии внутриглазных образований периферической локализации», дата публикации 29.07.2021
8. Патент RU 2766748 «Устройство для транссклеральной лазерной термотерапии внутриглазных опухолей», дата публикации 15.03.2022

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Городецкая Ю.Б., Яровой А.А., Горшков И.М., Логинов Р.А. Вазопродлиферативные опухоли сетчатки. Современный подход к лечению. Офтальмохирургия. 2021;(2):86-93.
2. Яровой, А. А., Яровая, В. А., Володин, Д. П., Котельникова, А. В., Котова, Е. С., Городецкая, Ю. Б. Псевдоретинобластомы: спектр патологии и частота в различных возрастных группах. Анализ 14-летнего опыта. Российская детская офтальмология. 2021; (2):9-14.
3. Яровой А. А., Горшков И.М., Городецкая Ю.Б., Логинов Р.А. Брахитерапия в лечении вазопродлиферативной опухоли сетчатки. Офтальмохирургия. 2022;(2):15-19.
4. Яровой А. А., Горшков И. М., Шацких А. В., Городецкая Ю.Б. Вазопродлиферативная опухоль сетчатки: морфологические особенности. Архив патологий.