

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

На правах рукописи

Городецкая Юлия Борисовна

**ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ОПУХОЛЬ СЕТЧАТКИ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ФУНКЦИОНАЛЬНО-СБЕРЕГАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ.**

3.1.5 – Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Яровой Андрей Александрович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Эпидемиологические данные.....	11
1.2. Патогенез и гистологическая картина.....	12
1.3. Клиническая картина.....	13
1.4. Инструментальная диагностика вазопролиферативной опухоли сетчатки.....	15
1.5. Лечение вазопролиферативной опухоли сетчатки.....	17
1.5.1. Лазерные методы.....	18
1.5.2. Фотодинамическая терапия.....	20
1.5.3. Криотерапия.....	21
1.5.4. Интравитреальное введение лекарственных веществ.....	22
1.5.5. Брахитерапия.....	23
1.5.6. Эндовитреальная хирургия.....	25
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	30
2.1. Материалы исследования.....	30
2.1.1. Отбор больных.....	30
2.1.2. Формирование групп.....	31
2.2. Клинические и инструментальные методы исследования.....	32
2.3. Методы морфологического исследования.....	36
2.4. Методы лечения.....	38
2.4.1. Оборудование и инструментарий для проведения эндорезекции вазопролиферативной опухоли сетчатки.....	38
2.4.2. Оборудование и инструментарий для проведения брахитерапии вазопролиферативной опухоли сетчатки.....	40
2.5. Методы статистического анализа результатов исследования.....	41
ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ОПУХОЛИ СЕТЧАТКИ.....	43
3.1. Эпидемиология.....	43
3.2. Особенности клинической картины.....	44
3.2.1. Общая характеристика пациентов.....	44
3.2.2. Офтальмологический анамнез.....	45
3.2.3. Клинический офтальмологический статус.....	47
3.2.4. Офтальмоскопическая картина глазного дна.....	50
3.3. Особенности инструментальной диагностики вазопролиферативной опухоли сетчатки.....	56

3.3.1. Результаты ультразвуковых методов исследования.....	56
3.3.2. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки.....	60
3.3.3. Результаты флуоресцентной ангиографии сетчатки	67
3.4. Результаты гистологического исследования вазопролиферативной опухоли сетчатки	70
ГЛАВА IV. РАЗРАБОТКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО- СБЕРЕГАЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ОПУХОЛЬЮ СЕТЧАТКИ.....	85
4.1. Эндорезекция в лечении пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки	85
4.1.1. Результаты применения эндорезекции в лечении пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки	93
4.2. Брахитерапия вазопролиферативной опухоли сетчатки	100
4.2.1. Результаты применения брахитерапии в лечении пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки	109
ГЛАВА V. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ОПУХОЛЬЮ СЕТЧАТКИ.....	118
5.1. Оценка динамического наблюдения пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки	118
5.2. Сравнительный анализ результатов применения эндорезекции и брахитерапии в лечении пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки.....	120
5.3. Разработка алгоритма тактики ведения пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142

ВВЕДЕНИЕ

Вазопрлиферативная опухоль сетчатки (ВПО) – редкое приобретенное поражение глазного дна. Первые клинические упоминания об образованиях подобного типа принадлежат Vaines P.S., который дал описание нескольких случаев периферических телеангиоэктазий и мембран в 1982 году. Долгое время ВПО не характеризовалась единым термином, а обозначалась 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 до сих пор встречаются опровержения использования термина «опухоль» не в прямом его значении. Упоминания ВПО в литературе скупы и представлены описанием единичных клинических случаев, либо небольших серий. Единственное в мире исследование, отличающееся своим объемом набранного материала, принадлежит группе авторов (Shields C.L., 2013), где были описаны 334 пациента с ВПО.

Объективных чётких эпидемиологических данных о распространённости ВПО в настоящий момент ввиду низкой встречаемости данного заболевания не опубликовано. 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. (1995), ВПО может быть первичной - идиопатической или вторичной - развивающейся вследствие предшествующего заболевания. Среди наиболее частых причин развития вторичной ВПО отмечают пигментный ретинит, токсоплазмоз, токсокароз, туберкулез, увеиты, травмы, отслойку сетчатки (Яровой А.А., 2017; Shields C.L., 2013; Mori K., et al., 2007). 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).

Ввиду вышеописанных причин систематизированные данные по клиническим проявлениям, особенностям инструментальных методов исследования данного заболевания также отсутствуют. Описания, встречающиеся в литературе, скупы и, чаще всего, представлены единичными клиническими случаями или малыми сериями случаев.

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. Гистопатологические особенности ВПО изучались мало, в основном на материале энуклеированных глазных яблок, описаний материала, полученного при органосохраняющем лечении, а тем более на ранних стадиях процесса не проводилось. В ряде 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 проводилось вовсе.

Лечение ВПО – ещё менее освещённый вопрос. В настоящее время в литературе есть лишь разрозненные сведения о попытках применения в отдельных случаях различных методов лечения, таких как: лазерное воздействие (ограничительная лазерная коагуляция, фотодинамическая терапия, термотерапия), криодеструкция, брахитерапия, интравитреальное введение лекарственных средств (ингибиторов ангиогенеза), а также эндовитреальное вмешательство (Guerra R.L., 2013; Rogers C., 2014; Сдобникова С.В., 2014; Tetsuya T., 2022). 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 выдвигались предположения, что способ лечения может зависеть от размера опухоли и её расположения (Shields C.L., 2013). Так,

имеются данные об использовании транспупиллярной термотерапии, применение которой существенно ограничено диапазоном размеров образования и его расположением. «Высокие» проминирующие очаги большой площади, а также очаги, расположенные на крайней периферии, не поддавались эффективному воздействию, что приводило к продолжению активности процесса и развитию осложнений. Криотерапия также обладала низкой эффективностью в ряде случаев и приводила к усилению активности очага с развитием фиброза и формированием отслойки сетчатки. Наибольшие надежды связаны с брахитерапией рутением (Ru^{106}), опыт применения которой для лечения ВПО описан на примере небольших групп пациентов. При этом нет данных по определению 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 в лечении.

Орфанность ВПО обуславливает скудные научные сведения и отсутствие 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 результатах. При этом также в литературе отсутствуют чёткие рекомендации по выбору того или иного метода. Часто опыт разных авторов основан на эмпирических данных, либо это повторение сделанных ранее описаний. Исследование клинико-морфологических особенностей, диагностических показателей, возможностей и преимуществ различных методов лечения, а также функциональных перспективах остаётся актуальным и на сегодняшний день.

Цель исследования:

Разработать алгоритм выбора метода функционально-сберегающего лечения пациентов с вазопрлиферативной опухолью сетчатки на основе клинико-диагностических характеристик и особенностей данного заболевания.

Задачи исследования:

1. На основании анамнестических данных, а также результатов офтальмологических исследований проанализировать особенности клинического течения вазопрлиферативной опухоли сетчатки;
2. Оценить клиническую значимость ультразвуковых исследований, оптической когерентной томографии и флюоресцентной ангиографии в диагностике вазопрлиферативной опухоли сетчатки;
3. На основании анализа гистологического материала, полученного при различных вариантах хирургических вмешательств, описать морфологические особенности вазопрлиферативной опухоли сетчатки.
4. Разработать методы лечения вазопрлиферативной опухоли сетчатки на основе брахитерапии с Ru^{106} , эндовитреальной хирургии с созданием оригинального инструментария и оценить результаты данных методов лечения;
5. Провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения вазопрлиферативной опухоли сетчатки методами эндовитреальной резекции и брахитерапии с Ru^{106} и разработать алгоритм выбора оптимальной тактики ведения пациентов с данной патологией.

Научная новизна исследования:

1. Получены данные о распространённости ВПО среди пациентов с внутриглазными образованиями по обращаемости в специализированный центр.
2. Описана целостная клиническая картина различных вариантов ВПО на большой выборке пациентов.
3. На гистологическом материале энуклеированного глазного яблока получена и описана полная морфологическая картина ВПО, на гистологическом

материале новообразования после блокэксцизии выявлена стадийность развития процесса по типу формирования пролиферативной витреоретинопатии.

4. Разработан эндовитреальный метод лечения доброкачественных ретинальных сосудистых новообразований (в том числе ВПО) путём предварительной перевязки патологических ретинальных сосудов.

5. Разработан метод лечения ВПО на основе брахитерапии Ru^{106} , включающий определение точной локализации очага на глазном дне и прецизионное облучение.

6. Разработан алгоритм ведения пациентов с ВПО для определения оптимального метода лечения на основании результатов клинико-функциональных исследований.

Практическая значимость исследования:

1. Определена диагностическая значимость и приоритет использования различных методов диагностики больных с ВПО.

2. Подтверждена высокая информативность полученного различными способами гистологического материала ВПО, позволившего оценить полноценную морфологическую картину ВПО.

3. Разработана схема предоперационной подготовки и послеоперационного медикаментозного сопровождения пациентов с использованием препаратов глюкокортикостероидного ряда.

4. Разработана микроклипса для клипирования ретинальных сосудов через инжектор.

5. Разработан и внедрён в практику метод эндовитреального лечения ВПО с эндорезекцией образования.

6. Разработан способ и соответствующее устройство для определения проекции новообразования глазного дна на склеру.

7. Разработаны: коллимирующее устройство для брахитерапии внутриглазных новообразований малого диаметра и способ его применения при брахитерапии ВПО.

8. Разработана новая модель офтальмоаппликатора с парацентральной активной частью для брахитерапии периферических новообразований малого размера.

Положения, выносимые на защиту.

1. Вазопролиферативная опухоль сетчатки представляет собой скопление фиброглиальной ткани с сосудистым компонентом, отличается стадийностью развития процесса и образованием очагов по принципу пролиферативной витреоретинопатии, характеризуется формированием вторичных осложнений в виде отслойки сетчатки, эпиретинального фиброза и макулярного отека с изменением фовеолярного кровотока, снижением средней светочувствительности сетчатки и стабильности точки фиксации взора.

2. Разработанный алгоритм ведения пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки, на основании применения предложенных технологий эндорезекции и брахитерапии с Ru¹⁰⁶ позволяет добиться удовлетворительных анатомических и функциональных результатов.

Внедрение в практику

Результаты исследования, оптимизированные методики эндовитреальной резекции и брахитерапии ВПО, а также разработанный алгоритм выбора оптимальной тактики ведения пациентов с ВПО внедрены в клиническую, педагогическую деятельность головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференции Витреоретинальное собрание-2020 (Баку, 2020), World Ophthalmology Congress WOC-2020 (Кейптаун, 2020), EURETINA-2020 (Амстердам, 2020), XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020), на XV Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные проблемы офтальмологии» в рамках XII Съезда Общества офтальмологов России (Москва, 2020, 2-е место в постерной секции), клинической конференции МНТК

«Микрохирургии глаза» (Москва, 2021), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2021), на 18-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии витреоретинальной хирургии» (Ростов-на-Дону, 2021), на международном офтальмологическом Конгрессе «ИОС Uzbekistan 2021» (Ташкент, 2021), 19-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии витреоретинальной хирургии» (Уфа, 2022).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационной работы, получено 6 патентов РФ на изобретение и 2 патента РФ на полезную модель.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 48 рисунками, содержит 14 таблиц. Указатель литературы включает 144 источника, из них 13 отечественных и 131 зарубежных авторов.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ под руководством д.м.н. Ярового А.А. Клиническая часть исследования выполнена на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии под руководством д.м.н. Ярового А. А. и отдела витреоретинальной хирургии с участием заведующего отделением витреоретинальной хирургии к.м.н. Горшкова И.М. Морфологические исследования выполнены на базе патологоанатомической лаборатории клиники ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ при участии заведующей лабораторией, врача-патологоанатома, к.м.н. Шацких А.В.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Вазопрлиферативная опухоль сетчатки является редким приобретенным поражением. Впервые сосудистые образования подобного типа были выделены в отдельную группу опухолей сетчатки Vaines P.S. в 1982 году, который описал пять случаев периферических телеангиоэктазий в сочетании с фиброклеточными мембранами [20]. Параллельно проводилось исследование, результаты которого Shields J.A. с соавторами опубликовали в 1983 году. Ими были описаны 12 случаев приобретённых опухолей сетчатки, состоящих из сосудистых и глиальных компонентов, обозначенных как «приобретённая ретинальная гемангиома» [127]. В литературе встречаются более ранние упоминания о периферических ангиомоподобных образованиях с сопутствующей экссудативной ретинопатией, не связанных с синдромом Гиппеля-Линдау [61]. Долгое время подобные образования не имели единого термина, а обозначались как «гемангиома», «ангиомоподобное образование», «ангиома сетчатки», «ангиоматозная масса», «неоваскулярная аномалия глазного дна», «периферическая телеангиэктазия сетчатки», «периферическая неоваскуляризация» [19; 31; 45; 46; 51; 54; 61; 73; 79; 81; 96]. При этом, встречались такие термины, как «глиальные узелки», «массивный глиоз сетчатки», «астроциты сетчатки», не связанная с туберозным склерозом или нейрофиброматозом [23; 25; 27; 50; 112] в случаях образований с преобладанием глиозного компонента над сосудистым. В 1995 году Shields C.L. в своей статье описала 129 случаев опухоли у 103 пациентов и впервые предложила термин «вазопрлиферативные опухоли» для обозначения сосудистых ретинальных образований, поскольку, по её мнению, большинство из них не являлись истинными гемангиомами [125].

1.1. Эпидемиологические данные

Точных данных о распространённости ВПО среди популяции в литературе не представлено, также отсутствуют статистические данные о процентной доле ВПО среди всех внутриглазных новообразований. Согласно классификации,

предложенной Shields С. L. (1995), ВПО могут быть первичными - идиопатическими (74%) или вторичными - развивающимися вследствие предшествующего заболевания (26%). Среди наиболее частых причин развития вторичных ВПО отмечают: пигментный ретинит [96; 123], ретинопатию недоношенных [19; 38; 125], болезнь Коатса [61; 123], токсоплазмоз [82; 98], токсокароз [98], туберкулёз, увеиты, травмы, отслойку сетчатки [13; 54; 56; 59; 106; 107; 131; 137]. Первичные ВПО чаще проявляются единичными очагами (87%), множественные поражения встречаются реже [1] и больше характерны для вторичных ВПО (42%). Достоверной зависимости развития ВПО от половой принадлежности не выявлено, по данным литературы в 44% случаев они встречаются у мужчин, в 56% - у женщин. В литературе описаны случаи двустороннего поражения у монозиготных близнецов, страдающих системными заболеваниями, такими как: синдром Ваарденбурга, нейрофиброматоз I типа, системная гипертензия и гиперлипидемией [65; 116; 125; 139]. Множественные очаги ВПО могут формироваться билатерально даже без провоцирующих факторов, чаще у женщин [121]. Манифестация заболевания происходит любом возрасте. Чаще в четвёртой декаде жизни, однако имеются данные о случаях диффузного роста ВПО, зарегистрированных у молодых девушек (средний возраст 19 лет), а также у детей [121; 126].

1.2. Патогенез и гистологическая картина

До настоящего времени точный патогенез ВПО остаётся неизвестным. Предполагалось, что её развитие является реактивным процессом с пролиферацией глиальных клеток и кровеносных сосудов [70; 125; 127]. Гистологическую картину подобных образований впервые описали Henkind P. и Morgan G. в 1966г. Авторы на примере исследования секционного материала четырёх случаев ангиоматозных масс у пожилых людей обнаружили васкулярные образования на периферии сетчатки, характеризующиеся множественными, явно расширенными сосудами, расположенными в матриксе изменённой и гиалинизированной ткани сетчатки, имеющей веретенообразные и довольно однородные клетки. Расширенные и

тонкостенные сосуды были выстланы липоидными макрофагами с пигментной пролиферацией [61]. Эти данные своими исследованиями подтвердили Smeets M.H. (2011) с соавторами, описав микроскопическую картину глиозно изменённой сетчатки с кистозными полостями, заполненными розоватым экссудатом. Также авторами были отмечены расширенные сосуды с гиалинизированными стенками и липоидными клетками в их толще [132]. Poole Perry L.J. и Jakobiec F.A. в 2013 году на основании гистопатологического и иммуногистохимического анализа четырёх случаев предположили, что ВПО является реактивной астроцитарной опухолью сетчатки и предложили соответствующий новый термин - «реактивная астроцитарная опухоль сетчатки» вместо существующего термина «вазопролиферативная опухоль» [110]. Группа исследователей во главе с Manjandavida F.P. (2014) оспорила эту концепцию и указала, что с клинической точки зрения ВПО изначально является реактивной сосудистой опухолью, которая со временем подвергается вторичному глиозу. В то же время, гистопатологические данные энуклеированных глаз, которые подвергались различным методам лечения, могут свидетельствовать о настоящей глиальной опухоли [91].

Среди исследователей не сложилось единого мнения о морфологической картине ВПО и её особенностях, позволяющих обосновать патогенез вазопролиферативных процессов. Имеющиеся скудные сведения получены на основании материала после радикального лечения, что в свою очередь, обуславливает необходимость изучения особенностей ВПО на материале, полученном при микроинвазивных вмешательствах.

1.3. Клиническая картина

Визуальные признаки ВПО сетчатки, упоминающиеся в литературе, включают описание очагов различного цвета, от розовато-красных до белесовато-жёлтых, в виде часто плохо оформленной массы с сосудами нормального или слегка увеличенного калибра [130]. Отмечают, что первичные ВПО обычно небольшого размера, одиночные и располагаются в нижне-наружном (40%) или нижнем (20%) отделе глазного дна [125], и исключительно редко очаги можно

обнаружить в верхних квадрантах сетчатки и в заднем полюсе глаза [1; 31; 59; 83; 125; 127]. По данным некоторых авторов, доброкачественные сосудистые опухоли такого рода чаще характеризуются ограниченным или очаговым ростом, «зрелым» сосудистым рисунком [44; 97]. При этом, в некоторых случаях пациенты не испытывают зрительного дискомфорта и ВПО становится случайной находкой при офтальмологическом обследовании. В свою очередь, по данным некоторых источников, при развитии процессе с формированием вторичных изменений, большинство пациентов предъявляют жалобы: на снижение остроты зрения, плавающие помутнения, наличие искажений, «пятна» перед взором или существенные изменения поля зрения [38]. Несмотря на доброкачественные гистопатологические особенности (отсутствие клеточного и тканевого атипизма) [59; 70; 125] и периферическое расположение, существенное снижение остроты зрения может происходить из-за связанных с ВПО витреоретинальных проявлений, включающих: кистозный макулярный отёк (15-30%), макулярную экссудацию (20-50%), эпиретинальный фиброз (10-20%), экссудативную отслойку сетчатки (40-60%) и кровоизлияние в стекловидное тело (СТ) (5-20%) [1; 43; 61; 80; 85; 88; 89; 101; 123; 125; 127; 136]. Разнообразие данных о вторичных изменениях при ВПО не даёт чёткого представления о характерных вторичных проявлениях данного заболевания.

Несмотря на специфическую офтальмоскопическую картину ВПО, атипичные поражения могут представлять диагностическую проблему и симулировать различные образования, в том числе: ангиомы (капиллярные гемангиомы), хориоидальную неоваскуляризацию (периферические формы) и амеланотические меланомы [17; 70; 99; 127; 138]. В первую очередь, исследователи рекомендуют дифференцировать ВПО с капиллярными гемангиомами, связанными с болезнью Гиппеля-Линдау (при ВПО отсутствуют характерные расширенные и извилистые питающие сосуды) [6]. Кроме того, пациенты с ВПО не имеют положительного семейного анамнеза или какие-либо системных нарушений, обычно связанных с болезнью Гиппеля-Линдау. [98] Периферическая неоваскуляризация может стать причиной экссудации, приводящей к

формированию кровоизлияний и отслойки сетчатки, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику. Как правило подобные поражения присутствуют в старшей возрастной группе. Также следует дифференцировать ВПО с периодически расположенными на периферии амеланотическими меланомами малого размера, особенно если они связаны с кровоизлиянием. Тщательное клиническое обследование обычно позволяет установить, что такие опухоли являются скорее хориоидальными, чем ретинальными.

1.4. Инструментальная диагностика вазопрлиферативной опухоли сетчатки

Исходя из клинических проявлений и офтальмоскопической картины, Nonavar S.G. в 2018 году предложил классификацию ВПО, включающую пять стадий развития процесса: от отсутствия каких-либо вторичных изменений на фоне периферического очага (стадия 1), до вторичной тотальной отслойки сетчатки и вторичной некомпенсированной глаукомы на фоне ВПО (стадия 5) [64]. Основу этой классификации составляют данные дополнительных инструментальных методов исследования, которые играют важную роль не только в постановке клинического диагноза, но и в выборе дальнейшей тактики ведения пациентов с ВПО.

Ультразвуковые методы исследования

Учитывая периферическое расположение очагов ВПО, а также возникновение выраженных вторичных изменений немаловажную роль в постановке окончательного диагноза играют дополнительные методы обследования, в частности ультразвуковые исследования (УЗИ) в варианте В-сканирования, позволяющая определить количественные и качественные характеристики образования: количество очагов, их местоположение и размеры, характер поверхностного контура очага, его плотность и наличие вторичных изменений со стороны сетчатки и СТ. Помимо характеристик самого очага, некоторыми авторами отмечается возможность дифференцировки образований сетчатки от новообразований сосудистой оболочки, однако чётких критериев на

этот счёт не указывается [71; 108]. Резонно предположить, что из спектра УЗИ для определения очагов, расположенных на крайней периферии глазного дна, наиболее подходящим будет являться ультразвуковая биомикроскопия (УБМ), позволяющая оценить не только характеристики образования, но и вовлеченность цилиарного тела. Однако широкого использования этот метод не получил и обоснованных данных о его использовании в литературе не обнаружено.

В случаях, когда точный диагноз не возможно было установить, некоторыми авторами рекомендовалось использование тонкоигольной аспирационной биопсии [22].

Флуоресцентная ангиография в диагностике

Флуоресцентная ангиография (ФАГ) может быть полезна при первичной диагностике ВПО, так как это помогает отличить её от некоторых патологических процессов, таких как периферическая экссудативная геморрагическая хориоретинопатия, гемангиобластома сетчатки при болезни Гиппеля-Линдау [138]. Помимо ФАГ, схожей диагностической ценностью обладает индоцианин-зеленая ангиография (ICG), менее распространённая в настоящее время, однако, по результатам некоторых исследований, применяемая в диагностике ВПО [67; 93; 102; 120].

По данным отдельных авторов, в картине ФАГ на себя обращает внимание богатая сосудистая сеть, представленная скоплением разнокалиберных сосудов и/или телеангиэктазии внутри и на поверхности очага ВПО, что в полной мере визуализируется при прохождении красителя по сосудистому руслу. Ангиографические признаки ВПО, описываемые в литературе, включают: быстрое заполнение ретинальных сосудов флюоресцеином в раннюю артериальную фазу исследования, визуализацию сообщения сосудов образования с нормальными или слегка расширенными сосудами сетчатки в артериовенозную фазу, гиперфлюоресценцию очага за счёт экстравазального накопления красителя в позднюю венозную фазу ФАГ. При этом может контрастировать субретинальное или преретинальное пространства [40; 59; 90; 109]. В некоторых публикациях

результаты ФАГ используются исключительно для иллюстрации процесса с подтверждением вовлечения в патологический процесс сосудистого русла [24; 35; 37; 60; 79; 82; 117; 142; 144].

Однако, несмотря на описанные диагностические признаки ФАГ, клиническая ценность данного метода в диагностике ВПО не определена, что представляет интерес для изучения возможности использования результатов ФАГ непосредственно при планировании лечения.

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – метод оценки состояния витреомакулярного интерфейса, позволяющий получить прижизненно графическую модель оптических срезов центральных отделов сетчатки с оценкой морфологических взаимоотношений её слоёв, а также сосудистого русла макулярной области при использовании ангио-режимов.

Как указывалось ранее, вторичные изменения макулярной области, формирующиеся на фоне ВПО, включают: макулярные отеки различной степени выраженности и распространенности, эпиретинальный фиброз, отложение субретинальных экссудатов [61; 80; 85; 88; 89; 123; 125; 127; 135]. В таких случаях ОКТ являлась оптимальным методом диагностики качественных макулярных изменений при ВПО. Также ОКТ позволяла оценить их выраженность и степень вовлеченности макулярной зоны. В литературных источниках применение данного исследования ограничивается исключительно подтверждением наличия или отсутствия изменений в структуре центральной сетчатки [24; 35–37; 39; 60; 86; 91; 135]. А возможности использования различных режимов ОКТ, включая протоколы ОКТ-ангио в диагностике при ВПО не освещены и представляют собой перспективное направление для исследования.

1.5. Лечение вазопрлиферативной опухоли сетчатки

Указанная выше классификация Honavar S.G. (2018) разрабатывалась для унифицирования тактики лечения на основании клинического течения ВПО [64].

Однако до настоящего момента эта цель не достигнута, так как описанные в литературе различные варианты лечения с разными показателями эффективности, чаще всего базировались на единичных клинических случаях [11; 88; 125; 130].

В выборе тактики лечения ВПО большую роль играли: выраженность экссудативной ретинопатии и снижения зрительных функций, так как симптоматическое лечение направлено на купирование вторичных осложнений. По мнению некоторых авторов, тактика лечения также зависела от размера опухоли и её расположения [119; 121]. К методам лечения ВПО, описанным в литературе, относят: лазерную коагуляцию, фотодинамическую терапию (ФДТ) с различными фотосенсибилизаторами, криодеструкцию, брахитерапию. Также есть сведения о применении ингибиторов ангиогенеза и хирургических методах, включающих блокэксцизию новообразования, витрэктомию с эндорезекцией, а также сообщение об использовании стереотактической радиохирургии на установке «Кибер-нож» [43; 66; 68; 69; 92; 114; 118; 135; 136; 142]. Shields C.L. (1995, 2013) с соавторами в качестве критерия выбора тактики активного наблюдения или лечения пациентов с ВПО учитывали наличие субретинальной жидкости, макулярного отека, эпиретинальных мембран или экссудатов в макулярной области. На основании этих критериев в 51% случаев, вошедших в исследование, требовалось лечение. Однако для небольших периферических бессимптомных ВПО, не представляющих угрозу зрению, была предложена тактика активного наблюдения (49%) с контролем возможного роста опухоли [123; 125]. Аналогичные рекомендации по динамическому наблюдению при бессимптомном течении заболевания встречались и у других авторов [40; 94; 100; 130].

1.5.1. Лазерные методы

В литературе встречаются данные об использовании транспупиллярной лазерной фотокоагуляции для лечения ВПО [19; 32; 43; 125; 136]. Эффективность изолированного применения данного метода отмечается в случаях небольших опухолей, в то время как более массивные ВПО требуют применения дополнительных методов лечения, таких как криотерапия и брахитерапия, для

полной деструкции ткани опухоли [19; 31; 32; 40; 68; 92; 105; 114; 134]. Krivosic V. (2014) с соавторами описывала серию наблюдений ВПО из 30 случаев, где проводилась изолированная лазерная фотокоагуляция очага. В данной серии обоснование использования этого метода заключалось в избирательной ликвидации телеангиэктазий сетчатки, используя точечное воздействие. По мнению авторов причиной экссудации явились телеангиэктазии, расположенные в сетчатке, покрывающей массу опухоли. Поэтому, из-за своей локализации, они были легко доступны для лазерной фотокоагуляции. Авторы отмечают, что лазерная коагуляция, направленная исключительно на телеангиэктазии сетчатки, являлась простым, безопасным и эффективным методом для лечения экссудативных осложнений ВПО [79]. В серии случаев Кравченко И.З. (2012, 2017) с соавторами сообщили об эффективности двухэтапного лазерного лечения с использованием лазерных установок с различными длинами волн (532 и 810 нм) у 19 пациентов. Первым этапом проводилась фокальная лазерная коагуляция очага, через несколько недель с формированием коагулятов проводилась транспупиллярная термотерапия (ТТТ). Авторы добились значительного уменьшения макулярной экссудации и увеличения остроты зрения во всех случаях [4; 5]. В 2014 году Сдобникова С.В. с соавторами описали применение комбинированной трансклеральной и транспупиллярной термотерапии в трёх случаях ВПО. По мнению авторов данная методика может применяться для опухолей любой локализации, однако в случае расположения опухоли на крайней периферии глазного дна ТТТ может быть затруднительна. Отмечена эффективность применения данного метода при «высоких» образованиях за счёт использования излучения с длиной волны 810 нм с большей глубиной проникновения, а также за счёт воздействия на опухоль с двух сторон (изнутри и снаружи). Недостатком данного метода явилась невозможность точного дозирования трансклерального воздействия, так как отсутствовал визуальный контроль положения и состояния опухоли во время лечения [7].

Лазерное лечение (в отличие от криотерапии, лучевой терапии или резекции опухоли), как консервативный метод, направлено на избирательное воздействие на

периферические сосудистые телеангиэктазии, которые чётко определяются при биомикроскопии глазного дна [12; 79]. Однако стоит заметить, эффект процедуры имел временный характер, так как основная масса опухоли не подвергалась деструкции, соответственно пролиферативный процесс не купировался окончательно.

1.5.2. Фотодинамическая терапия

В литературе описана ещё одна попытка лазерного воздействия на внутриглазные новообразования с неоднозначной эффективностью – фотодинамическая терапия. В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора «Вертепорфин» была отмечена как эффективное лечение опухолей сетчатки и сосудистой оболочки глаза, в том числе и ВПО [20; 21; 24; 26; 35; 68; 118]. Проспективный анализ случаев ВПО провели Hussain R.N. (2015) с соавторами, в котором описывалась техника выполнения процедуры по стандартному протоколу с использованием «Вертепорфина» в качестве фотосенсибилизатора [68]. Механизм действия ФДТ заключался в накоплении «фотосенса» в эндотелии сосудов с последующим облучением зоны поражения лазером, который индуцировал выход из молекул вещества свободных радикалов и синглетного кислорода. Они, в свою очередь, вызывали локальное воспаление эндотелия новообразованных сосудов, прекращение кровотока, адгезию стенок и их последующую облитерацию [120]. Есть несколько сообщений об успешном использовании ФДТ для среднетолстых опухолей с толщиной, варьирующей от 2,03 до 4,45 мм [20; 113]. По данным Hussain R.N. [68] в результате лечения 24 пациентов (25 глаз) ВПО с помощью ФДТ при среднем сроке наблюдения 12 месяцев в 68% случаев была достигнута полная регрессия опухоли. В 16% случаев не было ответа на лечение или отмечалось прогрессирование, в дальнейшем к ним были применены брахитерапия (8%), криотерапия (4%) или эндолазерное воздействие (4%). При дальнейшем наблюдении отмечалось разрешение экссудации и регрессия в 76% случаев, при этом повышение остроты зрения с последующей стабилизацией было достигнуто у 92% пациентов в исследовании. Авторы не исключали необходимость повторного проведения ФДТ

для достижения желаемого результата, однако они так же отмечали, что в случаях, не реагирующих на ФДТ, присутствовало большое количество субретинальной жидкости вокруг очага, что накладывало некоторые ограничения на применение данного метода [68]. Есть сообщение об одном клиническом случае комбинированного лечения ВПО с применением интравитреального импланта «Озурдекс» и последующим проведением ФДТ [34]. По мнению авторов введение импланта за 1 неделю до ФДТ позволяло предотвратить прогрессирование макулярного отёка и возможную субфовеолярную миграцию твердых экссудатов. При этом дексаметазон рассматривался, как препарат, сдерживающий избыточную воспалительную реакцию и проницаемость сосудов после ФДТ [134]. А также, как ингибитор факторов ангиогенеза, экспрессия которых увеличивалась после проведения ФДТ [120].

Однако в случаях с ВПО, неизвестно, насколько глубоко проникало лазерное излучение в тело опухоли, и соответственно, какая максимальная проминенция опухоли поддавалась воздействию ФДТ [7]. По словам авторов стоило учитывать, что при развитых стадиях ВПО, помимо выраженной экссудации, новообразованные сосуды имели существенно изменённые гиалинизированные стенки, что затрудняло накопление фотосенсибилизатора и снижало эффективность процедуры. При этом ФДТ можно использовать только при относительно центрально расположенных опухолях, так как требовалась полная визуализация всего образования во время лечения [7]. А также следует отметить, что внутривенное введение фотосенсибилизатора накладывало ограничения на использование данного метода при соматических заболеваниях и наличии аллергических реакций.

1.5.3. Криотерапия

По сравнению с лазерными методами лечения некоторой большей эффективностью отличалась трансконъюнктивальная криотерапия, широко используемая в лечении ВПО [88]. В серии наблюдений Shields C.L. (1995) у 55% пациентов (54 случая) в рамках исследования в качестве лечения была проведена

криотерапия [125]. Цель процедуры заключалась в деструкции тканей опухоли за счёт поочередного их «замораживания» и «оттаивания». Обычно проводилось два или три повторяющихся цикла воздействия. Криотерапия рекомендовалась при лечении ВПО небольшого размера, до 2 мм в диаметре, так как для достижения полной инволюции крупной опухоли иногда требовалось более одной криотерапевтической сессии, что провоцировало экссудативные реакции, включая отслойку сетчатки в зоне воздействия [59; 83]. Подобный подход был успешно использован Rodrigues L.D. с соавторами (2007), который лечил один случай ВПО размером 2,25 мм криотерапией в сочетании с внутримышечным введением триамцинолона. [111] В свою очередь Manjandavida F.P. (2014) с соавторами опубликовали результаты успешного лечения ВПО малых и средних размеров с использованием криодеструкции на примере 16 случаев. При этом авторы отмечали в 63% случаев самопроизвольный пилинг эпиретинальной мембраны (ЭРМ) после сеансов криотерапии как сторонний эффект процедуры. Восстановление нормальной анатомии фовеолярной зоны и купирование макулярного отёка наблюдалось в 67% случаев [91]. Tetsuya T. (2022) с соавторами описывают успешный опыт применения криотерапии, но в сочетании с эндовитреальным вмешательством на примере одного клинического случая [135].

Однако по данным других авторов [15; 31; 32; 96; 132], проведение криодеструкции могло усиливать экссудацию и тем самым усугублять макулярный отёк. Многократное проведение сеансов криотерапии способно было спровоцировать развитие экссудативной отслойки сетчатки. В связи с этим применение криотерапии ограничено в случаях распространённых и «высоких» очагов ВПО.

1.5.4. Интравитреальное введение лекарственных веществ

В то же время на ранних стадиях развития ВПО выраженное снижение зрительных функций связывают с изменениями в макулярной области, в частности, с образованием макулярного отёка (23-32%) [59; 80; 85; 88; 89; 121; 123; 125; 127]. В литературе существует несколько сообщений об антиангиогенных инъекциях для лечения вторичной макулярной экссудации и, опосредованно, ВПО. В

различных источниках описывалось применение таких как лекарственных препаратов как бевацизумаб, ранибизумаб и триамцинолон (в сочетании с другими методами лечения) [37; 75; 88; 102; 111; 114; 115; 117]. Известны одиночные случаи уменьшения толщины опухоли и разрешение макулярного отёка после интравитреального введения бевацизумаба [37; 75; 114; 117], уменьшение экссудации после инъекции ранибизумаба [88]. Jariassu R.M. и соавторы (2008) сообщили о регрессе ВПО (как побочном эффекте) после применения инфликсимаба системно для лечения пациента, страдающего заболеванием соединительной ткани [72]. Неизвестно, является ли такое лечение специфичным для данной группы пациентов и будет ли оно эффективно в случаях с первичными и вторичными опухолями [114].

В целом, применение ингибиторов ангиогенеза при ВПО носило исключительно симптоматический характер для купирования вторичной макулярной экссудации. Как изолированный способ лечения ВПО данный метод не рассматривался и не рекомендовался.

1.5.5. Брахитерапия

Наиболее дорогостоящим и достаточно успешным методом лечения в небольшой группе пациентов с ВПО оказалась брахитерапия с использованием аппликаторов Ru^{106} и йода (I^{125}). Общая редукция опухоли, по данным литературы, достигалась в 88% и 97% случаев соответственно [15; 39; 101; 125]. Основным показанием к применению брахитерапии, по мнению некоторых авторов, являлись ВПО среднекрупных и крупных размеров (толщиной более 2,5 мм) [40; 68; 100; 114]. Известно, что β -частицы Ru^{106} имеют меньший пробег в тканях по сравнению с γ -излучением I^{125} , следовательно, применение йода оправдано в лечении более массивных опухолей [48; 124].

Shields C.L. (1995) с коллегами описали свой опыт ведения довольно большой группы пациентов (103 пациента) с ВПО, в которой радиотерапия аппликаторами I^{125} применялась всего в 2% случаев [125]. Напротив, в небольшом исследовании (22 случая ВПО) Neimann H. (2000) и коллеги [59] описывали опыт

применения лучевой терапии Ru^{106} в 73% случаев. Более активное использование авторами радиотерапии может быть связано с их критериями выбора или приоритетом лечения. В более поздних публикациях Anastassiou G. с соавторами (2006) сообщали о предпочтении Ru^{106} для небольших опухолей со средней толщиной 2,8 мм (в диапазоне 1,4-4,8 мм) [15]. В указанной серии из 35 случаев были получены данные о регрессии опухоли во всех глазах и разрешении экссудативной отслойки сетчатки в 91% случаев, при этом отслойка с захватом более половины сетчатки наблюдалась только в 6%. А улучшения зрительных функций со стабилизацией эффекта удалось добиться у 73% пациентов [15]. В анализе Cohen V.M. с соавторами (2008) радиотерапия офтальмоаппликаторами I^{125} использовалась для более крупных ВПО со средней толщиной опухоли 3,8 мм (диапазон 2,5-6,3 мм) в 30 случаях (14% от общего числа пациентов, пролеченных авторами). Экссудативная отслойка с участием более половины сетчатки была диагностирована в 40% глаз. Несмотря на более высокие функции в этой серии, регресс опухоли был достигнут в 97% случаев, а значительное уменьшение экссудативной отслойки сетчатки наблюдалось у 91% пациентов. При этом существенное увеличение зрительных функций наблюдалось у пациентов с первичными ВПО по сравнению со случаями вторичных опухолей [39].

Единого мнения относительно поглощённых доз излучения при брахитерапии ВПО в литературе не обнаружено. Данный факт частично связан с применением в исследованиях различных изотопов, как указывалось ранее. Так, в исследовании Cohen V. с соавторами (2008) приводились значения медианы апикальной дозы - 40 Гр из диапазона 20-90 Гр, а медиана склеральной дозы составляла 110 Гр из диапазона 42-256 Гр для изотопа I^{125} [39]. Учитывая физические свойства йода и проникающую способность излучения его изотопа по сравнению с изотопом рутения, низкие расчётные значения вполне объяснимы. Однако в случае с Ru^{106} величины поглощённых доз различались в зависимости от исследования, различные авторы указывали диапазоны и средние значения использованных величин, но не оставляли рекомендаций о минимально эффективной и максимально безопасной поглощённой дозе при брахитерапии

ВПО. В 2009 году Naseripour M. с соавторами опубликовали данные собственного исследования брахитерапии с Ru^{106} , где средняя минимальная поглощённая доза составила 39 Гр (38-43 Гр), а максимальная – 79 Гр (76-81 Гр) [100]. Позднее Brockmann C. с соавторами (2016) рекомендовали расчётную апикальную дозу 90 Гр и 320 Гр на склере при использовании офтальмоаппликаторов с тем же изотопом [28]. В другом исследовании о применении Ru^{106} при брахитерапии ВПО Anastassiou G. с соавторами указывали диапазон значений облучения для вершины очага 50–229 Гр и 189–770 Гр для склеры [15]. При этом средние значения, приближенные к 101 Гр и 412 Гр для вершины и склеры соответственно, опубликованы в работе Abolfathzadeh N. с соавторами [14]. Широкий диапазон доз, указанных в исследованиях (от 39 до 229 Гр на вершину очага), подтверждал отсутствие единого мнения относительно оптимальных величин при лечении ВПО и объяснял поиск различными авторами данных значений опытным путём.

Несмотря на приведённые данные об успешном применении брахитерапии с различными изотопами, стоит отметить высокий риск развития осложнений, включая лучевую ретинопатию с экссудативной отслойкой сетчатки, нейропатию зрительного нерва, осложнённую катаракту, о которых говорилось в литературе [14; 15; 28; 39; 59; 84; 88; 100]. Учитывая доброкачественный характер ВПО и риск развития постлучевых осложнений, необходимо располагать чёткими критериями отбора пациентов для данного метода лечения, а также эффективными значениями поглощаемого излучения, которые до настоящего времени не определены, для минимизации ятрогенных изменений.

1.5.6. Эндовитреальная хирургия

Наличие витреоретинальных осложнений при ВПО таких как эпиретинальный фиброз, отслойка сетчатки, гемофтальм (Стадия 3-5 по Nonavar S.G.) являлись показаниями к эндовитреальному вмешательству. При этом, развитие ЭРМ могло существенно изменять качество зрения у пациентов с исходно высокими зрительными функциями, что, в конечном итоге, приводило к стойкому снижению остроты зрения. В литературе было обнаружено наибольшее количество

публикаций, посвящённых проблеме формирования эпиретинального фиброза на фоне ВПО, по сравнению с другими вторичными осложнениями.

Эпиретинальный фиброз представляет собой сформировавшуюся патологическую эпиретинальную мембрану на внутренней поверхности сетчатки, которая классифицировалась как идиопатическая или вторичная по отношению к основному провоцирующему заболеванию [53; 141]. Острота зрения при наличии идиопатической ЭРМ могла оставаться стабильной в течение многих лет, по сравнению с вторичной ЭРМ, формировавшейся на фоне ВПО, которая провоцировала быстрое снижение зрительных функций. Механизм развития ЭРМ различной локализации при ВПО до конца не ясен, а сформированные вторичные мембраны, по данным литературы, могут быть макулярными (12%) или экстремакулярными (32%) [123]. В своих исследованиях Manjandavida F.P. (2014) определила, что между началом снижения зрительных функций и обнаружением ВПО у пациентов с вторичной ЭРМ, имелся период до 5 месяцев [91]. Формирование идиопатической ЭРМ чаще всего связывали с возрастными изменениями на фоне задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) [29]. При этом, локализация подобных мембран носила центральный характер, а гистопатологически в них находились: клетки пигментного эпителия сетчатки (РПЭ), фибробласты, сосудистые эндотелиальные клетки, глиальные клетки сетчатки и моноциты [2; 63; 104; 122; 130; 133]. В отличие от идиопатических мембран, гистологическое исследование ЭРМ при ВПО показало минимальную клеточную активность. [143] Hiscott P. и Mudhar H. (2009) изучили 6 энуклеированных глаз, поражённых ВПО, где обнаружили эпиретинальные и субретинальные мембраны, содержащие клетки РПЭ [62]. Shankar P. с соавторами (2008) описали один случай удалённой васкуляризированной ЭРМ у пациента с ВПО, при этом авторы обнаружили выраженный сосудистый компонент мембраны, обратив внимание на сходство с мембранами при диабетической ретинопатии, и подчеркнули ключевую роль опухолевых цитокинов в ангиогенном процессе формирования подобных мембран [122]. В исследовании Huang Y.M. и Chen S.J. (2016) описывались два случая формирования ЭРМ на фоне ВПО у

молодых пациентов с резкой потерей остроты зрения, в среднем, за 5 недель. Авторы утверждали, что до конца не определено, как формировались плотные ЭРМ при ВПО без клеточной реакции [66].

Рекомендаций по хирургической технике удаления, в частности, изменённых мембран при наличии периферического очага не указывалось. При этом наличие выраженного эпиретинального фиброза являлось показанием для проведения эндовитреального вмешательства с удалением мембран, а также по возможности, резекцией опухолевого очага [33].

В литературе встречались сообщения о трансклеральной резекции вазопролиферативной опухоли сетчатки у пациентов с подозрением на злокачественные образования, однако по данным гистопатологического исследования определялся доброкачественный пролиферативный процесс [66; 70]. При этом подобный объем вмешательства являлся избыточным при лечении доброкачественных образований и использование его в настоящее время сведено к минимуму.

Впервые эндорезекция опухолей заднего отдела глаза, как метод, была рекомендована для отдельных случаев меланомы хориоидеи [41; 57; 74; 89]. Среди сообщений о лечении доброкачественных образований была обнаружена работа Kreuser К. и соавторами (2006), где авторы первоначально описали успешную эндорезекцию юкстапапиллярной ангиомы сетчатки у пациента с болезнью Гиппель-Линдау [78]. В свою очередь, Schlesinger Т. С соавторами (2007) сообщали об успешной эндорезекции единым блоком гемангиобластом ассоциированных с болезнью Гиппель-Линдау у 3 пациентов [119]. Что касается непосредственно эндорезекции ВПО, встречались сообщения о хирургической резекции pars-plana, при резистентности образований после многократных сеансов криотерапии, а также в качестве основного лечения в случаях с множественными ВПО или с вторичной отслойкой сетчатки и/или гемофтальмом [52; 87; 142].

Среди единичных отечественных исследований на себя обратила внимание работа Худякова А.Ю. с соавторами (2012), в которой сообщалось об опыте комбинированного лечения трёх случаев ВПО, включавшего трехпортовую

витрэктомии с эндолазерной коагуляцией сетчатки вокруг зоны сосудистой мальформации с завершением операции тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Через 2-3 недели после вмешательства пациентам проводился сеанс ТТТ. Авторы отмечали положительный результат лечения в виде уменьшения экссудации и повышения остроты зрения в течение 2-6 месяцев после ТТТ [4; 5; 11]. Стоит заметить, что несмотря на проведённое эндовитреальное вмешательство эндорезекция не проводилась и механизм деструкции ВПО, в данном случае, заключался в лазерном воздействии после хирургии.

По сравнению с консервативными методами лечения, эндовитреальное вмешательство с резекцией опухолевого очага предполагает более радикальное решение вопроса при наличии витреоретинальных осложнений. В таких случаях эндорезекция может быть безопасным и эффективным методом лечения, предотвращающим дальнейшее прогрессирование опухолевого очага, рецидивирующие вторичные осложнения. Однако скудные данные о применении эндовитреальной резекции при лечении ВПО не позволяют в полной мере оценивать результаты этого метода, а разрозненные данные об объёме и тактике вмешательства обосновывают актуальность разработки хирургической методики и оценке её эффективности.

Таким образом, вазополиферативная опухоль сетчатки – это орфанное, доброкачественное заболевание, которое может приводить к значительному снижению остроты зрения и к осложнениям, провоцирующим полную потерю зрительной функции. Достоверно этиология этих образований до сих пор не известна, хотя все больше авторов сходятся во мнении о реактивных (вторичных) механизмах развития ВПО. Из-за редкой встречаемости, на сегодняшний день отсутствуют единые рекомендации по диагностике и лечению этой патологии. Большинство из доступных методов имеют ограниченную эффективность, вызывая временный регресс процесса, что обуславливает необходимость повторного лечения или комбинирования нескольких методов лечения. В ряде случаев, использование нескольких терапевтических опций приводит к осложнениям, которые могут быть вызваны как

лечением, так и естественным прогрессированием заболевания, что препятствует сохранению и повышению зрительных функций. При этом, по данным литературы, до 50% случаев ВПО без признаков прогрессирования требовали только активного наблюдения.

Учитывая вышесказанное, актуальность дальнейшего исследования механизмов развития ВПО и ассоциированных с ними осложнений неоспорима. Необходимость создания единого алгоритма диагностики и лечения ВПО с применением оптимальной комбинации всех доступных технологий, воздействующих на разные «звенья» в патогенезе развития заболевания и его осложнений, подтверждается результатами литературного обзора по данной тематике.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследовании изучались клиническая картина, диагностические и морфологические особенности, методика эндовитреального вмешательства, а также брахитерапия при лечении ВПО. В данной главе будут описаны методы, используемые в исследовании, а также характеристика основного материала.

2.1. Материалы исследования

Ниже описываются характеристики пациентов, включённых в исследование, их отбор и распределение по группам.

2.1.1. Отбор больных

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. В результате изучения данных амбулаторных карт архива клиники с целью идентификации пациентов с интересующим диагнозом для исследования было отобрано 45 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом «вазопролиферативная опухоль сетчатки» и пролеченных различными методами с 2008 по 2018 годы. Среди обнаруженных случаев у 13 больных в указанный период было проведено лазерное терапевтическое лечение в виде ТТТ, у 8 пациентов в качестве лечения использовалась криотерапия. Остальные 24 пациента находились под динамическим наблюдением с регулярным контролем состояния глазного дна и зрительных функций. Результаты офтальмологических обследований указанных пациентов учитывались в описательной части настоящей работы. В ходе проспективного набора в исследование были включены 70 пациентов, получавших лечение и находящихся под наблюдением в головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. Набор пациентов закончен в 2021г.

Основой работы послужили результаты лечения и динамического наблюдения 115 пациентов (124 глаза) с установленным диагнозом - вазопролиферативная опухоль сетчатки. Все пациенты, либо их законные представители были полностью информированы о диагнозе, доступных методах лечения, а также о возможных осложнениях и исходах каждого из методов. Каждый пациент, либо его законный представитель предоставил письменное добровольное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечебные манипуляции в условиях клиники.

2.1.2. Формирование групп

Формирование групп проводилось в зависимости от избранной тактики ведения пациентов. При установлении диагноза ВПО каждый случай рассматривался нами с точки зрения применения активного лечения, либо динамического наблюдения. Были сформированы две группы: динамического наблюдения и лечения. Последняя, в свою очередь, была разделена на две подгруппы в зависимости от метода лечения – брахитерапии (БТ) и эндовитреальной резекции (ЭР), двух наиболее перспективных видов лечения. Для формирования групп были сформулированы критерии включения и исключения.

Критерии включения в группу наблюдения:

- высокая острота зрения;
- отсутствие вторичных витреоретинальных изменений.

Критерии включения в подгруппу брахитерапии (и/или):

- большие размеры очага;
- прозрачные внутриглазные среды;
- снижение зрения в течение полугода;
- отсутствие выраженных витреоретинальных изменений.

Критерии включения в подгруппу эндовитреальной резекции (и/или):

- непрозрачность внутриглазных сред (гемофтальм),
- вторичные витреоретинальные изменения (отслойка сетчатки),

- вторичные макулярные изменения (эпиретинальный фиброз, тангенциально-тракционный синдром, выраженный макулярный отек).

Критериями исключения из исследования явились наличие иных доброкачественных сосудистых новообразований сетчатки, таких как: ангиоматоз, связанный с синдромом Гиппеля-Линдау, кавернозная или рацемозная гемангиомы. На различных этапах ведения из группы наблюдения были исключены 22 пациента в связи с отказом дальнейшего наблюдения и возможного лечения в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, их данные были включены только в анализ клинической картины вазопрлиферативной опухоли сетчатки.

Согласно обозначенным критериям группу наблюдения составили 32 пациента, группу лечения – 61 пациент, из которых 29 вошло в подгруппу брахитерапии и 32 – в подгруппу эндовитреальной резекции.

2.2. Клинические и инструментальные методы исследования

Клиническое изучение пациентов заключалось в анализе данных амбулаторных карт и историй болезней из архива. У всех пациентов проводился тщательный сбор жалоб и анамнестических данных, в случае малолетних детей анализировались выписки офтальмологических осмотров, выданных родителям. У пациентов, обратившихся в головную организацию ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России после ранее проведённого лечения в других лечебных учреждениях, учитывались данные до и после лечения из выписок, предоставленных при обращении.

Все полученные сведения вносились в разработанный кодификатор на основе 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.

При обращении всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование по стандартным методикам, включая визометрию, рефрактометрию, кератометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование глаза (А- и В-сканирование), оптическую когерентную томографию (ОКТ) в различных режимах, флуоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГ), микропериметрию, фотофиксацию глазного дна.

У взрослых пациентов, а также у детей сознательного возраста определение максимально коррегированной и некоррегированной остроты зрения проводилось с использованием проектора знаков «Торсон» (Япония), электронного фороптера «Торсон» (Япония) и стандартного набора линз «Торсон» (Япония). При остроте зрения на уровне светопроекции и светоощущения использовался прямой офтальмоскоп «Carl Zeiss» (Германия). Исследование параметров роговиц - рефрактометрия и кератометрия проводилось на автокераторефрактометрах фирмы «Торсон», «Nidek», «Humphrey» (Япония). Бесконтактная тонометрия проводилась с помощью компьютерного тонометра «Торсон» (Япония), для аппланационного определения внутриглазного давления использовался тонометр Маклакова весом 10 граммов. Границы периферического поля зрения определялись с помощью проекционного периметра РРП-60 (Россия) с контрольными метками различной величины с интервалом в 30 градусов. Для биомикроскопии переднего отрезка глаза использовалась щелевая лампа «Carl Zeiss Meditec AG SL-120» (Германия), для непрямой офтальмоскопии дополнительно использовался набор асферических бесконтактных линз +78,0 дптр («Ocular Instruments Max Field», США; «Volk Super Field NC», США) и +90,0 дптр («Volk II BIO», США), а также контактная трехзеркальная линза Гольдмана («Keeler», США) и линзы Reichel-Mainster 1X («Ocular Instruments», США). Малолетним детям для адекватной оценки состояния очага и анализа состояния периферии глазного дна проводилась офтальмоскопия бинокулярным налобным безрефлексным офтальмоскопом «Торсон» (Япония) с использованием асферической линзы +20,0 дптр («Ocular Maxlight Triple Two Panfundus», США).

Для проведения ультразвуковых исследований (А- и В-сканирование) использовались УЗ-аппарат «Ultrascan Imaging System» («Alcon», США) и прибор «Ophthalmoscan 200» («Sonometrics Systems Inc», США). Исследование в формате В-сканирования использовалось для исходной оценки анатомо-функционального состояния СТ и сетчатки, а также для точной локализации и определения размеров очага ВПО до лечения и в динамике. При крайне периферической локализации очага для определения размеров и близости к цилиарному телу проводилась ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) на указанной аппаратуре. При сохранённой прозрачности оптических сред глаза проводилась оптическая биометрия на приборе «IOL-Master» фирмы «Carl Zeiss» (Германия) с определением длины глазного яблока, глубины передней камеры и размеров хрусталика.

ОКТ проводилась в режимах линейного и растрового сканирования, а также в режиме ангиографии с использованием оптического когерентного томографа «RTVue-100 XR» с функцией ОКТ-ангиографии фирмы «Optovue» (США) и «Spectralis HRA+ОСТ» фирмы «Heidelberg Engineering» (Германия). Для оценки морфологических изменений в макулярной области использовался протокол Retina Map, позволяющий получить качественные данные о наличии или отсутствии ЭРМ на поверхности сетчатки, макулярного отека, а также количественные данные о толщине сетчатки в программе Full Thickness: оценивалась толщина фовеа диаметром 1 мм и во внутреннем кольце схемы ETDRS (3 мм), разделённом на 4 квадранта – темпоральный, верхний, назальный и нижний. Зоны внешнего кольца схемы ETDRS, соответствующие периферическим отделам макулы не включались в анализ. Протоколы HD Angio Retina 3.0 и HD Angio Retina 6.0 позволяют оценить ретинальный кровоток в макуле с определением фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) в мм² (программа FAZ). Периферическое ОКТ сканирование очагов ВПО выполнялось по протоколам Line, Cross Line и Raster.

ФАГ выполнялась на установке «Spectralis HRA+ОСТ» («Heidelberg Engineering», Германия) с внутривенным введением раствора флюоресцина натрия 10% - 5,0 (Alcon-Laboratories Inc., США) в качестве контрастного вещества.

Оценка светочувствительности макулярной зоны и стабильность точки фиксации взора проводились с применением компьютерной микропериметрии на аппарате «МАІА» производства «Center Vue Inc.» (США). Исследование светочувствительности сетчатки проводилось по методу 4-2 с использованием стандартной решётки 10°, включающей 37 точек стандартных стимулов размером 0,43° (Goldmann III) с диапазоном интенсивности стимулов 0 – 36 дБ, компенсация движений глаз во время исследования осуществлялась с помощью встроенной опции «eye tracking»; контроль в динамике проводился по аналогичному протоколу исследования с функцией «follow-up» для оценки светочувствительности в одних и тех же точках. Стабильность точки фиксации взора отражалась индексом устойчивости фиксации в режимах P1 и P2 (процент зафиксированных точек, расположенных в пределах круга диаметром 2о и 4о соответственно).

Фотофиксация исходной картины глазного дна, а также динамика изменений состояния очагов и других структур витреальной полости и сетчатки проводилась с использованием фундус-камеры «Visucam 5000» фирмы «Carl Zeiss Meditech AG» (Германия), а также педиатрической широкоугольной ретинальной камеры «RetCam III» («Clarity Medical Systems», США).

Перед госпитализацией и проведением планового лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование соматического статуса, включающее: лабораторные исследования крови и мочи по основным клиническим и биохимическим показателям, электрокардиографию, осмотр стоматолога, оториноларинголога, терапевта и эндокринолога по показаниям. Динамическое наблюдение включало клинико-инструментальные обследования и контрольные осмотры с проведением визометрии, тонометрии, ультразвукового В-сканирования, биомикроскопии, офтальмоскопии в условиях медикаментозного мидриаза, фоторегистрации, ОКТ, а также ФАГ при необходимости.

2.3. Методы морфологического исследования

Весь полученный интраоперационно морфологический материал после соответствующей подготовки был изучен и проанализирован на базе патологоанатомической лаборатории клиники ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Подготовка материала для гистологического исследования и методика световой микроскопии.

В результате проведения эндовитреальной хирургии все жидкости и ткани, удаляемые при помощи наконечников прибора из глаза, после прохождения по аспирационной системе скапливаются в кассете витреоретинального комбайна (Рис. 2.1).

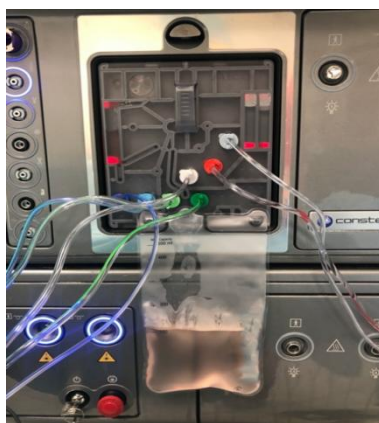


Рисунок 2.1. Внешний вид комбайна для эндовитреальной хирургии.

В полученном аспирате помимо биологического материала присутствовали растворы красителей, физиологический раствор BSS, перфторорганические соединения, применяемые на различных этапах хирургии. Таким образом, большая часть материала, полученного при эндовитреальном вмешательстве, представляла собой мелко фрагментированную ткань сетчатки, резецированного очага, СТ и хрусталиковых масс (при удалении хрусталика) в растворе. Для проведения морфологического исследования материал был собран в максимально возможном объеме, с этой целью витреоретинальную кассету извлекали сразу после завершения операции, после чего ее содержимое процеживали для удаления

жидкой части. Чтобы исключить потерю фрагментов ВПО в резервуарах кассеты комбайна, через аспирационный вход проводили дополнительное вымывание содержимого. Далее после вскрытия содержимое витреоретинальной кассеты процеживали в биопсийный мешочек через лабораторную воронку, после чего он помещался в биопсийную кассету и заливался 10% раствором формалина (Рис. 2.2). Подготовленные биопсийные кассеты направляли в морфологическую лабораторию для исследования.

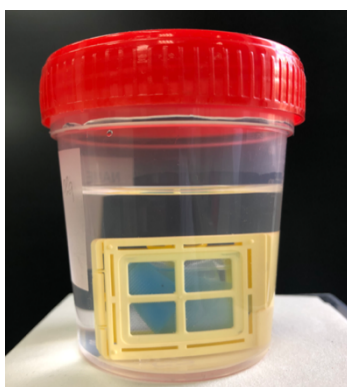


Рисунок 2.2. Биопсийная кассета с биопсийным мешочком в 10% буферном растворе формалина.

Крупные фрагменты ВПО, удалённые методом блокэксцизии после извлечения из глаза, помещали в пробирки с 10% раствором формалина и направлялись в лабораторию наряду с материалом в биопсийных кассетах. В единственном случае для морфологического анализа было направлено энуклеированное глазное яблоко, так же помещённое в забуференный раствор формалина сразу после удаления.

Гистологическая проводка материала ВПО

В условиях морфологической лаборатории, полученный материал, крупные фрагменты из пробирок, а также глазное яблоко, фиксированные в формалине, промывали проточной водой, далее дегидратировали и обезжировали в спиртах восходящей концентрации с последующей заливкой в парафин. Из сформированных парафиновых блоков выполняли серии гистологических срезов с

окраской гематоксилин–эозин. Анализ препаратов осуществлялся под микроскопом DM LB2 фирмы «Leica» (Германия) при x50, x100, x200, x400, x630 кратном увеличении с дальнейшей фоторегистрацией на слайд-сканере Aperio CS2 фирмы «Leica» (Германия).

2.4. Методы лечения

В данном разделе приводится описание используемых методов лечения и оборудования для их осуществления.

2.4.1. Оборудование и инструментарий для проведения эндорезекции вазопрролиферативной опухоли сетчатки

Все эндовитреальные вмешательства проводились с использованием операционного микроскопа «OMS800 OFFISS» («TOPCON», Япония) с применением встроенной широкоугольной системы «OFFISS» для полной визуализации структур глазного дна. Операции выполнялись с помощью комбинированных офтальмохирургических аппаратов «EVA» («DORC», Нидерланды) и «CONSTELLATION Vision System» («Alcon Laboratories Inc.», США). Для интраоперационного поддержания стабильного уровня ВГД и объёма витреоретинальной полости использовался ирригационный сбалансированный солевой раствор (BSS) фирмы «Alcon Laboratories Inc.» (США). Интраоперационное контрастирование структур СТ, а также эпиретинальных мембран проводилось путём интравитреального введения 0,06% раствора трипанового синего «Membrane Blue» («DORC», Нидерланды). После полного окрашивания преретинальные мембраны и шварты, эпиретинальные мембраны, а также внутренняя пограничная мембрана удалялись с использованием микрохирургических пинцетов фирм производителей офтальмологических хирургических систем, на которых проводились операции. Временная интраоперационная тампонада витреальной полости осуществлялась с применением перфторорганического соединения (ПФОС) - перфтордекалина «DK-line» («Bausch&Lomb», США). Интраоперационный гемостаз осуществлялся при помощи погружной диатермокоагуляции сосудов сетчатки коаксиальными

электродами соответствующих фирм: «DORC» (Нидерланды) и «Alcon Laboratories Inc.» (США), в зависимости от аппарата, на котором проводилось вмешательство. Для усиления адаптации сетчатки проводилась лазерная коагуляция с помощью изогнутых эндолазерных зондов для аргоновых лазеров с длиной волны 532 нм - «Purepoint» («Alcon Laboratories Inc.», США) и интегрированного в комбайн «EVA» лазера (фирмы «DORC», Нидерланды). Для пролонгированной послеоперационной тампонады витреальной полости применялись силиконовые масла «Oxane 1300» фирмы «Bausch&Lomb» (США), либо «Densiron 68» фирмы «Geuder» (Германия). Выбор того или иного продукта для длительной тампонады зависел от первичной локализации очага ВПО и расположения последующей колобомы сетчатки. Шовный материал викрил 7-0 и 8-0 фирмы «Johnson&Johnson International» (США) использовался для герметизации склеральных и конъюнктивальных разрезов. Факоемульсификация катаракты (ФЭК) проводилась на тех же офтальмологических системах, что и эндовитреальные этапы лечения. Интраоперационную коррекцию афакии проводили с использованием гидрофобных интраокулярных линз (ИОЛ) «AcrySof® Natural» («Alcon Laboratories Inc.», США) и «NOYA iSert® 250» («NOYA Surgical Optics», Япония). Методика проведения ФЭК не отличалась от стандартной и заключалась в выполнении лезвием или копьевидным ножом двух парацентезов роговицы на 10 и 2 часах в максимальном приближении к зоне лимба. На данной стадии передняя камера незначительно опорожнялась, для поддержания её стабильности, а также для пролонгации интраоперационного мидриаза и анестетического эффекта через сформированные парацентезы вводили раствор мидриатика с анестетиком в объёме 0,2 мл, затем передняя камера заполнялась адгезивным вискоэластиком для протекции эндотелия. Кератотомическим ножом выполняли основной тоннельный разрез на 11 часах паралимбально. Благодаря своему трехступенчатому профилю он является самогерметизирующимся и не требует наложения шва, а также передняя камера была стабильной на последующих этапах хирургии и в послеоперационном периоде. Через сформированный тоннельный разрез при помощи капсульного пинцета выполнялся круговой непрерывный капсулорексис диаметром 5-5,5 мм.

После вскрытия передней капсулы хрусталика производилась гидродиссекция и гидроделинеация при помощи активной подачи сбалансированного физиологического раствора под передний листок капсульного мешка до появления «волны» жидкости, отслаивающей кортикальные массы от заднего листка капсулы хрусталика. Гидроделинеация проводилась аналогичным образом, направлением потока жидкости в кортикальных слоях хрусталика для выделения ядра, что позволяло беспрепятственно ротировать ядро и хрусталиковые массы в капсульном мешке и осуществлять эффективную и безопасную работу в ультразвуковом режиме. Факофрагментация проводилась бимануально при помощи ультразвуковой иглы факонаконечника и ассистирующего инструмента – чопера с последующей эмульсификацией и аспирацией фрагментов. После удаления основной массы хрусталика остаточные кортикальные фрагменты и волокна аспирировались коаксиальной, либо бимануальной системой ирригации и аспирации с тщательной полировкой внутренней поверхности капсульного мешка. Для поддержания объёма мешка и расправления переднего и заднего листков в его полость вводился когезивный вискоэластик, на фоне которого имплантировалась ИОЛ с последующим вымыванием вискоэластика из-под неё, из полости капсульного мешка, а также из передней камеры. Данный этап операции завершался гидратацией парацентезов сбалансированным физиологическим раствором для герметизации глаза.

2.4.2. Оборудование и инструментарий для проведения брахитерапии вазопротрофической опухоли сетчатки

Брахитерапия проводилась в условиях операционного зала с использованием операционных микроскопов «Hi-R 700 XY SN-1208» («Haag-Streit Surgical», Германия) и «OPMI Lumera I» («Carl Zeiss», Германия). Для визуализации очагов ВПО на глазном дне использовали набор многоцветных контактных силиконовых линз с углом скоса 25° и 36° диаметром 11 мм отечественного производства фирмы «Экспериментально-техническое производство «Микрохирургия глаза» (Филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК

«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России)». В качестве источников радиоактивного излучения использовали офтальмоаппликаторы (ОА) с $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ («Eckert & Ziegler BEBIG», Германия) различных размеров, а также ОА с $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ отечественного производства «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского». Для склеральной фиксации ОА применяли нерассасывающийся шовный материал дакрон 6-0 («Johnson&Johanson International», США) и рассасывающийся викрил 8-0 того же производителя для наложения конъюнктивальных швов. Дополнительно был разработан специальный инструментарий: коллиматор для формирования ограниченного дозного поля при брахитерапии, а также диафаноскоп-локализатор для определения точного расположения ОА в проекции очага, подробное описание которых приведено в соответствующей главе.

2.5. Методы статистического анализа результатов исследования

Данные обследования всех пациентов вносили 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.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета компьютерных программ MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office Excel 2019 («Microsoft», США). Рассчитывали медиану – Me , стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $Me \pm \sigma$. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, для проверки достоверности различий между средними рангами двух выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для сравнения значений признака на разных этапах динамического исследования использовали непараметрический метод Фридмана и критерий Уилкоксона, для сравнения качественных признаков

между группами использовали критерий χ^2 . Для расчета уровня остроты зрения и высоты образования, при которых проводилось лечение, использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой, оценивающей качество модели (0,9-1,0 – отличное качество; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное). Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) $p < 0,05$. Оценка заболеваемости населения проводилась при помощи расчёта показателя неэпидемической заболеваемости, а именно первичной заболеваемости внутриглазными новообразованиями за период 2008-2021 гг. Для определения доли заболеваемости ВПО рассчитывали показатель структуры заболеваемости среди всех случаев внутриглазных новообразований за указанный период.

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ОПУХОЛИ СЕТЧАТКИ

Целью данной главы явился анализ полученных результатов обследования пациентов с ВПО для предоставления полноценной клинической картины данного заболевания, диагностических и морфологических особенностей. Для достижения указанной цели требовалось решить следующие задачи: на основании анамнестических данных, а также результатов офтальмоскопических исследований проанализировать особенности клинического течения ВПО; оценить клиническую значимость результатов ультразвуковых исследований, ОКТ и ФАГ в диагностике ВПО.

3.1. Эпидемиология

Как отмечалось ранее, достоверных данных об эпидемиологии ВПО на сегодняшний день не приводится в виду низкой распространённости заболевания и сложности корректного диагностирования. В связи с этим в настоящем исследовании была проведена оценка распространённости ВПО среди всех внутриглазных образований у больных, обратившихся в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России в период 2008 – 2021 гг.

Внутриглазные новообразования относятся к группе неэпидемических заболеваний. Одним из основных показателей такой заболеваемости является частота первичной заболеваемости. В период 2008 – 2021 гг. в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России впервые обратилось 6013 пациентов с внутриглазными образованиями, как злокачественной, так и доброкачественной природы. Первичная заболеваемость различными внутриглазными образованиями составляет 4,3 на 100 тыс. населения, а заболеваемость ВПО при тех же условиях составляет 0,08 на 100 тыс. населения. Для определения структуры заболеваемости ВПО среди всех внутриглазных новообразований был рассчитан показатель соотношения числа выявленных ВПО к общему числу внутриглазных новообразований, который составил 1,9%, что

подтверждает его малую долю и редкую встречаемость в общей структуре внутриглазной офтальмоонкологии.

3.2. Особенности клинической картины

Далее приводятся подробные результаты клинического исследования пациентов с ВПО, включая эпидемиологические данные и результаты офтальмоскопического осмотра.

3.2.1. Общая характеристика пациентов

Возраст пациентов, включённых в исследование, составил от 2 до 86 лет, медиана – $46 \pm 19,5$ лет. Мужчин было 38 (33%), женщин – 77 (67%). Распределение по возрастным группам проводилось по общепринятым периодам жизни: раннее детство (1-3 года) - 1 пациент (0,9%), первое детство (4-7 лет) - 4 пациента (3,5%), второе детство (8-12 лет) - 2 пациента (1,8%), подростковый возраст (13-16 лет) - 3 пациента (2,7%), юношеский возраст (17-21 год) - 2 пациента (1,8%), I период зрелого возраста (22-35 лет) - 20 пациентов (17,7%), II период зрелого возраста (36-60 лет) - 53 пациента (46%), пожилой возраст (61 – 74 года) – 22 пациента (18,5%) и старческий возраст (75 – 90 лет) - 8 пациентов (7%) (Рис. 3.1).

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 1 типа, ещё у одной пациентки этой же возрастной группы был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит. Все указанные пациенты были компенсированы по сопутствующему заболеванию и регулярно принимали фоновую терапию.

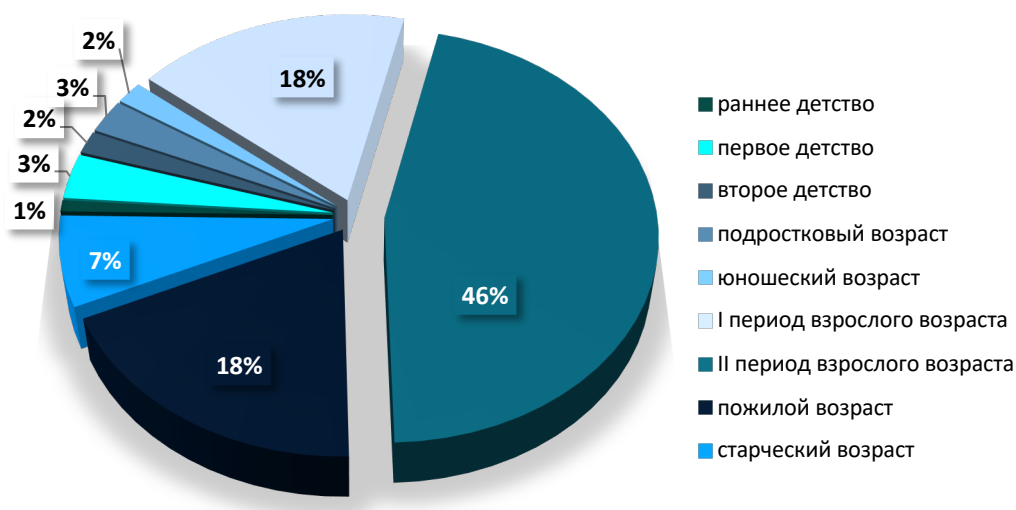


Рисунок 3.1. Распределение пациентов с вазопрлиферативной опухолью сетчатки по возрастным группам.

При направлении в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России у 32 пациентов (28%) был указан диагноз «новообразование хориоидеи», 26 пациентов (23%) были направлены с диагнозом «другие заболевания глаз», в 11 случаях (9,5%) был выставлен диагноз «хориоретинит», из которых 5 случаев (4%) «ретинит Коатса», 3 случая (2,4%) с диагнозом «тапеторетинальной абнотрофии» или «пигментного ретинита». В 13 случаях (11%) пациенты обратились с установленным диагнозом «ангиоматоз сетчатки, синдром Гиппеля-Линдау», у 11 пациентов (9,5%) диагнозом направившего учреждения явилась «вазопрлиферативная опухоль сетчатки», в 6 случаях (5%) – «гемофтальм». Диагнозы «отслойка сетчатки» и «увеит» встречались в равном количестве случаев – по 5 (4%), «эпиретинальный фиброз» и «макулярный отёк» - по 2 случая (1,6%), диагнозы «ретинобластома» и «токсоплазмоз» составили по одному случаю.

3.2.2. Офтальмологический анамнез

Среди жалоб, которые предъявляли пациенты при обращении наиболее часто встречались: жалобы на снижение остроты зрения одного из глаз в 91 случае (74%), жалобы на наличие «пелены» перед взором в 45 случаях (36%), «вспышки»

– в 34 и метаморфозии – в 31 случаях (27%) и (25%) соответственно. Жалобы на фиксированное «пятно» в центральном поле зрения предъявляли пациенты в 12 случаях (10%), на наличие гетеротропии – в 8 случаях (7%). Отсутствие жалоб было зафиксировано в 7 случаях (6%), когда обнаружение внутриглазного образования было случайной находкой при офтальмологическом осмотре (Рис.3.2). Длительность жалоб варьировала от нескольких недель до десяти лет, в Ме составляла $20 \pm 32,4$ месяцев.

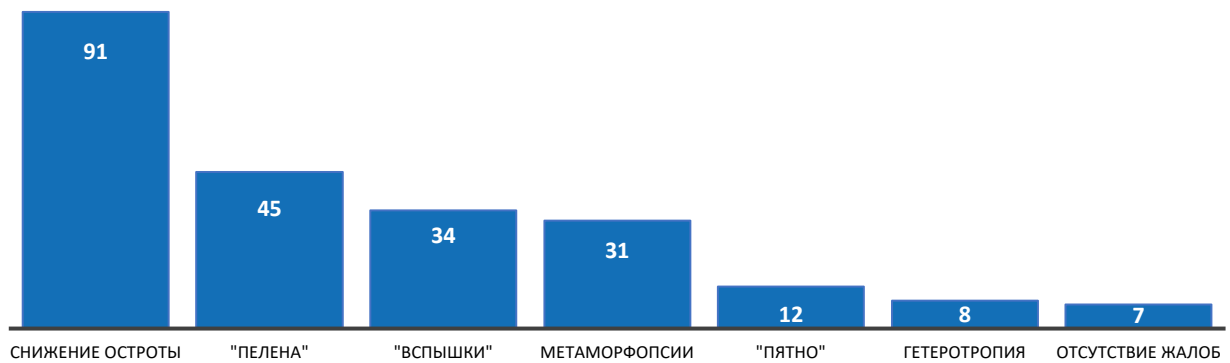


Рисунок 3.2. Распределение количества случаев по предъявляемым жалобам.

Среди прочих анамнестических данных пациентов учитывалось наличие травм, приобретённых инфекций, предшествующих оперативных вмешательствах на глазах. При обследовании детей собирался подробный анамнез у матерей, включая сведения: об инфекциях в период беременности (с учётом вероятности внутриутробного заражения), пренатальном развитии, а также данные о родоразрешении и постнатальном периоде.

У двух пациентов (1,8%) из группы второго детства и подросткового периодов был диагностирован врождённый токсоплазмоз, подтверждённый наличием антител в сыворотке крови. Иных данных об осложнениях в пренатальном, перенатальном и постнатальном периодах у других детей не было выявлено. Один пациент из группы II периода зрелого возраста страдал болезнью Педжета (деформирующая остеодистрофия) – хроническим заболеванием, приводящим к деформации костей и суставов. Также в одном случае пациент из аналогичной возрастной группы в анамнезе имел контузионную травму головы при

дорожно-транспортном происшествии. Со слов пациента, это не повлияло на качество зрительных функций, за специализированной помощью он не обращался.

У 7 пациентов (6%) (второе детство - 1, подростковый период – 1, I период зрелого возраста – 2, II период зрелого возраста – 2, пожилого возраста - 1) ранее был выставлен диагноз хронического вялотекущего увеита, по поводу которого было проведено эффективное терапевтическое лечение. На момент обращения в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России заболевание находилось в стадии ремиссии.

3.2.3. Клинический офтальмологический статус

При первичном обращении всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее стандартные и дополнительные методы исследования.

По данным которого, максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) поражённого глаза варьировала от 0,01 до 1,2, - Ме составила $0,3 \pm 0,35$. Количество глаз с остротой зрения в диапазоне 0,01-0,15 составило 36 (29%), в диапазоне 0,16-0,30 – 26 (21%), в пределах от 0,31 до 0,45 – 13 (10%) случаев, в пределах 0,46-0,60 – 15 (12%), в диапазонах 0,61-0,75 и 0,76-0,90 – по 6 (5%) случаев, в интервале 0,91-1,06 – в 20 (16%) случаях, в двух случаях (1,5%) МКОЗ была 1,2 (Рис. 3.3). МКОЗ парного глаза варьировала от 0,01 до 1,5, Ме составляла $0,7 \pm 0,3$.

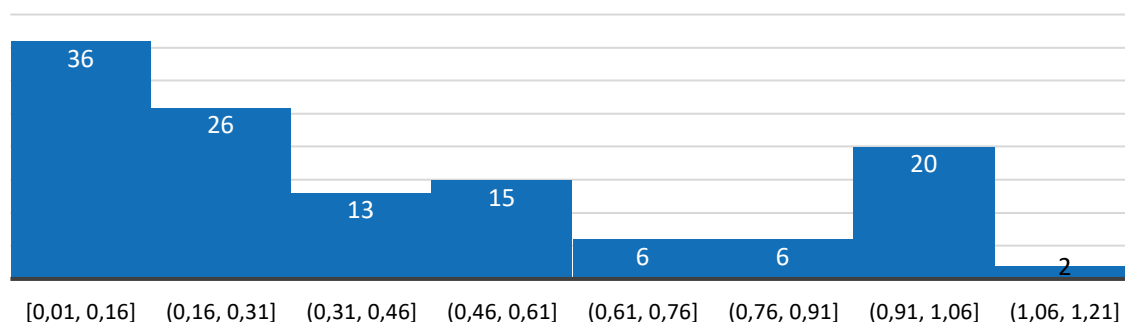


Рисунок 3.3. Распределение случаев вазопролиферативной опухоли сетчатки по уровню МКОЗ.

Уровень внутриглазного давления (ВГД) заинтересованного глаза у большинства пациентов был нормальным (Ме - 15 ± 3 мм. рт. ст.). Диапазон составил 10-29 мм. рт. ст. (по результатам пневмотонометрии). У двух пациентов из всех ВГД было некомпенсированным и определялось на уровне 29 мм. рт. ст. (28 и 27 мм. рт. ст. по Маклакову) После подбора корректной гипотензивной терапии ВГД нормализовалось до уровня 18 и 15 мм. рт. ст. Медиана значений ВГД парного глаза составила $16 \pm 3,2$ мм. рт. ст.

Непосредственный осмотр глазного яблока включал проведение биомикроскопии 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. В 8 случаях (6%) отмечалась девиация глазного яблока от центральной оси, угол косоглазия не превышал 20° по Гиршбергу (пациенты детского возраста).

При осмотре переднего отрезка глаза в большинстве случаев также не было выявлено патологических изменений. На глазном дне в восьми глазах (6%) были обнаружены признаки ранее перенесённого воспаления сосудистой оболочки, при этом задние синехии зрачкового края радужки присутствовали в 2 случаях из 8. Наличие преципитатов на эндотелии роговицы, а также иных признаков перенесённого увеита не было обнаружено ни в одном случае.

У 50 пациентов на 52 глазах (42%) отмечалось помутнение хрусталика разной степени выраженности. Среди пациентов с катарактой основную долю занимали представители II зрелого возрастного периода – 22 пациента (44%), из группы пожилого возраста помутнение хрусталика обнаруживалось у 14 пациентов (28%), из групп I зрелого возрастного периода и старческого возраста катаракта диагностирована у равного количества больных – по 7 случаев (14%). Данные представлены в таблице 3.1. Цвет ядра варьировал от светло-серого до жёлтого в зависимости от плотности (вторая, третья степени по Buratto L. [30]). У 4 пациентов (8%) на 5 глазах была диагностирована врождённая заднеполярная катаракта в виде субкапсулярных помутнений в области заднего полюса хрусталика, что несколько снижало визуализацию центральной зоны глазного дна, однако не препятствовало

осмотру периферических отделов в отличие от возрастной катаракты, когда основные помутнения затрагивали кортикальные слои хрусталика и затрудняли осмотр крайней периферии глазного дна и зоны ВПО.

Таблица 3.1

Выявленные случаи помутнения хрусталика у пациентов с ВПО в разных возрастных группах.

Возрастная группа	Количество случаев, n	Доля случая от общего числа
I период зрелого возраста	7	14%
II период зрелого возраста	22	44%
пожилой возраст	14	28%
старческий возраст	7	14%

При биомикроскопии СТ оценивалась его прозрачность, наличие плавающих помутнений. В 19 случаях (15%) диагностирован гемофтальм, который представлял собой присутствие форменных элементов крови в витреальной полости, его интенсивность варьировала от локального, преретинального до субтотального, ограничивающего офтальмоскопическое исследование глазного дна – в этих случаях наличие внутриглазного образования подтверждалось иными методами диагностики. В двух случаях при обнаружении свежего кровоизлияния в СТ пациентам была назначена рассасывающая терапия сроком на 3 недели. По истечении указанного срока удалось добиться достаточного рассасывания гемофтальма для визуализации глазного дна. У пациентов из группы I зрелого возраста так же, как у более старших присутствовала деструкция волокон СТ разной степени выраженности от нежных плавающих помутнений до уплотнённой задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) с чётко дифференцированным флотирующим кольцом Вейса в СТ. В одном случае у пациентки с пигментной абитрофией сетчатки было выявлено деструкция с высокоинтенсивным помутнением СТ по

типу «золотого дождя», существенно затрудняющим осмотр центральной и периферической зон глазного дна.

Детали глазного дна, а также состояние очагов ВПО оценивались при проведении непрямой офтальмоскопии.

3.2.4. Офтальмоскопическая картина глазного дна

Одним из важных этапов офтальмологического обследования, был офтальмоскопический осмотр глазного дна с оценкой состояния очагов ВПО.

В 56 случаях (45%) был поражён правый глаз, в 68 случаях (55%) – левый глаз, бинокулярное поражение встречалось в 11 случаях (9%). При обнаружении ВПО в первую очередь оценивался характер поражения, то есть наличие единичного или множественных очагов ВПО в одном глазу. Наличие одного очага было обнаружено в 111 глазах (90%), множественное поражение встречалось в - 13 (10%). Из них максимальное количество ВПО в одном глазу зафиксировано в 4 случаях (30%) и составляло три очага. В остальных 9 случаях (70%) количество образований не превышало двух очагов.

Общее количество ВПО у всех 115 пациентов насчитывало 146 очагов. По локализации наиболее частое расположение они занимали в нижне-наружном квадранте глазного дна, а именно 72 очага (49%). Помимо типичной для данного образования локализации, 24 ВПО (17%) обнаруживались в наружном отделе, в нижнем и верхнем отделах глазного дна определялось одинаковое количество очагов – по 21 (14%), во внутреннем отделе было отмечено наименьшее количество локализаций – 9 ВПО (6%) (Рис. 3.4).

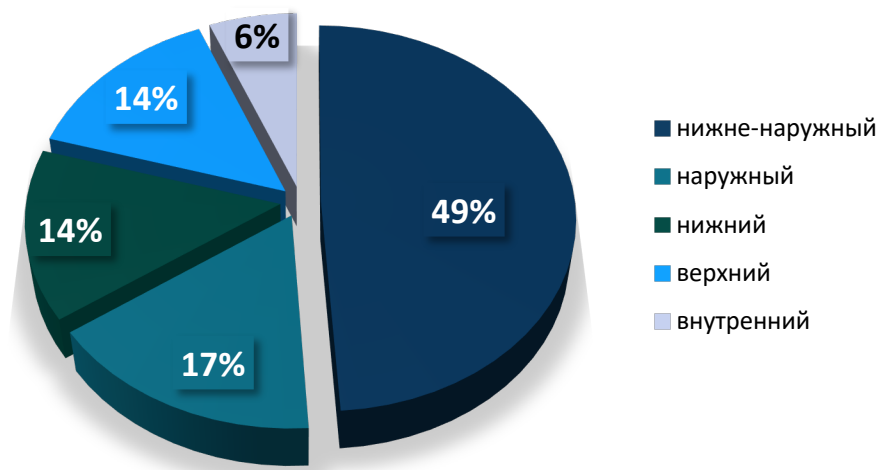


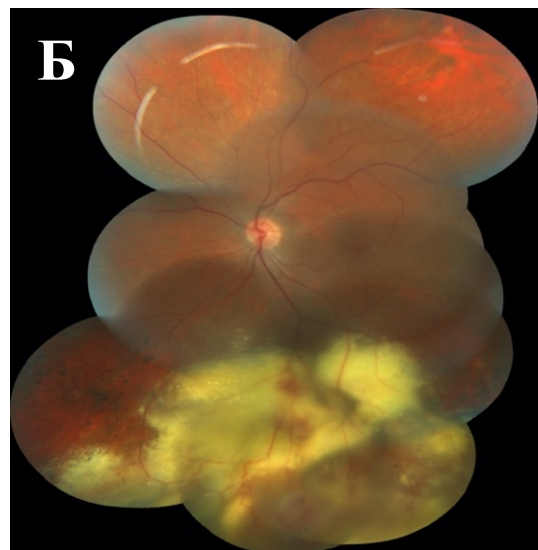
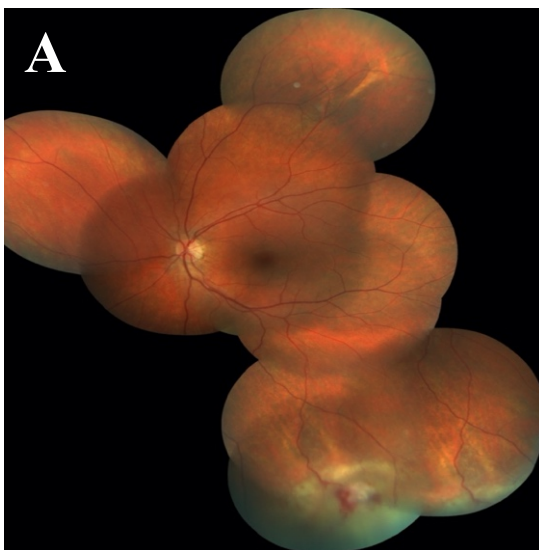
Рисунок 3.4. Распределение очагов вазопролиферативной опухоли сетчатки по локализации на глазном дне.

При достаточной визуализации центральных отделов глазного дна оценивалось состояние диска зрительного нерва (ДЗН): его цвет, чёткость границ, вид экскавации, её степень и состояние и расположение сосудистого пучка. По результатам осмотра в 5 случаях (4%) была выявлена оптиконеуропатия, выражающаяся в побледнении ДЗН и увеличении экскавации до 0,7-0,8 диаметра ДЗН, соответствующая глаукомному поражению зрительного нерва. Калибр сосудов варьировал от нормального у пациентов детского возраста и I зрелого возраста, не страдающих хроническими соматическими заболеваниями, до изменённого по гипертоническому типу (сужение артерий и расширение вен) у пациентов старших возрастных групп.

Офтальмоскопическая оценка макулярной зоны показала отсутствие патологических изменений в 30 случаях (24%), в дальнейшем данные осмотра были подтверждены отсутствием патологии при ОКТ. В остальных 94 случаях (76%) макулярная зона была включена в патологический процесс, более подробно эти особенности описаны ниже.

Оценка периферии глазного дна при офтальмоскопии включала в первую очередь локализацию и описание патологического очага ВПО, за который принималось проминирующее образование в периферических отделах сетчатки. Его цвет варьировал от розовато-красного до бледно-жёлтого с сетью

разнокалиберных сосудов в толще и на поверхности. Очаги ВПО отличались разнообразием внешнего вида, несмотря на ряд общих признаков. Так встречались оформленные округлые очаги с мелкой капиллярной сетью на поверхности. Напротив, в ряде случаев ВПО представляла собой проминенцию неправильной формы в толще отслоённой сетчатки с кровоизлияниями на поверхности очага и в субретинальном пространстве. Степень проминенции в витреальную полость напрямую зависела от вертикальных размеров очага, точные величины которых приведены ниже. Протяжённость поражения зависела не только от размеров самого очага ВПО, но и от распространённости субретинальной экссудации. При ограниченном поражении в очаге малых размеров твёрдые экссудаты представляли собой аккуратный венчик желтовато-белых отложений вокруг небольшого сосудистого «клубка» (Рис. 3.5, А). Однако, при более крупных размерах узла, либо при множественных очагах субретинальные массы могли заполнять до 2/3 всей площади периферии глазного дна, формируя собственные неравномерные бугристые проминенции, на которых располагались очаги ВПО (Рис 3.5, Б-Г). В 5 случаях (3%) помимо периферического отложения твёрдые экссудативные массы также обнаруживались в центральной зоне, что сопровождалось существенным снижением зрительных функций и неблагоприятным прогнозом по зрению в дальнейшем (Рис 3.5, В, Г).



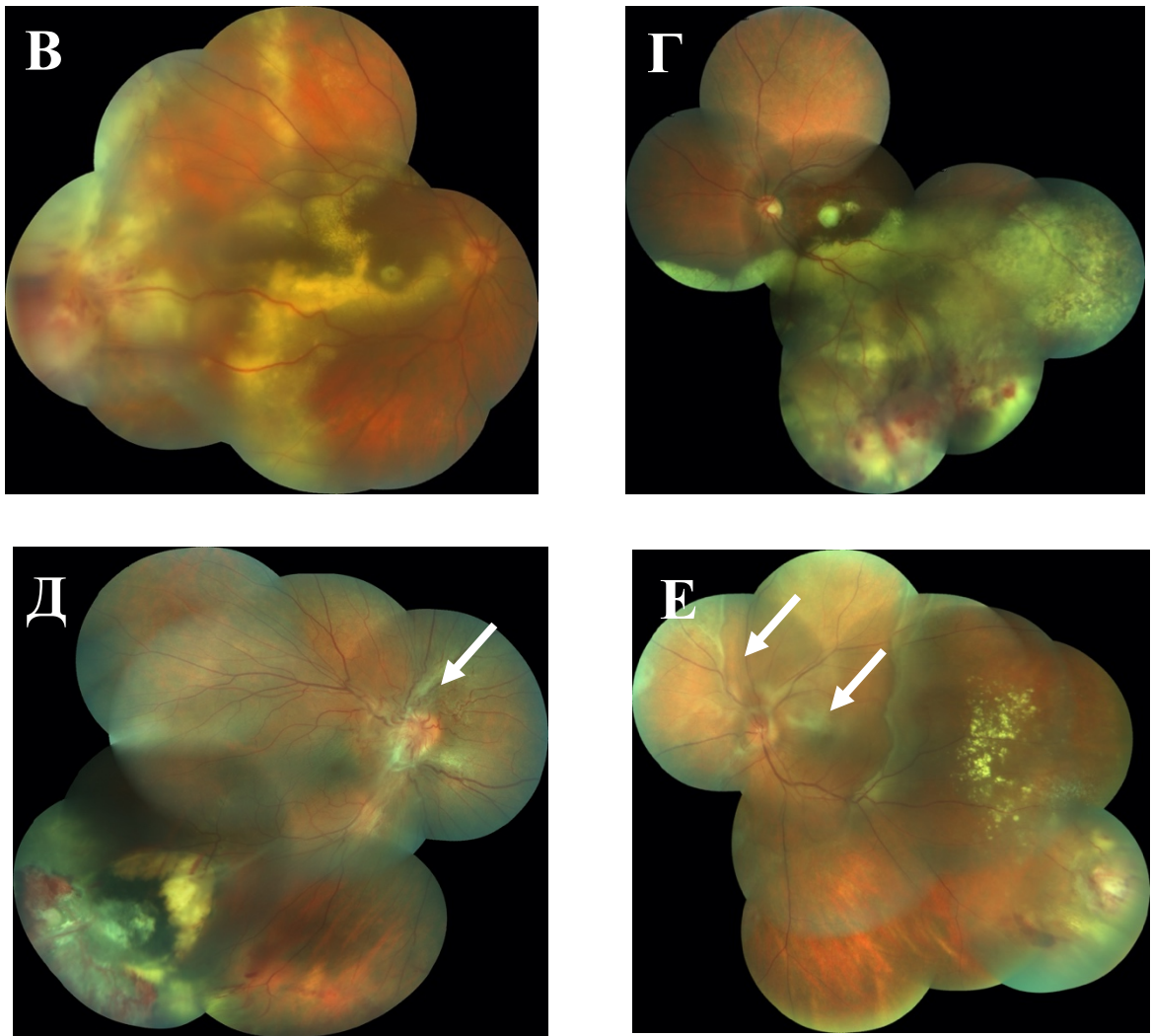


Рисунок 3.5. Клинические примеры глазного дна пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки.

А – очаг ВПО на периферии глазного дна окружен венчиком твёрдых экссудатов;
 Б – очаг ВПО на периферии глазного дна с массивной субретинальной экссудацией;
 В, Г - очаг ВПО с выраженным сосудистым компонентом, с массивной центральной и периферической субретинальной экссудацией; Д, Е – периферический очаг ВПО с вторичным эпиретинальным фиброзом (стрелки).

Среди вторичных изменений со стороны витреоретинального интерфейса в различных соотношениях встречались следующие: отслойка сетчатки, эпиретинальный фиброз, макулярный отёк (Табл. 3.2).

Отслойка сетчатки – нарушение анатомического соотношения сетчатой и сосудистой оболочек, а именно отслоение наружных слоёв сетчатки от пигментного эпителия с накоплением субретинальной жидкости или экссудата в

формирующемся пространстве. 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. В двух случаях среди всех отслоек сетчатки в её толще визуализировались ограниченные округлые полости – кисты, не сообщающиеся в витреальной полости и субретинальным пространством, располагающиеся на некотором отдалении от ВПО (Рис. 3.6).

Таблица 3.2

Распространённость вторичных витреоретинальных осложнений при наличии вазопролиферативной опухоли сетчатки.

Вторичные осложнения	Число случаев (n)	Доля от общего количества случаев (%)
отслойка сетчатки	84	68%
эпиретинальный фиброз	52	42%
макулярный отёк	51	41%

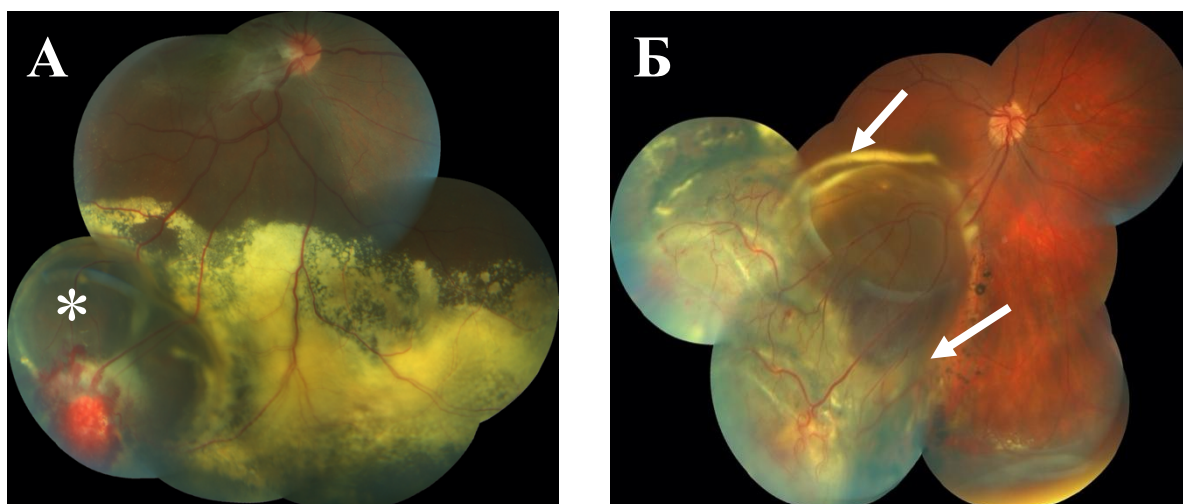


Рисунок 3.6. Фундус-фотоснимки глазного дна пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки.

А – очаг ВПО с периферической интратетинальной кистой (*); Б – очаг ВПО с периферической отслойкой сетчатки (стрелки).

Изменения витреомакулярного интерфейса включали наличие эпиретинального фиброза и/или макулярного отёка. При офтальмоскопии сформировавшейся грубой ЭРМ в макулярной зоне наблюдался феномен «целлофановой плёнки», заключающийся в складчатости, деформирующей поверхность сетчатки и видимой как неравномерно блестящий макулярный рефлекс. Более «нежные» ЭРМ визуализировались только при использовании дополнительных методов исследования - ОКТ. Помимо центрально расположенных мембран в некоторых случаях наблюдались периферические шварты, соединяющие зону очага ВПО и/или центральные и периферические отделы сетчатки с формированием тангенциальных тракций.

По-видимому, подобные фиброзные тяжи представляют собой уплотнённые задние слои СТ и сократившуюся ЗГМ, прилежащую в зоне естественного прикрепления – у ДЗН и плотно фиксированную в области очага ВПО. Так создаётся поперечная тракция, соединяющая центральные и периферические отделы сетчатки. Макулярный отёк офтальмоскопически диагностировался не во всех случаях и подтверждался при анализе результатов дополнительных методов исследования, а именно снимков ОКТ. При осмотре он представлялся в виде ступешеванности макулярного рефлекса, размытости изображения этой зоны, либо в виде микрополостей в фовеолярной зоне при наличии крупных кист.

Таким образом, для решения первой задачи исследования были определены: эпидемиологический показатель распространённости ВПО среди населения по обращаемости, составляющий 0,8 на 100 000 населения, (при этом частота встречаемости ВПО у женщин была приблизительно в два раза выше и составляла 67%), наиболее часто ВПО была диагностирована у пациентов из группы II периода зрелого возраста (46%). На основании анамнестических данных было показано, что наиболее распространённой жалобой у пациентов с ВПО является снижение остроты зрения (74%), а также появление «пелены» перед взором (36%). Результаты обследования позволили описать офтальмоскопическую картину глазного дна при данном поражении, которая заключается в наличии

проминирующего образования на периферии глазного дна, чаще в нижне-наружном квадранте (49%), с сосудистой сетью на поверхности, окружённого субретинальными экссудативными отложениями. Среди вторичных изменений наиболее часто выявлялись: вторичная отслойка сетчатки (68%), эфиретинальный фиброз (42%), макулярный отёк (41%). Дополнительные методы диагностики позволили получить более детальные характеристики ВПО.

3.3. Особенности инструментальной диагностики вазопрлиферативной опухоли сетчатки

Вторая задача исследования заключалась в оценке клинической значимости различных дополнительных методов диагностики ВПО, таких как: ультразвуковые методы, ОКТ, ФАГ. Третьей задачей в настоящей работе являлась оценка морфологической картины на основании гистологического исследования материала вазопрлиферативной опухоли сетчатки, полученного различными методами.

3.3.1. Результаты ультразвуковых методов исследования

В качестве рутинного метода исследования при наличии внутриглазных новообразований используется УЗ-диагностика в различных режимах. В нашей работе для качественной и количественной оценки очагов ВПО использовались режимы В-сканирования, а также УБМ при крайне периферической локализации образований. Данные исследования позволили определить точную локализацию очагов ВПО на глазном дне, визуализировать их на УЗ-снимках, получить метрометрические данные о высоте и протяжённости (наибольший горизонтальный размер) очагов, а также оценить распространённость и высоту отслойки сетчатки при её наличии (Рис. 3.7).

По данным исследования в различных режимах медиана высоты очагов ВПО составила $2,5 \pm 1,1$ мм, в диапазоне от 0,29 до 6,8 мм, медиана протяжённости основания очага составила $6 \pm 2,8$ мм, в диапазоне от 0,8 до 15,2 мм. При обширных отложениях твердых экссудатов под сетчаткой определение точных размеров

самых узлов было затруднительно, а высота проминенции оценивалась от границы твердых субретинальных масс.

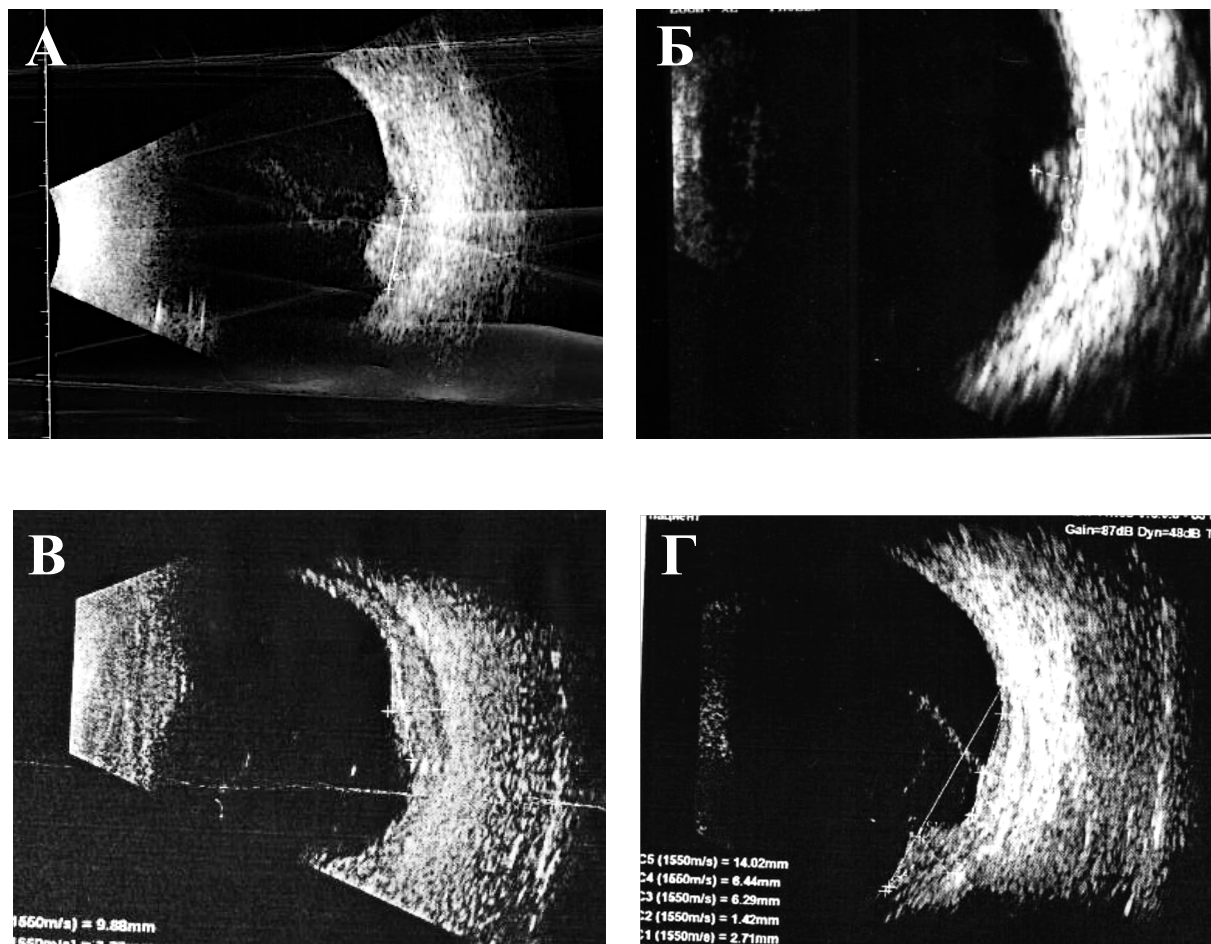


Рисунок 3.7. Снимки очагов вазопролиферативной опухоли сетчатки на глазном дне в режиме В-сканирования при ультразвуковом исследовании.

А – Г – периферический очаг ВПО.

Распределение очагов ВПО по высоте представляет следующую картину: в 12 случаях (8%) проминенция составляла от 0,29 до 1,19 мм, у 42 очагов (29%) величина высоты располагалась в диапазоне 1,19 - 2,09 мм, наибольшее число ВПО 47 очагов (32%) по высоте составляли 2,09 - 2,99 мм, в 21 случае (14%) высота очага располагалась в диапазоне 2,99 – 3,89 мм, в 18 случаях (12%) определялась высота от 3,89 до 4,79 мм., Минимальное количество очагов ВПО достигали и превышали проминенцию в 4,79 мм, а именно: высота 3 очагов (2%) располагалась в интервале

4,79 – 5,69 мм, высота 2 очагов (1,5%) – в интервале 5,69 – 6,59 мм и в одном случае была зафиксирована проминенция равная 6,8 мм (Рис. 3.8).

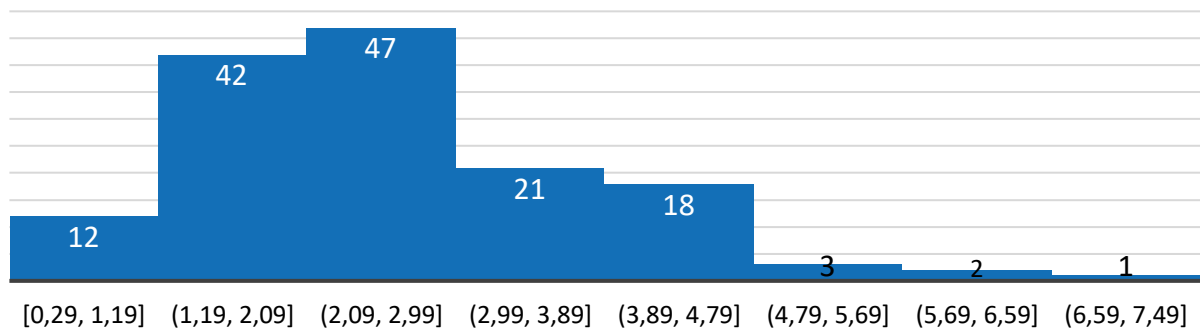


Рисунок 3.8. Распределение очагов вазопролиферативной опухоли сетчатки по величине высоты проминенции.

Протяжённость в диапазоне 0,78–2,58 мм была зафиксирована в 11 случаях (8%), в диапазоне 2,58–4,38 мм – в 26 случаях (18%), примерно в равном количестве случаев величина ВПО по протяжённости была в диапазоне 4,38–6,18 мм (40 очагов - 27%) и диапазоне 6,18–7,98 мм (41 очаг - 28%), 13 очагов (9%) ВПО составляли 7,98–9,78 мм по горизонтальным размерам, 7 очагов (5%) - 9,78–11,58 мм и у равного количества очагов – по 4 (3%) протяжённость располагалась в диапазонах 11,58–13,38 мм и 13,38–15,18 мм (Рис. 3.9).

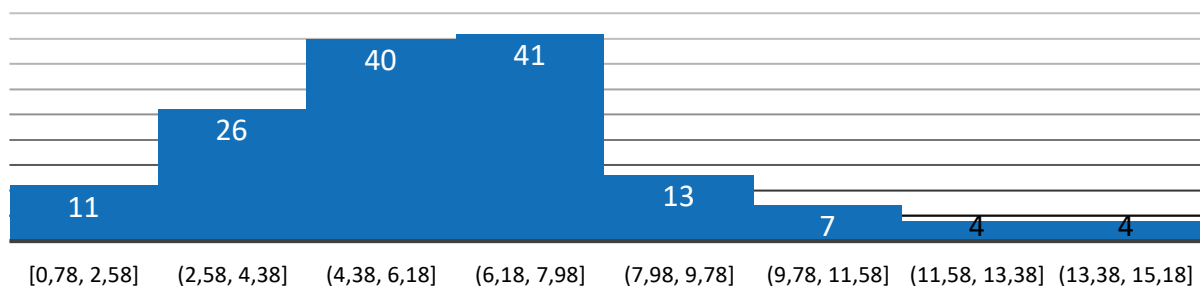


Рисунок 3.9. Распределение очагов вазопролиферативной опухоли сетчатки по величине протяжённости.

В 4 случаях (3%) при крайне периферическом расположении очага ВПО использовался режим УБМ, позволяющий не только визуализировать очаг, но и оценить его расположение и соотношение с отростками цилиарного тела (Рис.3.10).

По результатам проведённого исследования ни в одном случае не было выявлено связи ВПО с цилиарным телом, либо его отростками.

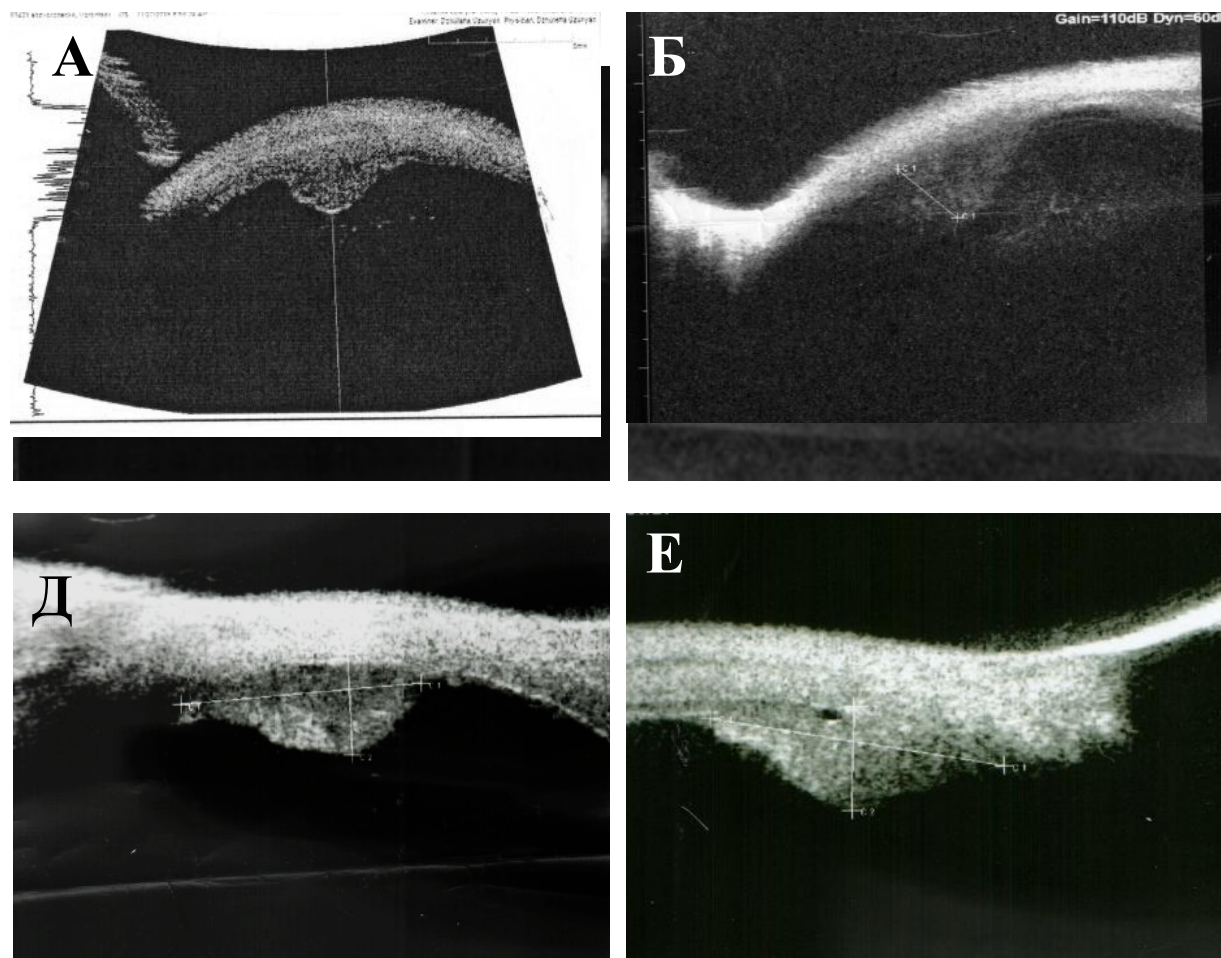


Рисунок 3.10. Снимки очагов вазопролиферативной опухоли сетчатки на крайней периферии глазного дна в режиме ультразвуковой биомикроскопии (УБМ).

А - Е – периферический проминирующий очаг ВПО.

По данным В-сканирования отслойка сетчатки разной степени выраженности и распространённости диагностирована в 84 случаях (68%), Ме высоты которой составила $0,9 \pm 0,85$ мм (Рис. 3.11). Минимальная высота отслойки сетчатки, зафиксированная аппаратом УЗ-диагностики в указанном режиме, составила 0,1 мм, максимальная – 5 мм. По причине возникновения во всех случаях отслойка сетчатки была вторичной с локализацией в области очага ВПО. В двух случаях в толще отслоённой сетчатки визуализировались полости, расценённые

как кисты сетчатки, что подтверждалось при офтальмоскопическом осмотре (Рис. 3.6, Рис. 3.11, В).

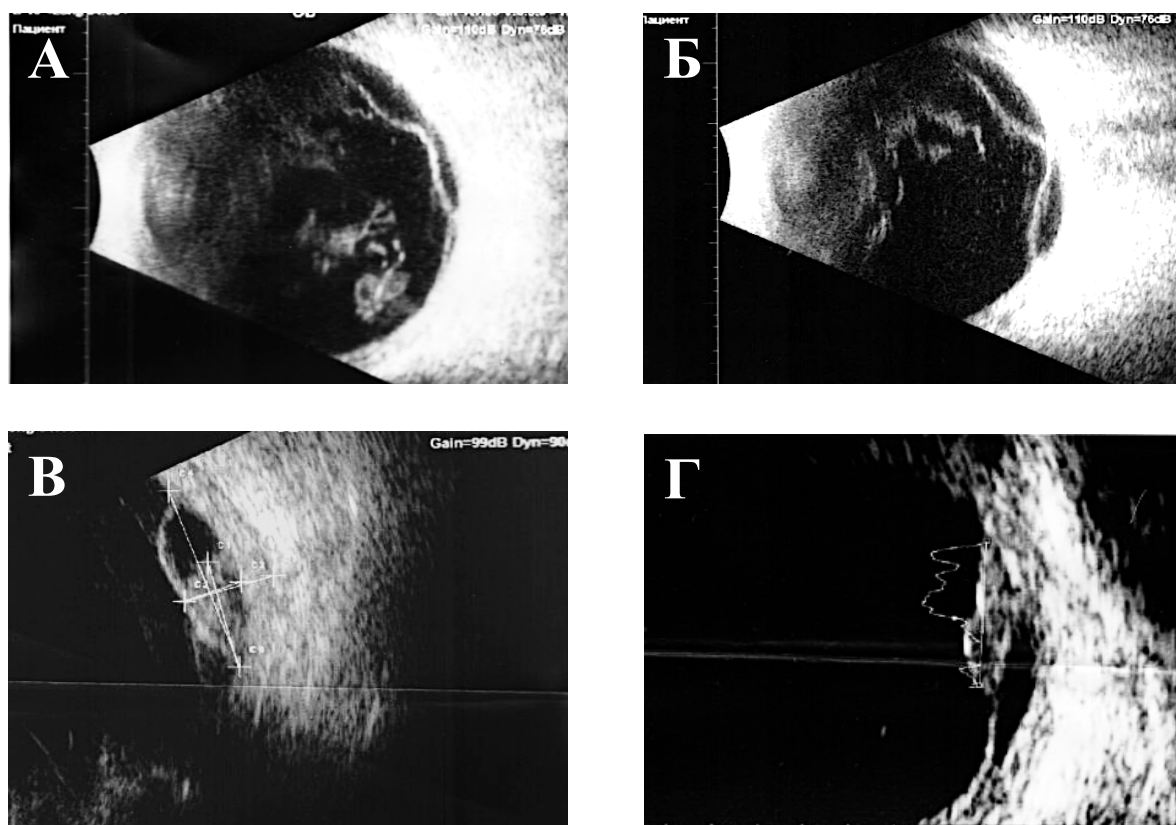


Рисунок 3.11. Снимки вторичной отслойки сетчатки на фоне вазопролиферативной опухоли сетчатки в режиме В-сканирования при ультразвуковом исследовании.

А, Б – помутнения стекловидного тела, отслойка сетчатки на фоне ВПО, В – ретинальные кисты вокруг очага ВПО, Г – локальная отслойка сетчатки при ВПО.

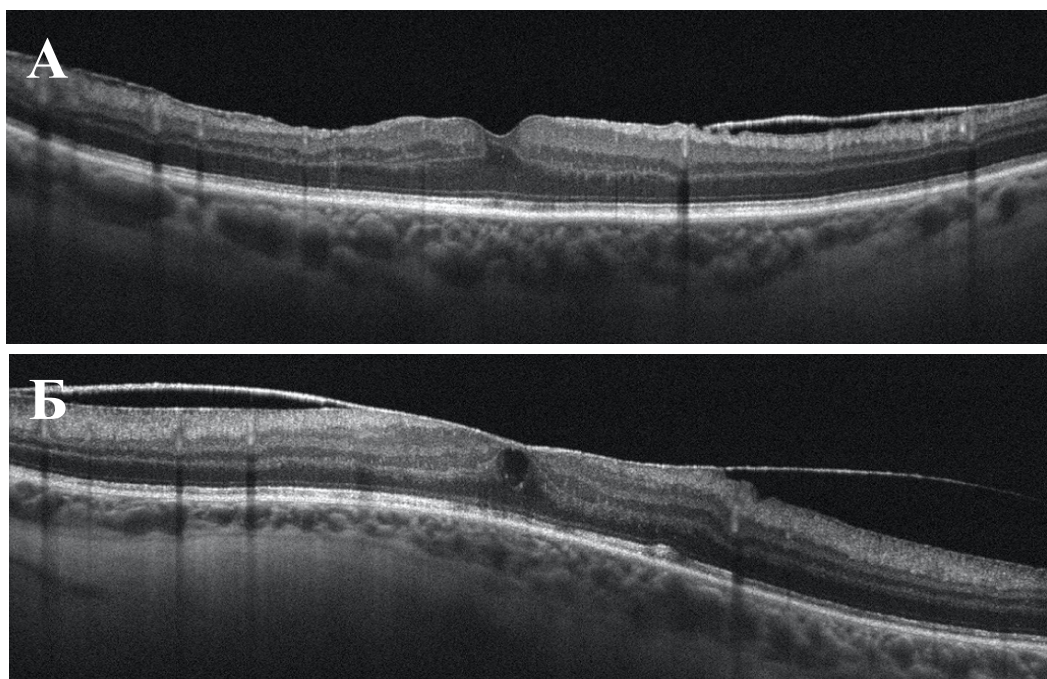
В 9 случаях (11%) отслойка сетчатки была щелевидной и не превышала 0,5 мм по высоте, в 40 случаях (48%) высота отслойки была в диапазоне 0,5 до 1 мм, в 19 случаях (23%) отслойка сетчатки – в интервале 1,1–2 мм, в 13 случаях (15%) – 2,1–3 мм. В трёх случаях (3%) высота отслойки сетчатки превышала 3 мм и занимала несколько квадрантов глазного дна по распространённости.

3.3.2. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки

Применение ОКТ позволило получить качественные и количественные данные состояния макулярного интерфейса у больных с ВПО. Из качественных

показателей оценивались: наличие или отсутствие эпиретинального фиброза и отёка сетчатки в центральной зоне; количественные показатели, которые учитывались при анализе в данной работе - толщина сетчатки в макуле и площадь ФАЗ.

В 52 случаях (42%) по результатам ОКТ был диагностирован эпиретинальный фиброз различной степени выраженности. По классификации Govetto A. [55] к первой стадии относились 17 случаев (32%), в которых был сохранен фовеолярный профиль сетчатки и не нарушена дифференциация всех её слоёв. В 11 случаях (21%) наблюдалась вторая стадия. Слои сетчатки при ней ещё были чётко дифференцированы, однако уже наблюдалось изменение фовеолярного профиля. В 19 случаях (37%) наблюдались выраженные искажения профиля сетчатки с эктопией внутренних слоёв, что соответствует третьей стадии, в 5 (10%) случаях у пациентов диагностировалась грубая деформация макулярного профиля с выраженной эктопией внутренних слоёв, разнокалиберным кистозным макулярным отёком (Рис. 3.12).



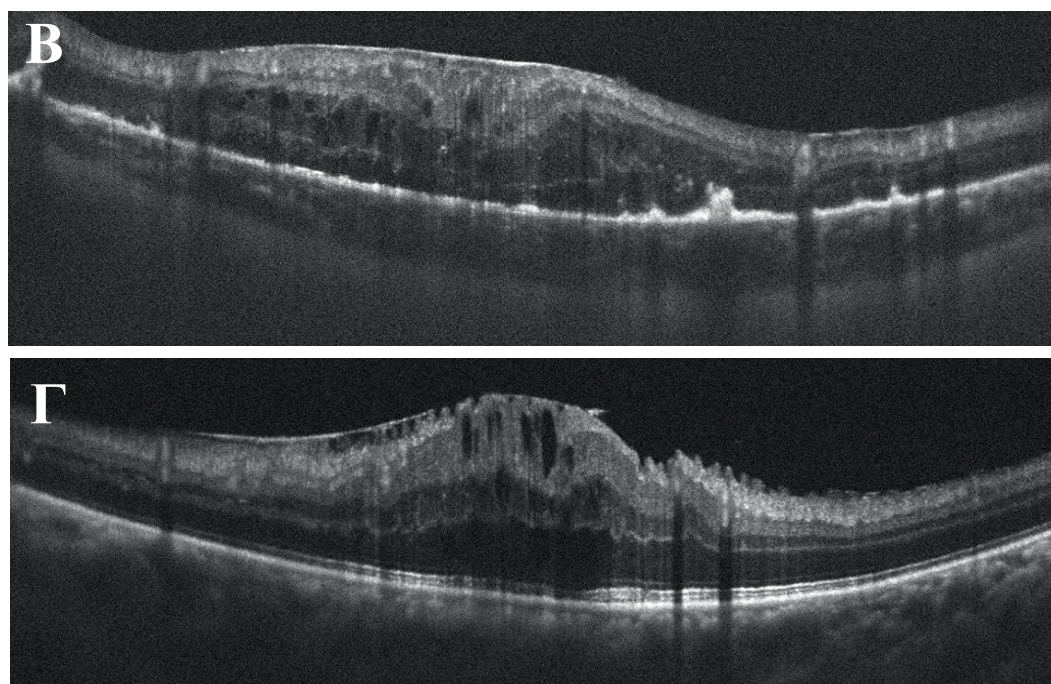
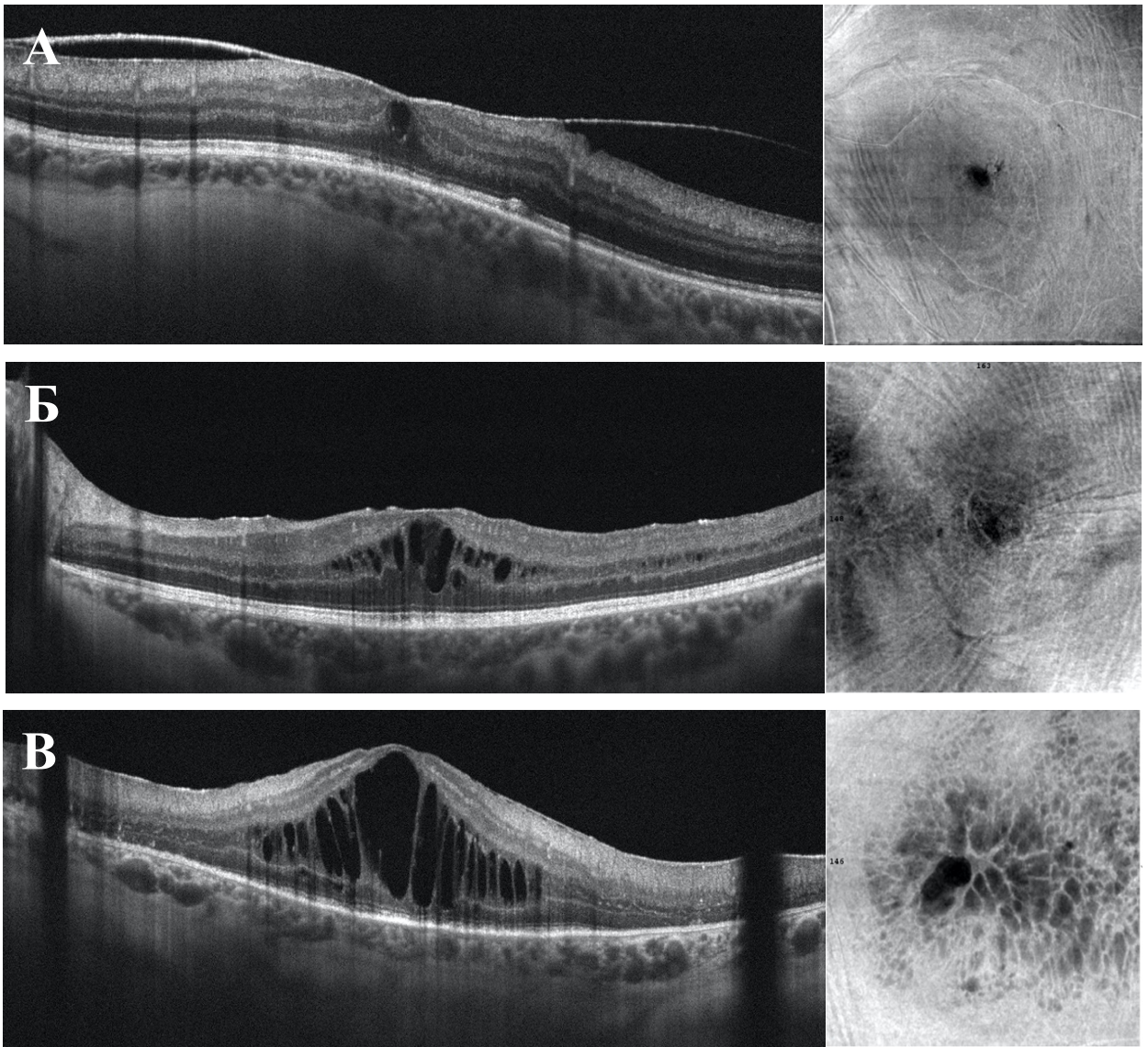


Рисунок 3.12. Клинические примеры эпиретинальной мембраны у больных с вазопролиферативной опухолью сетчатки, согласно классификации Govetto А. А – первая стадия, Б – вторая стадия, В – третья стадия, Г – четвёртая стадия.

В 51 случае (41%) диагностировался макулярный отёк в виде интратретинальных кист различного калибра. Для оценки масштаба кистозного поражения наиболее информативными представлялись растровые срезы, на которых оценивалось положение и количество кист, а также сканирование в режиме en-face, позволяющее оценить площадь распространения кистозных полостей. Для удобства была использована классификация диабетического макулярного отёка по данным снимков en-face, предложенная Fujiwara А. [49] (Рис. 3.13).

В 11 случаях (22%) отёк был в виде единичных кист в фовеолярной зоне, что соответствовало первой стадии (Рис. 3.13, А). В 8 глазах (15%) была определена вторая стадия, при которой кисты распространялись на парафовеолярную зону и выглядели на снимках en-face в виде отдельных разнокалиберных полостей (Рис. 3.13, Б). Третьей стадии кистозного макулярного отёка соответствовало наличие кист с диффузным пропитыванием слоёв сетчатки в парафовеолярной зоне, что

было зафиксировано в 15 случаях (29%) (Рис. 3.13, В). В 10 глазах (20%) были обнаружены крупные кисты, часто сливные с распространением интравитреального отёка за пределы парафовеолярной зоны, что соответствовало четвёртой стадии обозначенной классификации (Рис. 3.13, Г). В наименьшем количестве случаев – 7 (14%), была определена пятая стадия макулярного отёка, которая включает все вышеперечисленные признаки четвёртой стадии, а также наличие субретинальной жидкости с отслойкой нейроэпителия (Рис. 3.13, Д). При этом, в двух случаях локальная субретинальная жидкость присутствовала без наличия крупных интравитреальных кист.



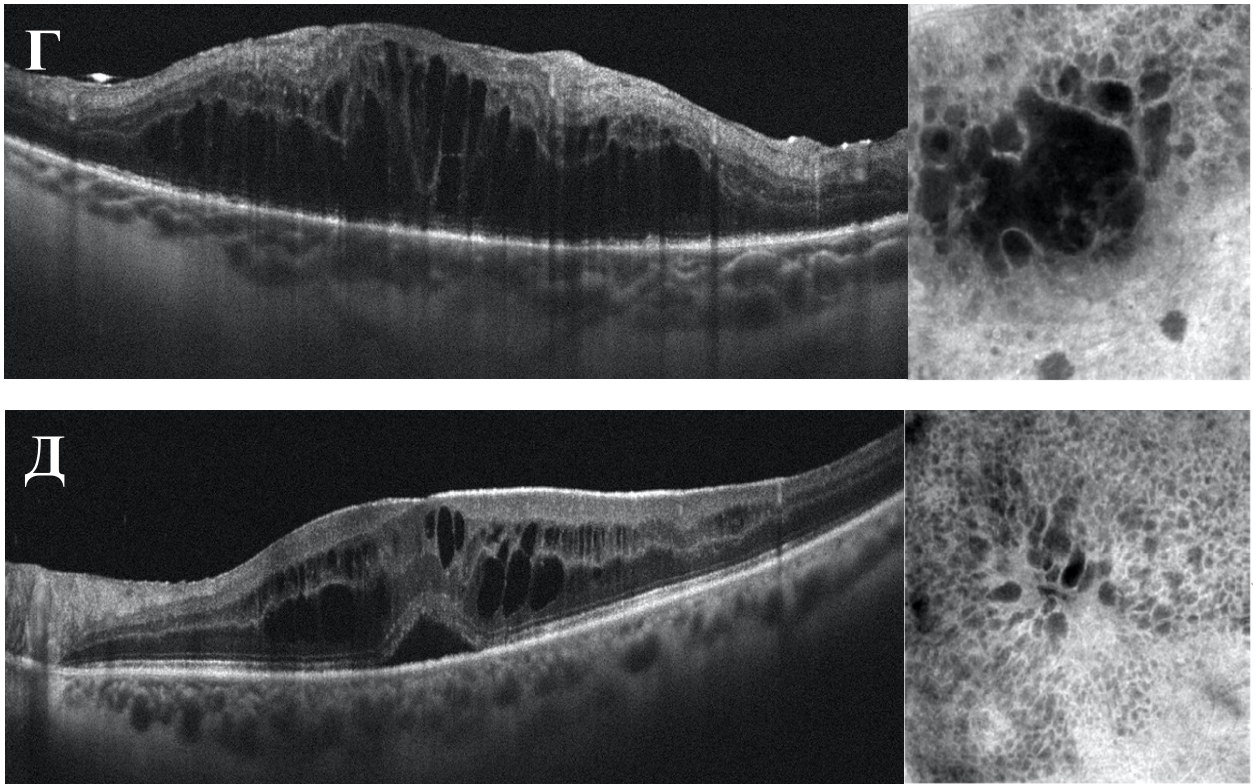


Рисунок 3.13. Клинические примеры кистозного макулярного отёка у больных с вазопролиферативной опухолью сетчатки, согласно классификации Fujiwara A. (растровые сканы и изображения en-face).

А – первая стадия; Б – вторая стадия; В – третья стадия; Г – четвёртая стадия; Д – пятая стадия.

Оценка толщины макулярной зоны проводилась при помощи картирования по схеме ETDRS [58] до оперативного вмешательства при условии прозрачности оптических сред, а также через 3, 6 месяцев после хирургического вмешательства (Табл. 3.3). Для удобства центральная зона, а также 4 квадранта внутреннего круга схемы ETDRS были закодированы от I до V, где I – фовеальная зона, II – верхний, III – назальный, IV – нижний, V – темпоральный квадранты. Зоны внешнего кольца не включались в анализ, соответственно не подвергались кодировке. Учитывались данные внутреннего кольца, соответствующего диаметру зоны в 3 мм (Рис. 3.14).

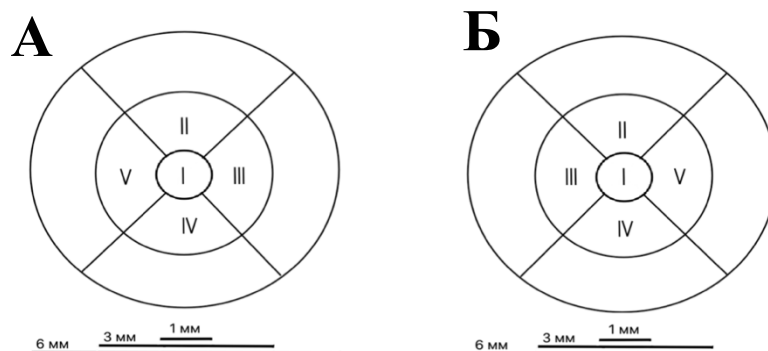


Рисунок 3.14. Картирование макулярной зоны по схеме ETDRS.

А – схема для правого глаза; Б – схема для левого глаза.

Таблица 3.3

Медиана толщины сетчатки (ТС) по полям, согласно схеме ETDRS

Поле	Ме ТС, мкм	Ме ТС парного глаза, мкм
I	379±130	260±22
II	413±87	321±29
III	409±96	323±23
IV	425±93	315±25
V	416±86	324±31

Кроме определения центральной толщины сетчатки оценивалась площадь ФАЗ в аналогичные периоды наблюдения. Учитывая анатомические особенности пациентов, степень васкуляризации сетчатки и перфузии в тканях, за условные нормальные значения принимались данные, полученные от парных глаз (Рис. 3.15). Медиана площади ФАЗ составила $0,193 \pm 0,1$ мм² в то время, как Ме аналогичного показателя здоровых глаз была $0,227 \pm 0,08$ мм².

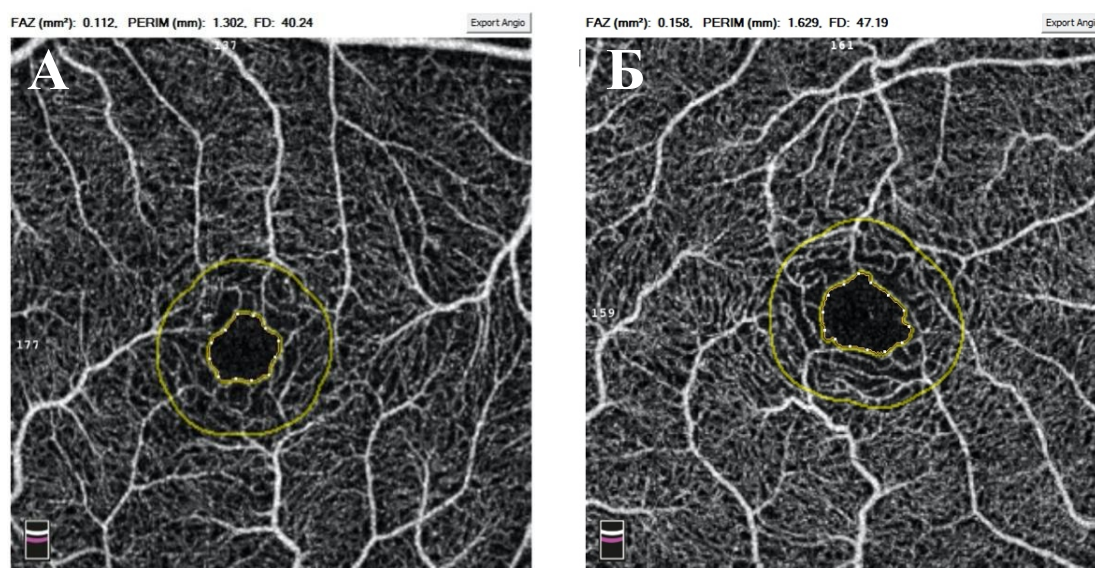


Рисунок 3.15 Клинический пример снимков анги-ОКТ макулярной зоны при вазопролиферативной опухоли сетчатки с измерением площади ФАЗ в сравнении с парным глазом.

А – глаз с вазопролиферативной опухолью (площадь ФАЗ = 0,112 мм²);
 Б – здоровый глаз (площадь ФАЗ = 0,158 мм²)

Помимо ОКТ центральных отделов сетчатки при расположении ВПО на границе средней и крайней периферии глазного дна удалось получить линейные срезы узлов. При анализе результатов была выявлена оптически неравномерная структура образования с явными гиперрефлективными участками на поверхности очага и гипорефлективными областями у основания, что расценивалось как экранирование базальной части ВПО за счёт поверхностных участков различной плотности. Также на поверхности очагов визуализировался эпиретинальный фиброз, а в структуре отсутствовали полости и кисты. Благодаря периферическим снимкам ОКТ при дооперационной диагностике было подтверждено отсутствие вовлеченности сосудистой оболочки глаза в пролиферативный процесс (Рис. 3.16).

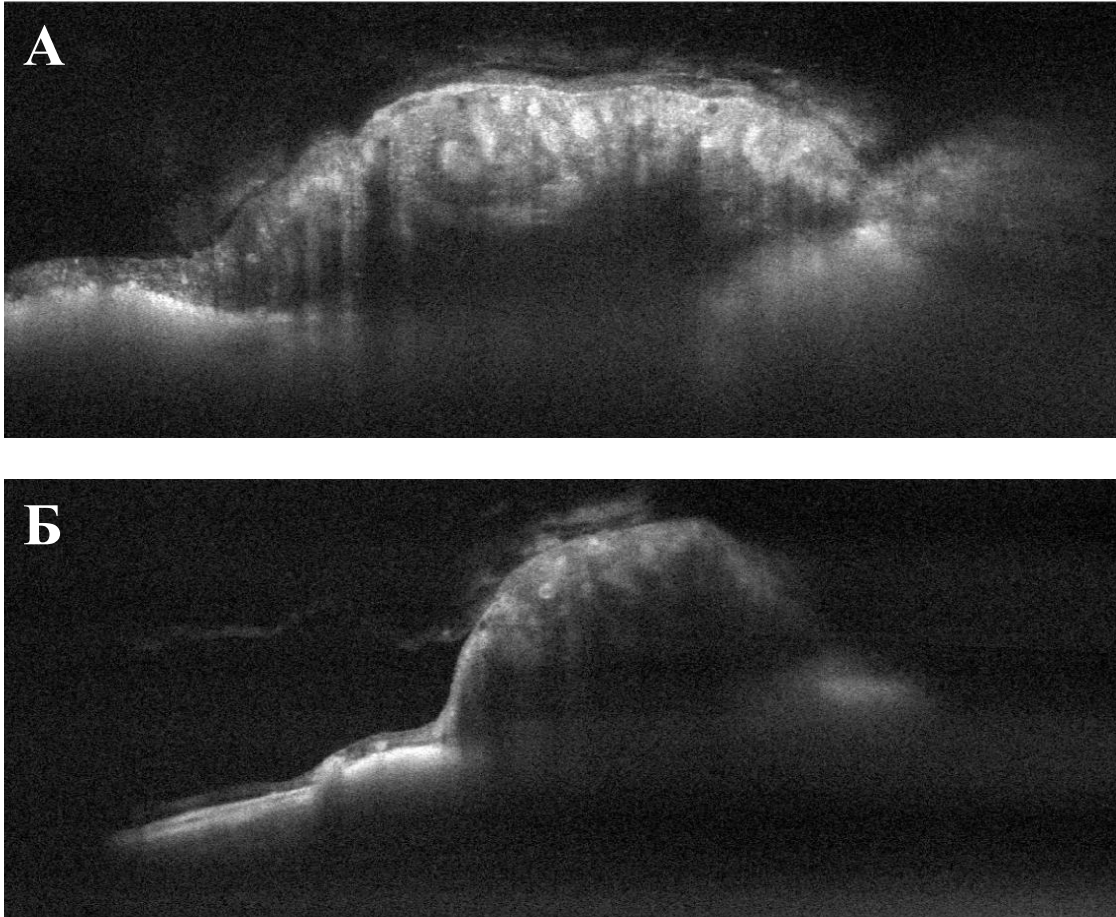


Рисунок 3.16 Клинические примеры ОКТ-снимков очагов вазопролиферативной опухоли сетчатки на периферии глазного дна.

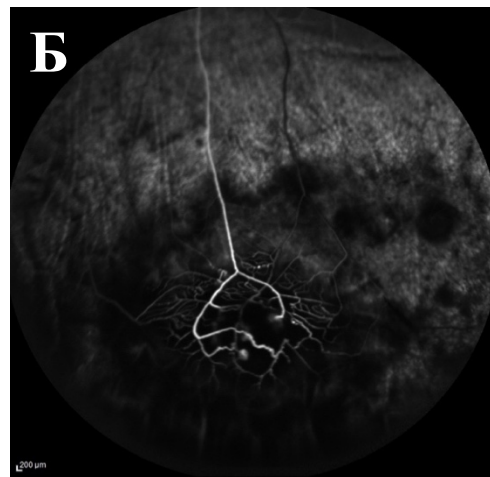
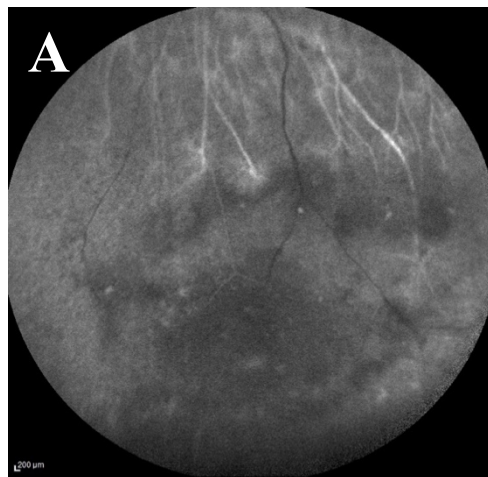
А, Б – ОКТ изображения в режиме линейного сканирования через очаг ВПО

3.3.3. Результаты флуоресцентной ангиографии сетчатки

Одним из дополнительных инвазивных методов исследования явилась ФАГ, позволившая оценить состояние микроциркуляторного русла в очаге ВПО. Результаты исследования интерпретировали с точки зрения определения активности узла ВПО, что было необходимо для определения дальнейшей тактики ведения. Данное исследование проводили пациентам при первичном обращении для оценки динамики процесса в случае выбора тактики активного наблюдения, при планировании эндовитреального вмешательства результаты ФАГ давали представление об объёме эндорезекции, а также исследование проводили в

качестве контрольной точки для оценки эффективности БТ при сравнении результатов после лечения. Учитывая периферическое положение образования, а также нарушение прозрачности внутриглазных сред, в ряде случаев фоторегистрация ФАГ была затруднительна, однако по результатам позитивных исследований были выявлены характерные особенности.

При проведении ФАГ было отмечено явление изменения положения проминирующего узла ВПО относительно глазного дна в зависимости от угла осмотра (эффект параллакса изображения). Прохождение красителя к ретинальным сосудам в начале исследования было в нормальных пределах. Время «рука-сетчатка» колебалось в пределах 6-12 сек, что свидетельствует о сохранении нормального кровотока. Заполнение русла сосудов хориоидеи красителем было равномерным, также не отмечалось нарушений венозного возврата. В раннюю (артериальную) фазу исследования определялось выраженное блокирование флуоресценции в зоне проминирующего образования. В артериовенозную фазу и позднее оно постепенно сменялось гиперфлуоресценцией, в некоторых случаях с точечными разновеликими фокусами блокирования свечения (твёрдый экссудат), контрастированием сети аномальных сосудов в зоне ВПО и точечным просачиванием красителя («горячие» точки фильтрации - ликеджа). В позднюю венозную и в фазу рециркуляции красителя на себя обращал внимания обширный экстравазальный выход красителя. В центральной зоне сетчатки в фазу рециркуляции отмечалось контрастирование кистозных полостей, соответствующих макулярному отёку (Рис. 3.17).



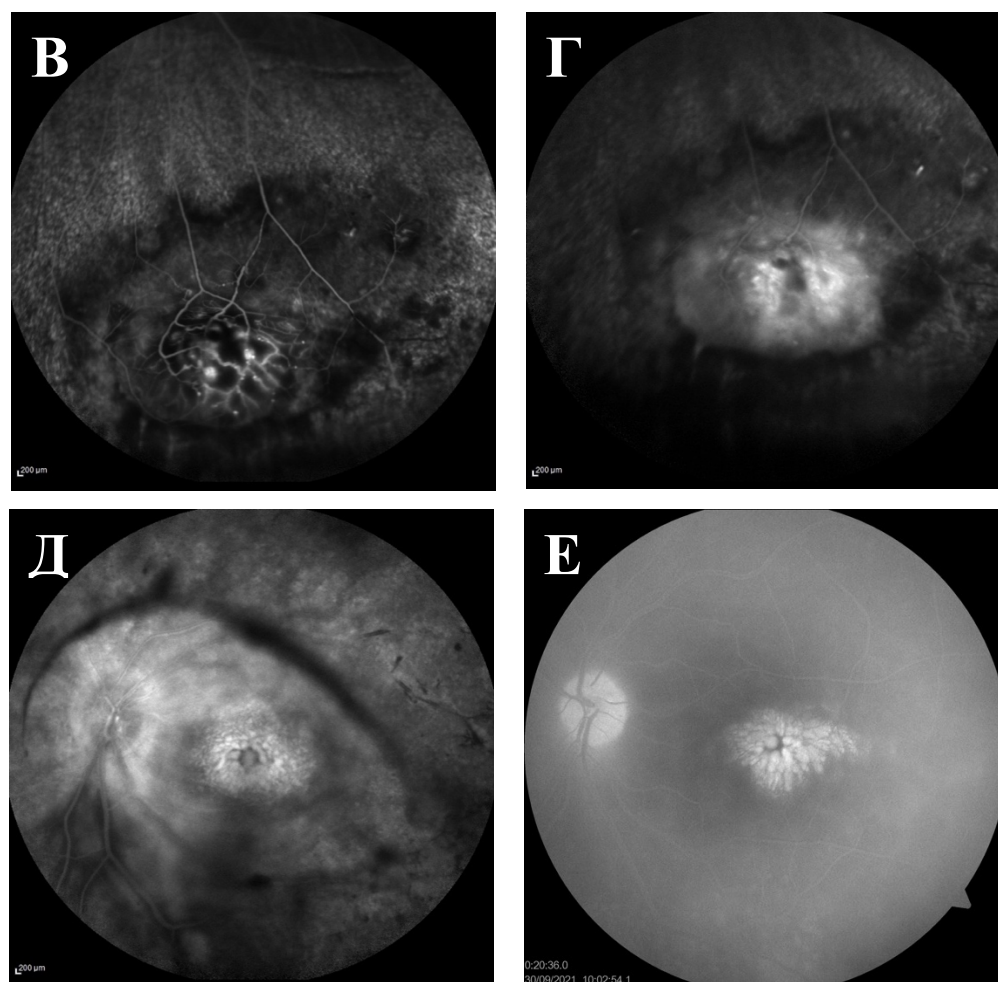


Рисунок 3.17 Клинические примеры ФАГ-снимков (А-Г) очагов вазопролиферативной опухоли сетчатки на периферии глазного дна (пациента Б., 43 года) и кистозного макулярного отёка (Д-Е) (пациентка С. 38 лет, пациентка Т., 42 года).

А – артериальная фаза, блокирование флуоресценции; Б, В – артериовенозная фаза, контрастирование собственной сосудистой сети образования, точки фильтрации; Г – поздняя венозная фаза, массивный экстравазальный выход красителя, гиперфлуоресценция; Д, Е – контрастирование кистозных полостей в макулярной зоне в фазу рециркуляции исследования.

По результатам проведения ФАГ при ВПО были выделены особенности, соответствующие различным фазам циркуляции контрастного вещества, а именно: блокирование флуоресценции в раннюю фазу исследования, нарастающая гиперфлуоресценция в артериовенозную и венозную фазы, массивный ликедж

красителя из сосудов образования в позднюю венозную и в фазу рециркуляции красителя.

Проведённые исследования помимо оценки сосудистой активности в динамике позволили определить истинные размеры образования – по объему заполнения красителем сосудов ВПО. Например, на фоне массивных субретинальных отложений активная часть образования могла быть в разы меньше предполагаемого объема, это являлось существенным фактором при планировании хирургического лечения с удалением ткани ВПО при эндовитреальном вмешательстве. Так ФАГ позволила дифференцировать границы вазоактивной (по свечению собственной сосудистой сети опухоли) и фиброзной частей ВПО при известных размерах очага.

3.4. Результаты гистологического исследования вазопролиферативной опухоли сетчатки

Аналізу подвергался материал, полученный от 15 пациентов: 14 образцов было получено после эндовитреального вмешательства, о технике которого подробнее описано в соответствующем разделе, а также 1 образец в виде энуклеированного глаза, по результатам морфологического исследования которого было обнаружено вазопролиферативное образование.

Из общего количества материала после эндовитреальной хирургии 11 образцов были получены в процессе витрэктомии и резекции ВПО, три образца были получены после эндовитреальной блокэксцизии (Рис.3.18).

В ходе исследования проводили сравнительный анализ новообразованной ткани с морфологической структурой нормальной сетчатки, учитывая архитектуру оболочек глаза и особенности витреоретинальных и хориоретинальных изменений. Наиболее полную морфологическую картину при исследовании удалось получить на материале энуклеированного глазного яблока, поступившего в лабораторию для анализа.

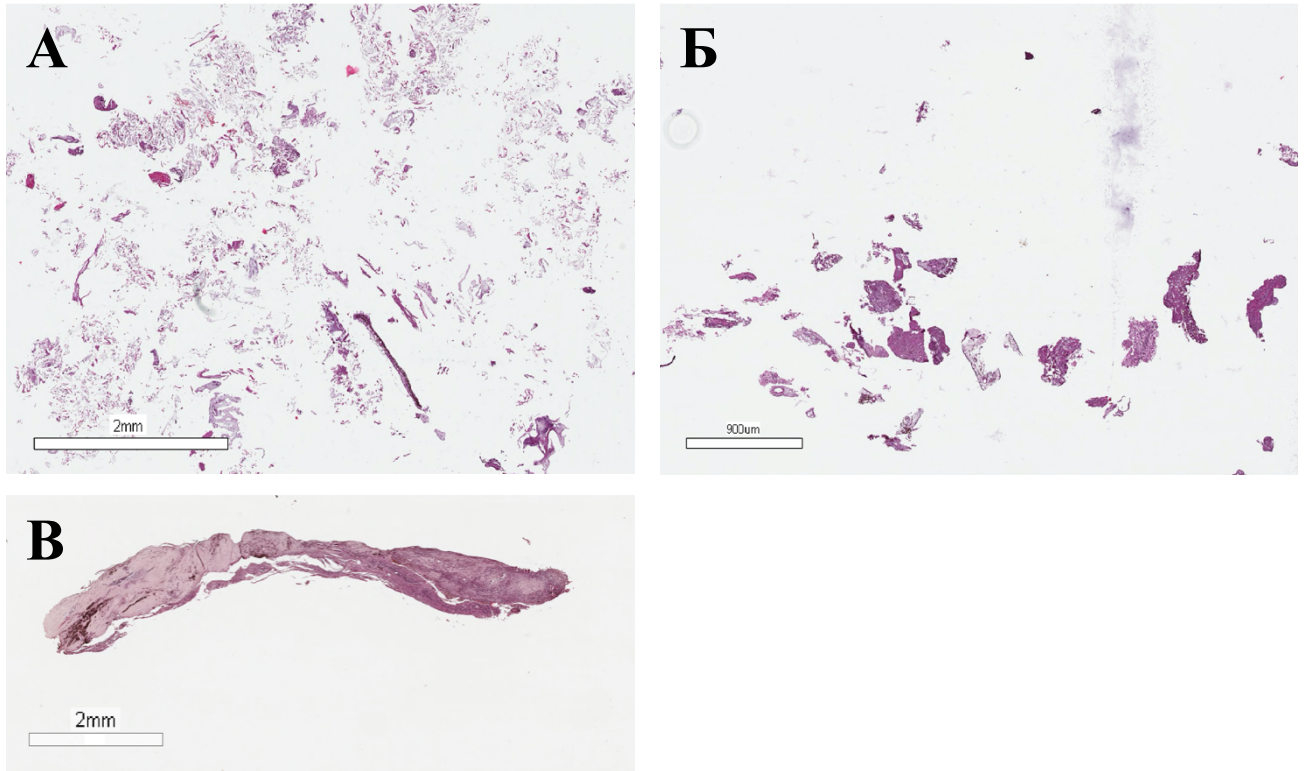


Рисунок 3.18. Гистологические препараты операционного материала пациента Ч., 53 года и пациента Е., 63 года.

А, Б – обзорное фото среза материала эндорезекции;
 В – обзорное фото среза материала блокэксцизии.

Энуклеированное глазное яблоко (пациента У., 52 года) было вскрыто меридионально в горизонтальной плоскости. При вскрытии истекла жидкая часть СТ с примесью крови, в витреальной полости было обнаружено проминирующей серо-розовое новообразование в экваториальной области, исходящее из сетчатки диаметром до 8 мм, с бугристой неровной поверхностью и участками кровоизлияний. В работу были взяты центральная колодка глазного яблока и фрагмент из боковых отделов с основным узлом, гистологические препараты выполняли серийно (до 10 уровней через 40-50 мкм) (Рис. 3.19).

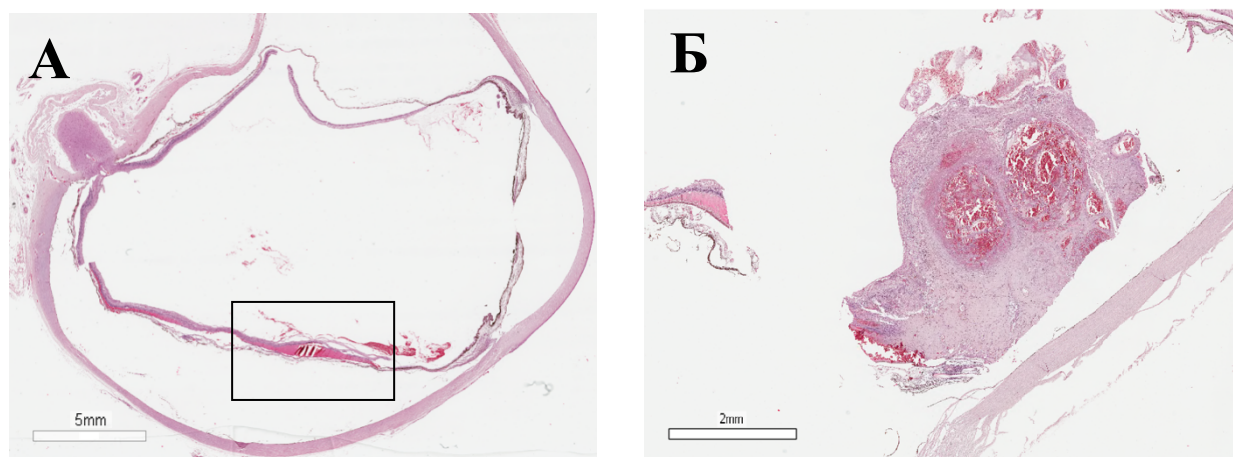


Рисунок 3.19. Гистологические препараты энуклеированного глазного яблока пациента У., 52 года.

А – обзорное фото среза центральной колодки, с периферической зоной основания объёмного процесса (прямоугольник);
 Б – основной узел новообразования.

Микроскопически на серии срезов глазного яблока узловое объёмное образование сетчатки представляло собой конгломерат различных клеточных структур и тканей и имело ряд морфологических особенностей. Центральное место занимала зона с преобладанием сосудистого компонента – два овальных участка фиброваскулярной ткани с активным неоангиогенезом, в одном из которых на определённом уровне было обнаружено кровоизлияние в стадии организации. Присутствовали полнокровные разнокалиберные сосуды, часть из которых были кавернозно расширены. При этом строма новообразования была преимущественно плотно-фиброзная, с участками миксоидного строения (Рис. 3.20).

Сосудистый компонент, представленный эктазией и полнокровием собственных сосудов, находился на поверхности узла, покрытого глиально изменённой сетчаткой с явлениями эпиретинального фиброза и неоваскуляризации (Рис. 3.20).

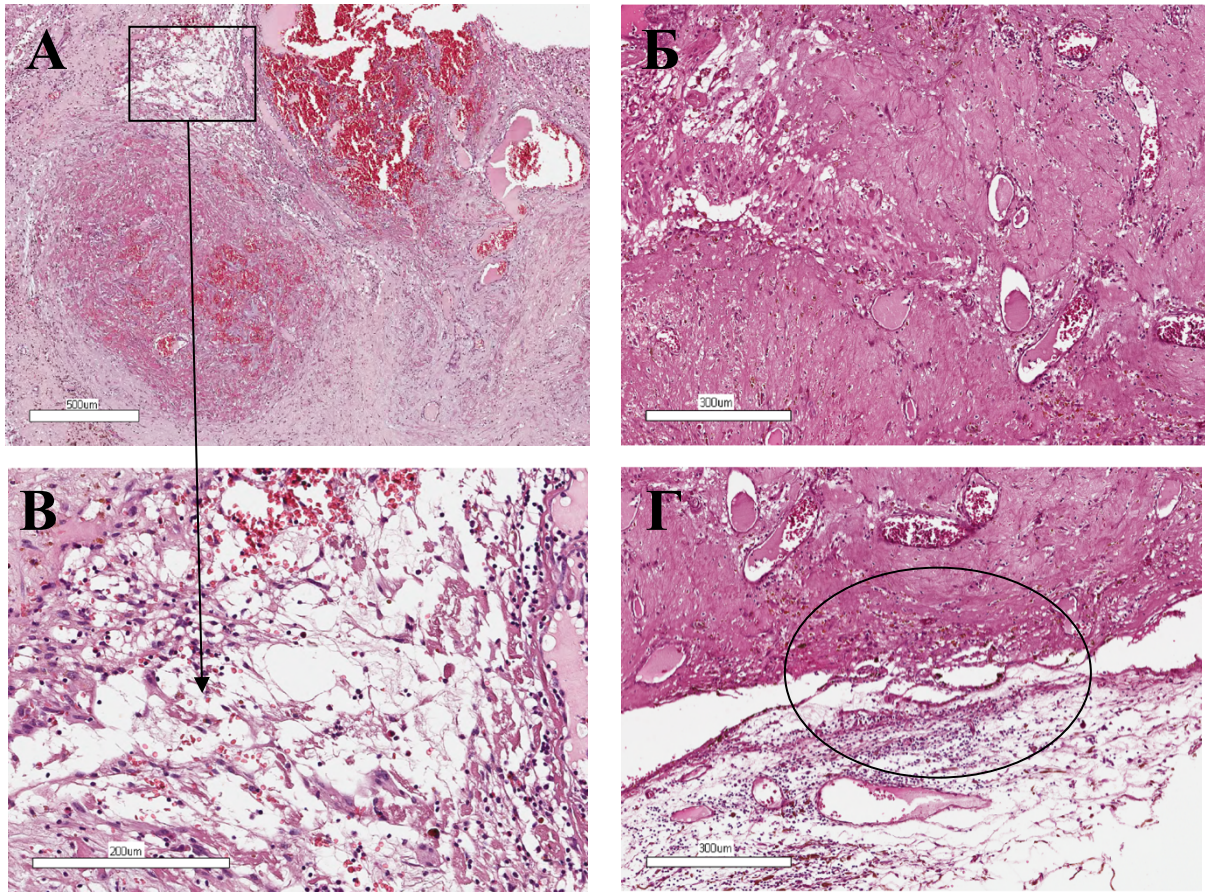


Рисунок 3.20. Гистологические препараты новообразования сетчатки пациента У., 52 года.

А-В – участки фиброваскулярной ткани с разнокалиберными сосудами, кровоизлияние в стадии организации;

Б – плотно-фиброзная строма с участками миксоидного строения;

Г – основание конгломерата, расположенное на мембране Бруха, с диффузной умеренной лимфоцитарной инфильтрацией (овал).

Также на себя обращали внимание новообразованные сосуды с неполноценной стенкой и участками её разрушения, приведшие к субретинальному кровоизлиянию (Рис. 3.21, А-В) и явлениям гемофтальма с преретинальным скоплением крови, а также наличием её в цистернах и каналах фиброзно изменённого СТ (Рис. 3.21, Г).

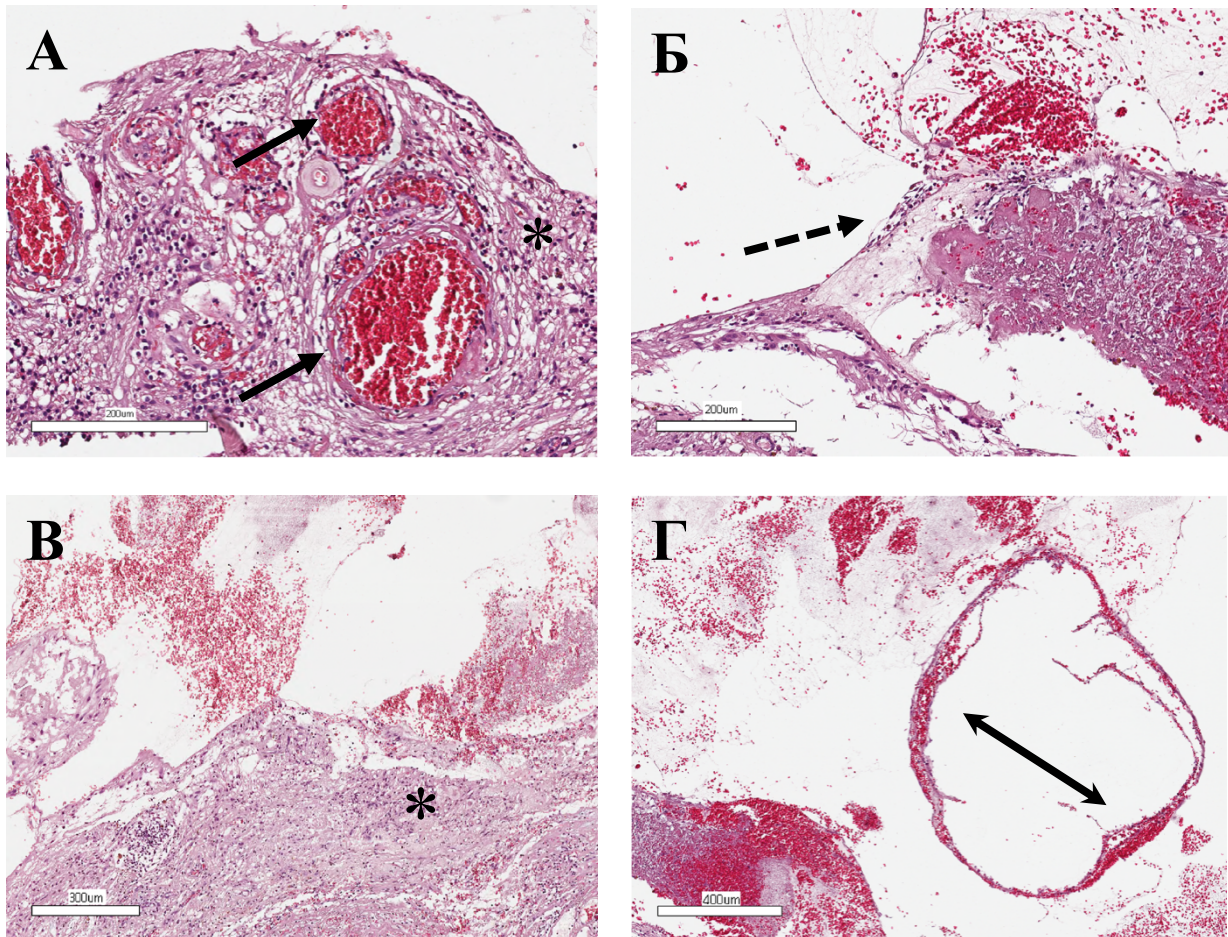


Рисунок 3.21. Гистологические препараты новообразования пациента У., 52 года. А, В – глиально изменённая сетчатка (*) на поверхности узла с эктазией и полнокровными собственными сосудами (стрелка); Б-Г – эпиретинальная мембрана с элементами неоваскуляризации, с преретинальным кровоизлиянием (пунктирная стрелка); Г – кровь в ретроцилиарной цистерне стекловидного тела (стрелка).

Узкое основание конгломерата (Рис. 3.20, Г) располагалось на мембране Бруха без вовлечения в процесс сосудистой оболочки глаза. Однако, при исследовании в ней была выявлена умеренная диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы хориоидеи по типу хронического увеита (скорее всего реактивного) с сопутствующими явлениями венозного застоя. На периферических участках, прилегающих к основному узлу ВПО, была обнаружена экссудативная отслойка сетчатки.

При детальном микроскопическом исследовании этой зоны отчётливо просматривались изменения структуры сетчатки, соответствующие различным

стадиям цитопатогенеза пролиферативной витреоретинопатии. При этом одновременно были обнаружены характерные признаки как ранних, так и поздних проявлений этого процесса: нарушение адгезивных свойств РПЭ с отшнуровыванием его от мембраны Бруха и выходом клеток в субретинальный экссудат (с тенденцией вертикального движения), с потерей их гексогональной и приобретением округлой формы (1 стадия) (Рис. 3.22, А, В). При этом свободные клетки РПЭ приобретали миграционную функцию, обеспечивающую их транслокацию через все слои сетчатки на её внутреннюю поверхность (1-2 стадия) (Рис. 3.22, Б, Г). Было обнаружено, что в процессе миграции клетки РПЭ утратили пигмент и подверглись трансдифференцировке с переходом от эпителиального фенотипа к мезенхимальному, в результате чего они приобрели свойства фибробластов, способствующих формированию ЭРМ с вовлечением сосудистой стенки, в том числе и стенок новообразованных сосудов (2 стадия) (Рис. 3.21, А-Б и Рис. 3.22, Г-Д). Также на некоторых участках были выявлены более зрелые элементы ЭРМ, в которых просматривался контрактильный компонент, приводящий к деформации, появлению складчатости и отслойке сетчатки. А также к локальным отрывам мембран с повреждением вовлечённых в процесс сосудов (3 стадия) (Рис. 3.21, В-Г и Рис. 3.22, Г).

Анализ гистологических образцов, полученных после блокэксцизии, позволил обнаружить в данном материале дополнительные морфологические особенности ВПО, а также проследить этапность развития процесса. При световой микроскопии материал представлял собой сетчатку с фиброглиальным перерождением с элементами неоангиогенеза (Рис. 3.18). Микроскопически выявили несколько компонентов, описывающих процесс формирования ВПО: на внутренней поверхности нейросенсорной части сетчатки были обнаружены мощные фиброглиальные пролифераты (Рис. 3.23, А) с полиморфной клеточной инфильтрацией и разнокалиберными сосудами.

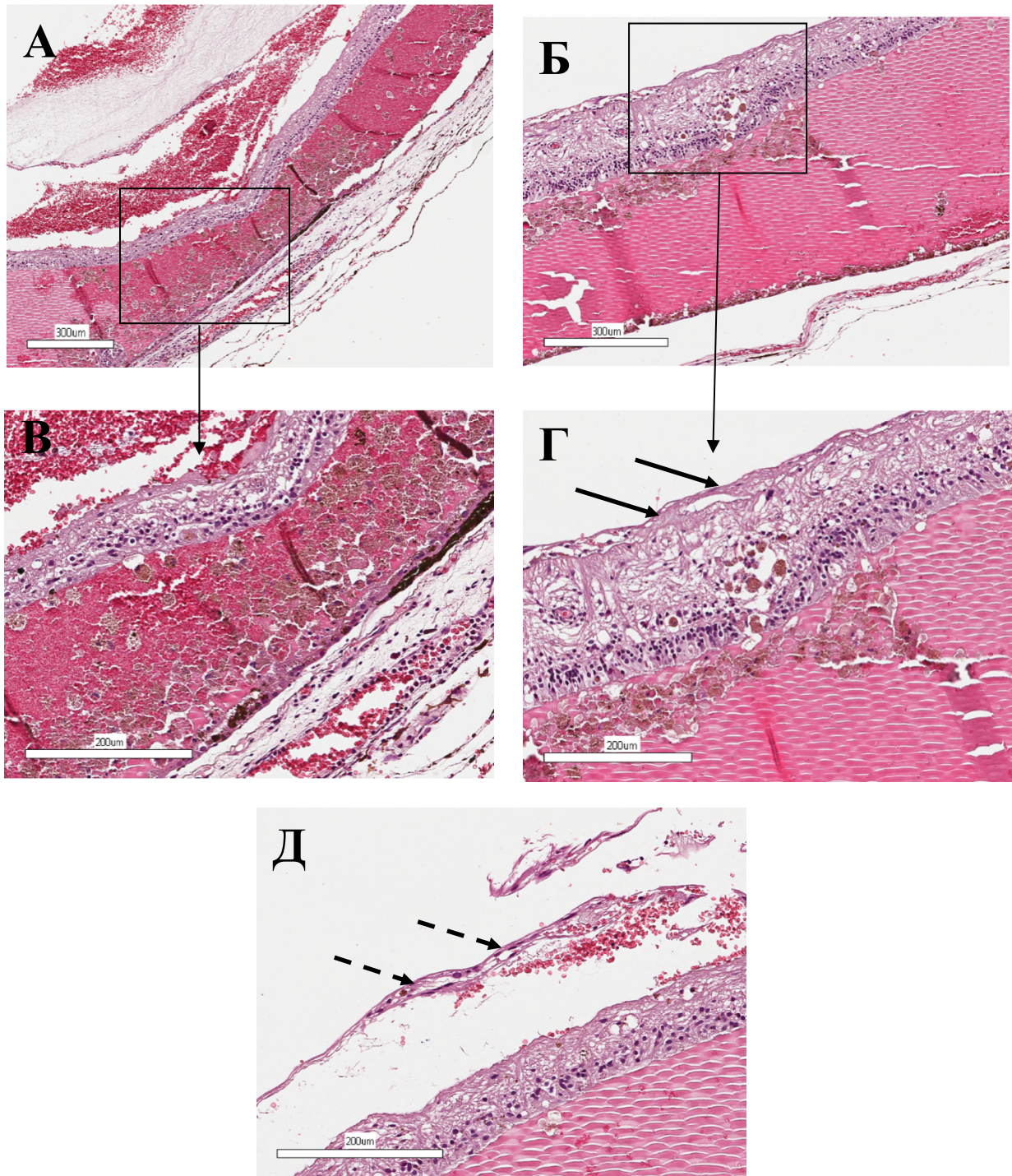


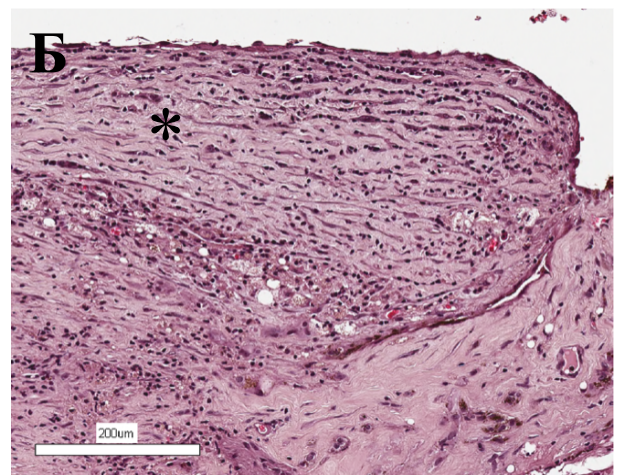
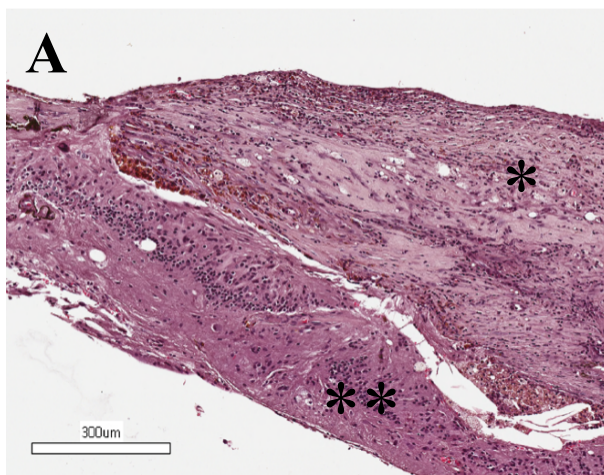
Рисунок 3.22. Гистологические препараты энуклеированного глазного яблока пациента У., 52 года.

А-Г – нарушение адгезивных свойств РПЭ с отшнуровыванием от мембраны Бруха, потерей гексагональной формы (округление) и выходом в субретинальный экссудат (В); Б, Г – транслокация РПЭ на внутреннюю поверхность сетчатки; Г – эпиретинальные мембраны на внутренней поверхности сетчатки (стрелки); Д – отрыв эпиретинальной мембраны вследствие тракции (пунктирные стрелки).

Клетки были представлены микроглией, фиброгистиоцитами, фибробластами, лимфоцитами и макрофагами, преимущественно пигментными. В образцах была выявлена связь нежно-волокнистой стромы правильной упаковки с сосудистой стенкой, при этом стромальные волокна были разделены клеточными комплексами и разнокалиберными сосудами. Также отмечалось наличие каркасных полостей-пустот, окружённых миксоидной стромой, по типу «сосудов-теней» (Рис. 3.23, В-Г).

В подлежащем участке имелось преобладание фиброзных изменений с явлениями склероза. Также были обнаружены единичные сосуды и малые участки клеточных комплексов, «замурованные» в плотную строму (Рис. 3.23, Б, Д, Е). В переходной зоне гистологического материала преобладали дистрофические процессы, о чем свидетельствовали отложения солей высших жирных кислот по типу холестеатомы (Рис. 3.23, Ж, З).

На поверхности материала также были обнаружены элементы зрелой ЭРМ с вовлечением фиброзно изменённого СТ. При этом сосудистая оболочка в процессе не участвовала. Так в пределах одного морфологического образца были обнаружены последовательные, сменяющие друг друга, стадии, которые позволили описать динамический процесс формирования вазопрлиферации, завершающийся фиброзным перерождением.



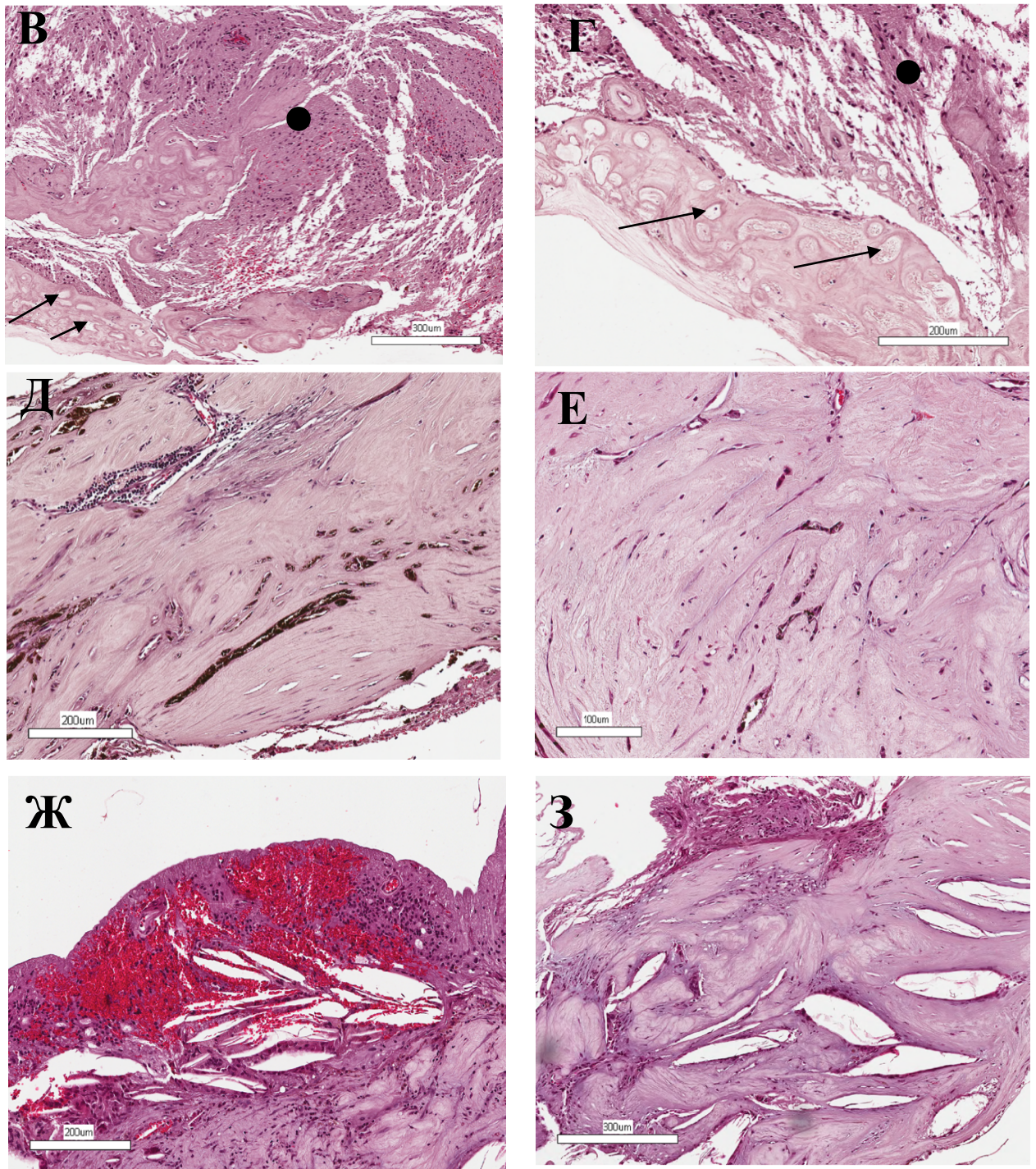
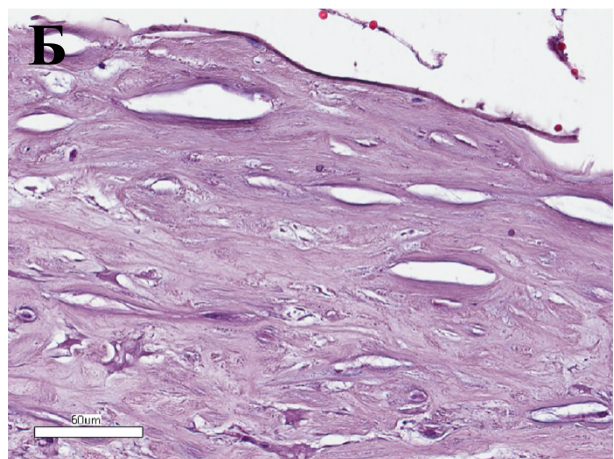
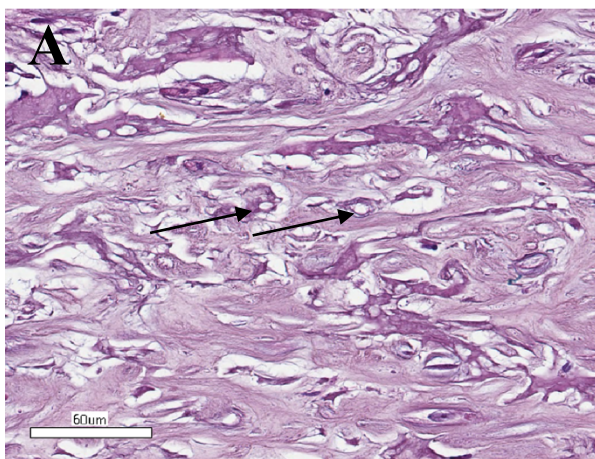


Рисунок 3.23. Гистологические препараты материала после блокэксцизии пациента Ч., 53 года.

А, Б – фиброглиальный пролиферат (*) на поверхности сетчатки (**); В, Г – зона глиального перерождения сетчатки (•) с наличием в основании сосудов-теней (стрелка); А, Д, Е, З – плотно-фиброзная часть материала с замурованными клеточными комплексами; Ж, З – отложение кристаллов солей высших жирных кислот (миндалевидные полости) на фоне организации кровоизлияния в поверхностных слоях глиально изменённой сетчатки и в фиброзной части материала.

Гистологический материал эндорезекции, в основном, представлял собой фрагменты вышеописанных тканей, обнаруженных в препаратах после энуклеации и блокэксцизии, но с меньшим количеством вазоактивных структур (рис. 3.18). При анализе было выявлено преобладание фрагментов фиброглиальных структур (рис. 3.24), в их составе обнаружены: запустевшие мелкие сосудистые элементы или «сосуды-тени» (рис. 3.24, А-В, Д), кровоизлияния в стадии организации, единичные ксантомные клетки (рис. 3.24, Е) и отложения кристаллов солей высших жирных кислот (рис. 3.24, Б, Д). Также имелась дифференцированная фиброзная ткань с минимальным количеством клеток (рис. 3.24, А, Б). По выявленным признакам удаленных образований в этих случаях речь шла о «зрелых» ВПО с преобладание фиброглиальных процессов.

В обнаруженных фрагментах оболочек наблюдались признаки дистрофических процессов, среди которых отмечены: элементы глиозно изменённой сетчатки (рис. 3.24, Г и рис. 3.25, А, Б), ЭРМ (рис. 3.25, В, Г), фрагменты хориоидеи с признаками атрофии хориокапиллярного слоя и гиалинозом мембраны Бруха (рис. 3.25, Д, Е), волокна фиброзно изменённого СТ (рис. 3.25, Ж, З). Мелкодисперсные включения были представлены гранулами пигмента, незначительным количеством свободных эритроцитов, их обломками и тканевым детритом. Также материал содержал бесклеточные гомогенные эозинофильные структуры – фрагменты белкового экссудата (рис. 3.25, Г).



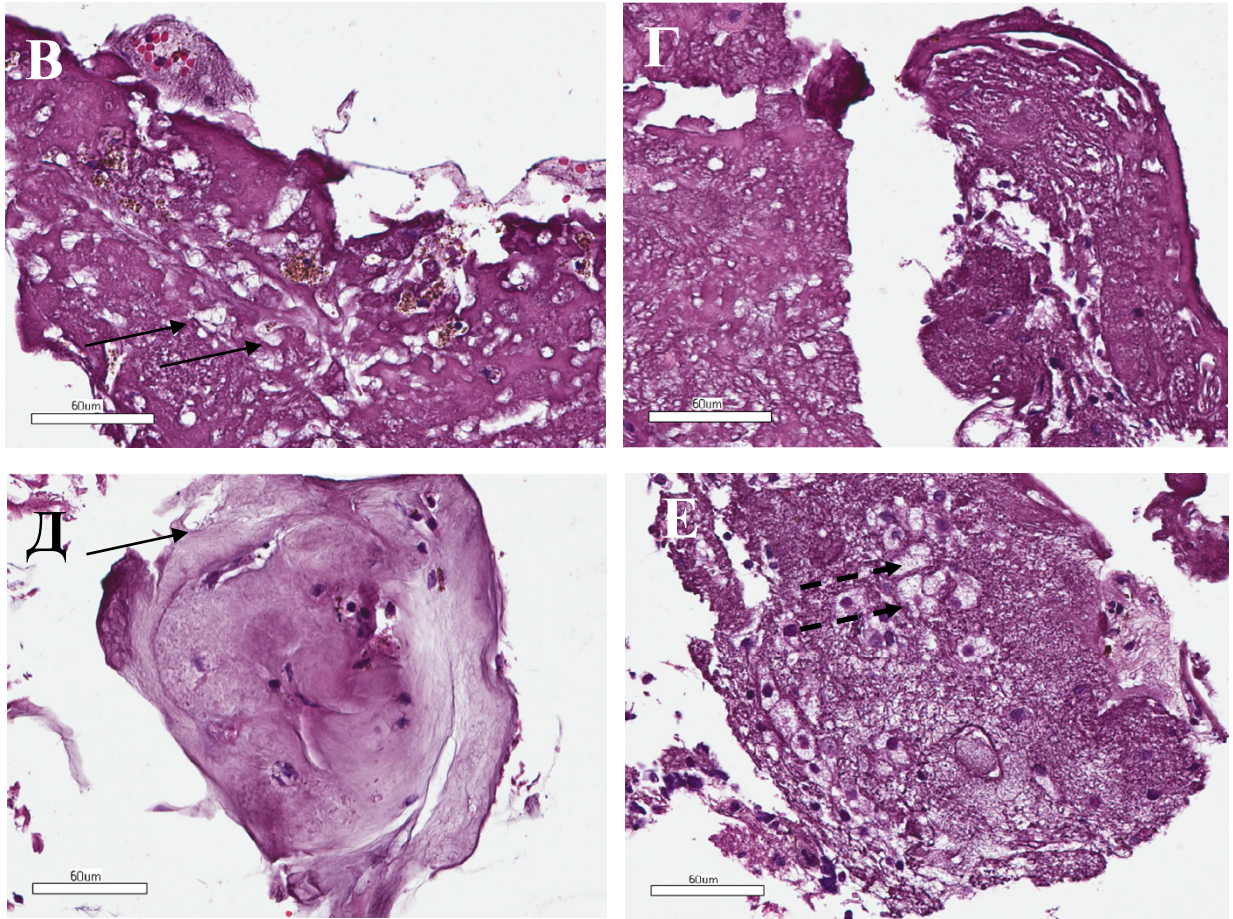
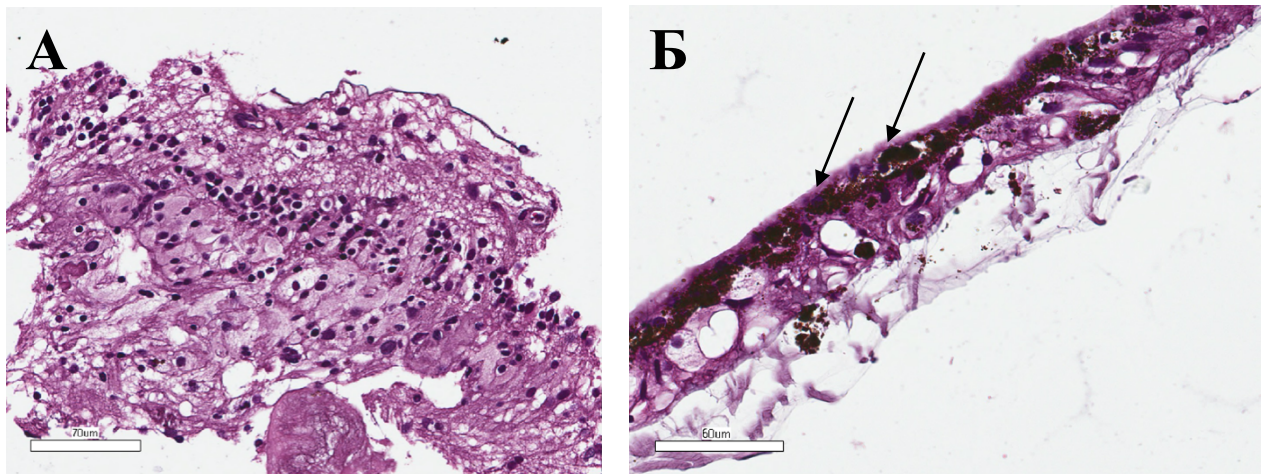


Рисунок. 3.24. Гистологические препараты материала эндорезекции пациентки С., 38 лет; пациента Е., 41 год

А, Б – фиброз, сосуды-тени (стрелка); В, Г – глиально изменённая сетчатка с наличием сосудов-теней (стрелка); Б, Д – отложение кристаллов солей высших жирных кислот (миндалевидные полости); Е – исход кровоизлияния, ксантомные клетки (пунктирная стрелка).



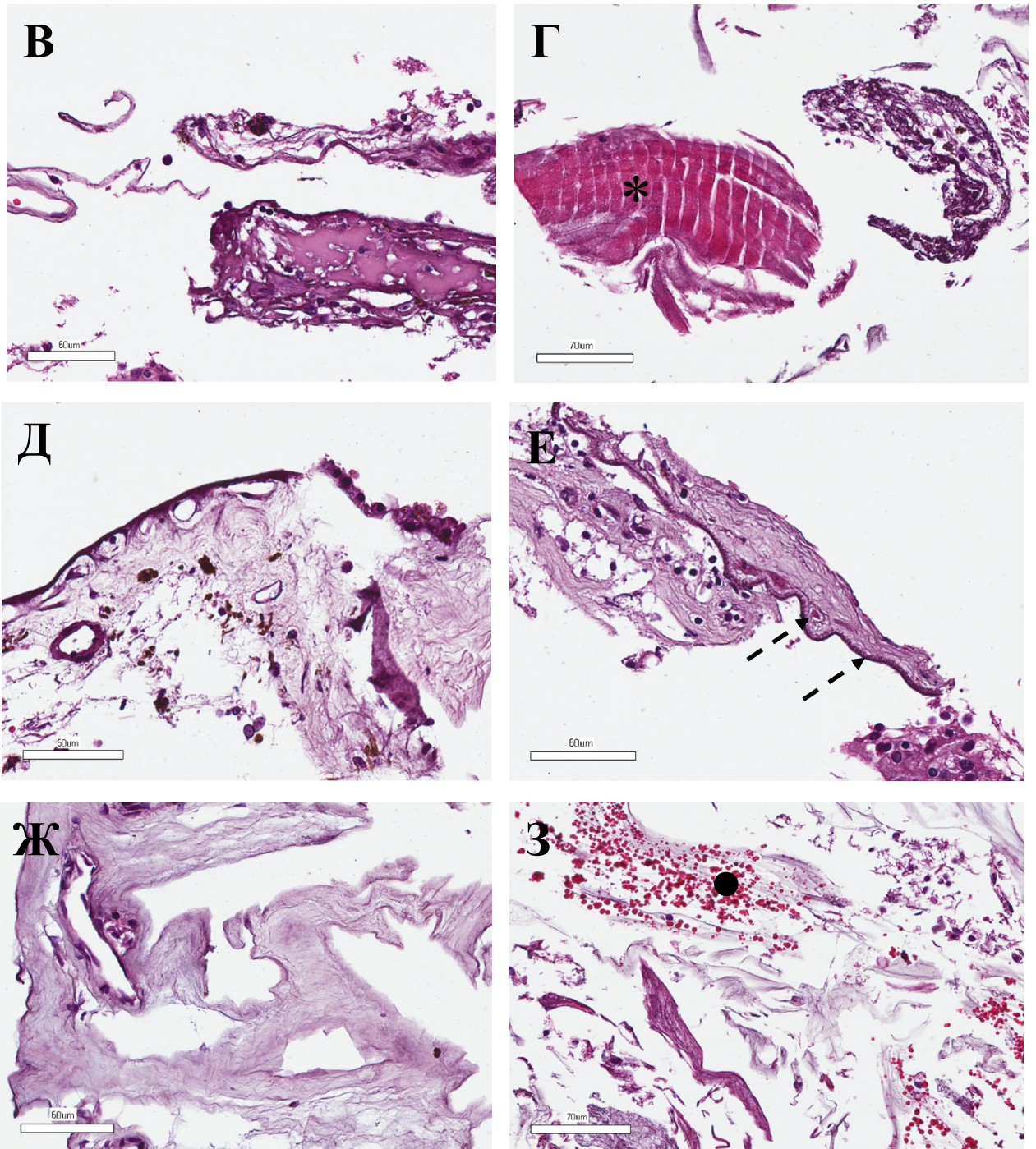


Рисунок 3.25. Гистологические препараты материала пациента С., 48 лет; пациентки Г., 34 года

А, Б – глиоз сетчатки, мигрировавшие пигментные клетки (стрелка);

В, Г – эпиретинальные мембраны, белковый экссудат (*);

Д, Е – фрагменты хориоидеи с дистрофическими изменениями, гиалиноз мембраны Бруха (пунктирная стрелка);

Ж, З – фиброзно изменённые волокна стекловидного тела, кровь (•).

При совокупном анализе всего морфологического материала, полученного при органосохранном лечении и после энуклеации, можно утверждать, что развитие ВПО связано с локальным динамическим фиброглияльным перерождением сетчатки с обязательным компонентом – процессом неоваскуляризации. Пусковым механизмом подобных изменений может быть альтерация сетчатки, этиология которой до сих пор не определена. Также нельзя исключать роль эндогенного воспалительного процесса, о чем свидетельствуют явления вялотекущего увеита и экссудативной отслойки сетчатки (воспалительные модели ПВР). Динамика процесса сопровождалась непрерывным усугублением морфологических изменений, что обусловлено порочным кругом цитопатогенеза ПВР, в котором активную роль играет РПЭ. Процесс миграции и трансдифференцировки клеток РПЭ напрямую зависит от альтерационного фактора и степени выраженности воспаления, которые способствуют разрушению контактных связей РПЭ с нейросенсорной частью сетчатки и запускают процесс смены фенотипических свойств. Все стадии ПВР неизменно сопровождаются ишемией ткани сетчатки и застойными явлениями в оболочках. Учитывая конечный вариант строения собственных сосудов сетчатки и отсутствие коллатеральных связей, процесс неоваскуляризации является компенсаторным механизмом. При этом сами сосуды могут формировать ангиоматозные узлы в отдельных участках, удалённых от поверхности новообразования, при этом фиброзирование его стромы способствует уплотнению стенок новообразованных сосудов. Кровоизлияния с пропитыванием структур заднего отрезка глаза могут способствовать прогрессу ПВР с присоединением факторов агрессии воспалительного процесса вследствие разрушения форменных элементов крови, в частности тромбоцитов.

На примерах образцов после блокэксцизии и энуклеированного глаза отмечено непоследовательное течение стадийности патологического процесса. Это обусловлено самостоятельными протекающими дистрофическими изменениями, такими как: организация кровоизлияний, отложение солей высших жирных кислот, миксоидное перерождение стромы, появление «сосудов-теней». В субретинальном организованном экссудате отмечали присутствие: липоидных макрофагов, редких

гигантских клеток, выраженного фиброза наружных слоёв сетчатки и щелевидных пространств, характерных для холестериновых отложений.

Морфологический анализ материала ВПО в различном объёме позволил выявить отсутствие истинной опухолевой природы данного образования. При микроскопических исследованиях ни в одном образце не было выявлено признаков истинного опухолевого роста: отсутствовал клеточный атипизм и анаплазия. К тканевому атипизму можно отнести глиозные изменения в сетчатке, что не является истинным опухолевым процессом, напротив, характеризует восстановление ткани за счёт формирования рубца. Активная сосудистая пролиферация аномальных сосудов, обнаруженная в препаратах, может восприниматься как единственный фактор опухолевого процесса, однако изолированная вазопрлиферация может быть оценена, как патологический реактивный процесс, компенсирующий явления ишемии в ткани сетчатки.

Таким образом, по второй задаче исследования, применение ультразвуковой диагностики и ОКТ позволило определить наличие вторичных осложнений, среди которых наиболее часто определялась отслойка сетчатки (68%), эпиретинальный фиброз (42%) и макулярный отёк (41%). При этом, в результате применения В-сканирования были определены: медиана высоты образования ($2,5 \pm 1,1$ мм), протяжённости основания очага ($6 \pm 2,8$ мм) и высота вторичной отслойки сетчатки, которая в 48% случаев не превышала 1мм. Данные ОКТ позволили зафиксировать изменения витреомакулярного интерфейса, распределить фиброзные изменения по стадиям выраженности, а также получить количественные данные толщины центральной зоны сетчатки при наличии ВПО, отличающиеся в сторону увеличения по сравнению с парными глазами. Режим ОКТ-ангио позволил определить изменения микроциркуляторного русла в макулярной зоне у пациентов с ВПО в виде достоверного уменьшения значений ФАЗ – медиана площади составила $0,193 \pm 0,1$ мм² в сравнении с показателем здоровых глаз – $0,227 \pm 0,08$ мм². Флуоресцентное ангиографическое исследование периферической ВПО позволило выявить характерные признаки данного образования, включающие: блокирование флуоресценции в артериальную фазу

исследования, гиперфлюоресценцию в артериовенозную и раннюю венозную фазы, массивный экстравазальный выход контраста в позднюю фазу исследования.

В результате анализа полученных данных была сформирована полноценная клиническая картина ВПО, а также подтверждена значимость различных методов дополнительной диагностики данного заболевания, было определено, что наиболее ценным материалом для определения и описания целостной морфологической картины ВПО явились образцы после блокэксцизии, а также энуклеированное глазное яблоко. Однако при анализе фрагментов образования, полученных при эндорезекции, так же были выявлены вышеуказанные признаки, свойственные ВПО. Морфологический материал эндорезекции, полученный при микроинвазивном органосохранном лечении оказался весьма информативен. Особенно высока его диагностическая ценность при подтверждении диагноза и исключении истинного опухолевого процесса.

ГЛАВА IV. РАЗРАБОТКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-СБЕРЕГАЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ОПУХОЛЬЮ СЕТЧАТКИ

Целью данной главы явилась разработка методов функционально-сберегающего лечения пациентов с ВПО. Согласно задачам исследования необходимо было разработать способы лечения вазопродлиферативной опухоли сетчатки на основании БТ с Ru¹⁰⁶, эндовитреальной хирургии и создания соответствующего инструментария.

4.1. Эндорезекция в лечении пациентов с вазопродлиферативной опухолью сетчатки

Эндовитреальная хирургия является современным и перспективным методом лечения не только при наличии витреоретинальной патологии, но и при иных заболеваниях глаза, сопровождающихся осложнениями со стороны СТ и/или сетчатки. В настоящем исследовании в группу случаев, где в качестве лечения было показано проведение витреоретинальных операций вошли 32 пациента (32 глаза).

Во всех случаях первым этапом выполняли экстракцию хрусталика методом ультразвуковой ФЭК с последующей имплантацией ИОЛ в соответствующем режиме на комбинированных офтальмохирургических системах по методике, описанной выше. После завершения ФЭК проводился эндовитреальный этап лечения. Для его осуществления комбинированные офтальмохирургические аппараты переводились в соответствующий режим. В глазное яблоко устанавливали три эндовитреальных порта калибра 25G при помощи микротроакаров в 3,5 мм от лимба. Стандартная постановка предполагает расположение портов в верхне-наружном, верхне-внутреннем и нижне-наружном квадрантах глазного яблока. Однако, учитывая расположение очага ВПО и его размеры в каждом случае, местоположение портов варьировалось в пределах одного квадранта. В нижне-наружный порт вводился наконечник ирригационной системы, обеспечивающей непрерывный ток жидкости в полость глаза, для поддержания ВГД в заданных параметрах. Дополнительный четвёртый порт

устанавливался на 12 часов для подключения независимой эндоиллюминационной системы типа «шандельер», позволяющей хирургу освободить одну руку от осветителя и проводить активные манипуляции в витреальной полости бимануально.

Основной задачей витреоретинального вмешательства при лечении ВПО являлось тщательное, но при этом безопасное выделение и удаление очага.

Для осуществления данной задачи проводилась субтотальная витрэктомия с удалением преретинальных слоёв СТ со склерокомпрессией в специальном режиме «бритье», который позволяла при низких параметрах вакуума удалять волокна СТ в максимальной близости к сетчатке без риска её травматизации. Благодаря ранее установленному эндоосветителю-«шандельер» хирург при помощи склерокомпрессора, расположенного снаружи конъюнктивы, осуществлял вдавление склеры в противоход витрэктору в витреальной полости, что позволяло тщательно удалить преретинальное СТ, а также осуществить более детальный осмотр периферически расположенного очага ВПО (Рис. 4.1).

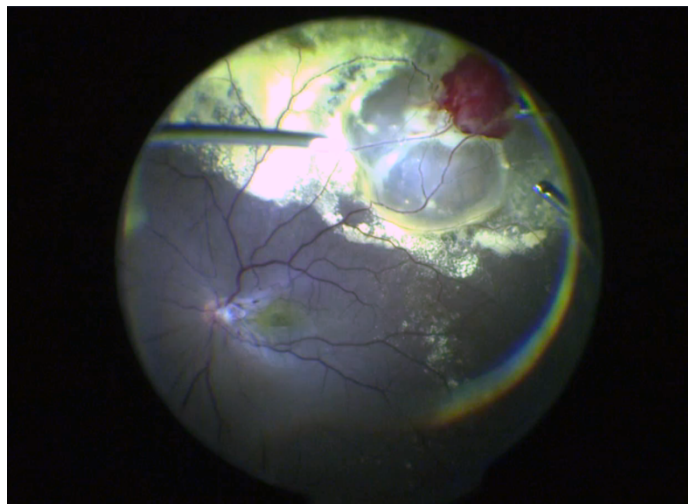


Рисунок 4.1. Клинический пример этапа витрэктомии при эндорезекции вазопротлиферативной опухоли сетчатки.

Для детальной визуализации волокон СТ применялось контрастирование раствором триамциналона в объёме 0,1 мл, который вводили в витреальную полость через канюлю. Контрастирование структур и волокон СТ позволяло визуализировать и удалять их в полном объёме, а также определять границы ЗГМ для полноценной индукции её отслойки от сетчатки и удаления. После контрастирования эпиретинальных тяжей и мембран их удаление не представляло сложности. Для обеспечения интраоперационного гемостаза при подготовке последующей эндорезекции ВПО осуществлялась коагуляция приводящих и окружающих очаг сосудов наконечником для подводной диатермии (Рис. 4.2). Данная манипуляция имеет особенности при проведении её на прилежащей сетчатке, так как при интенсивном воздействии диатермокоагулятором возможно ятрогенное повреждение сосудистой оболочки. Тщательно выполненная деликатная коагуляция сосудов обеспечивала полный гемостаз и исключала кровотечение, осложняющее последующие хирургические этапы.

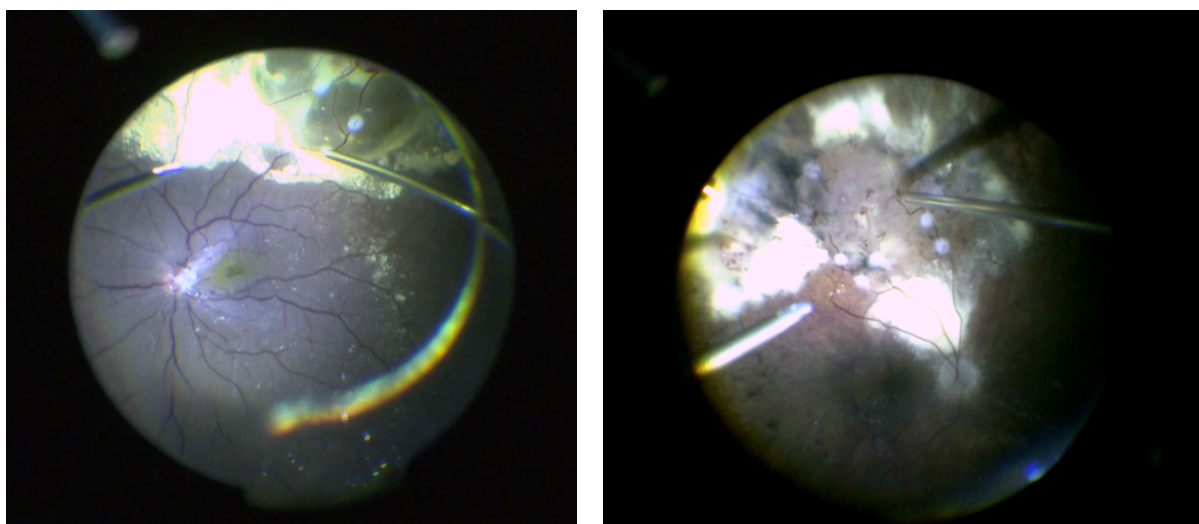


Рисунок 4.2. Клинические примеры этапа диатермокоагуляции сосудов при эндорезекции вазопрлиферативной опухоли сетчатки.

На начальных этапах работы при витреоретинальном лечении ВПО в нескольких случаях обнаруживались среднетрупные приводящие питающие очаг

сосуды, калибр которых не позволял избежать массивного кровотечения при их пересечении. В связи с этим был предложен способ лечения доброкачественных ретинальных внутриглазных образований (патент РФ №2716484 от 11.03.2020), согласно которому после витрэктомии через один из портов в витреальную полость вводилась игла с нитью нейлон 10-0, при помощи двух эндовитреальных пинцетов на крупные и средние подводящие сосуды накладывалась лигатура на расстоянии 2-3 мм от края образования, после узловой фиксации игла с оставшейся нитью удалялась из полости глаза.

Как альтернативный вариант лигатурному шву был предложен экспериментальный образец микроклипсы (Рис. 4.3) для временного клипирования сосудов сетчатки, выполненной в виде упругой никелидотитановой плоской ленты шириной 2 мм и длиной 15 мм, с эффектом памяти формы. Один конец микроклипсы заточен под углом 45 градусов, на противоположном конце, на расстоянии 0,5 мм от края выполнено перфорационное отверстие прямоугольной формы длиной 2 мм, шириной 1 мм, ориентированное по длине вдоль продольной оси симметрично от краёв ленты. При этом клипса закручена в плоскую спираль с двумя с половиной витками, а заточенный конец клипсы находится внутри спирали (патент РФ № 2727878 от 24.07.2020). Определённый угол заточки рабочего конца обеспечивает оптимальные режущие свойства микроклипсы, что может позволить безопасно пунктировать сетчатку и ввести микроклипсу под сосуд для его клипирования, в свою очередь, наличие двух с половиной витков спирали позволяют надёжно зафиксировать заточенный конец микроклипсы внутри спирали, а наружным витком прижать сосуд к внутреннему витку, что обеспечивает его эффективное пережатие.

Для фиксации микроклипсы в правильном положении её устанавливают в специально разработанный инжектор (патент РФ № 199910 от 25.09.2020) (Рис. 4.4) в расправленном виде таким образом, чтобы удерживающий крючок инжектора фиксировал микроклипсу за отверстие в хвостовом конце устройства.

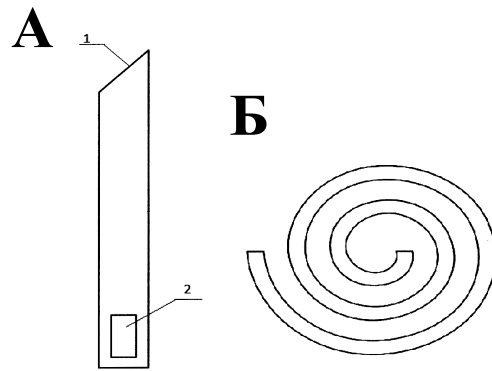


Рисунок 4.3. Микроклипса для клипирования сосудов (схема).

А - общий вид микроклипсы в развернутом виде, Б - микроклипса в виде спирали.
1 – заостренный конец, 2 – отверстие.

Инжектор с заправленной в него микроклипсой подводят к сосуду, при давлении на поршень инжектора крючок продвигается вперед, заостренным концом микроклипса устанавливается по направлению «под сосуд», пунктируя ткань, проходит под сосудом и возвращается к исходной спиралевидной форме рядом с клипируемым сосудом. При этом пережатие сосуда достигается попаданием его между витками спиральной микроклипсы за счёт механической деформации никелидотитановой плоской спирали. В настоящей работе предложенные экспериментальные устройства не применялись.

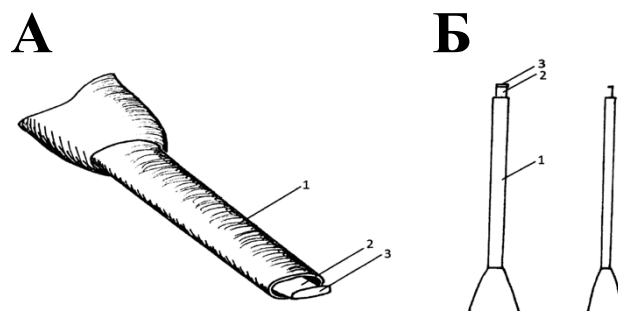


Рисунок 4.4. Инжектор для наложения микроклипсы (схема).

А – общий вид инжектора, Б – фронтальная проекция рабочей части, рабочая часть, вид сбоку. 1 – трубка с овальным сечением, 2 - выдвижной механизм, 3 - удерживающий крючок.

Предварительное лигирование крупных питающих сосудов позволило снизить риск развития интраоперационного кровотечения при последующем этапе удаления очага за счёт снижения его кровенаполнения.

Как указывалось выше, при планировании объёма резекции учитывались данные ФАГ, а именно объём васкуляризированной (активной) ткани очага ВПО. Во всех случаях непосредственно ЭР ВПО осуществляли в среде ПФОС, при этом наконечником витреотома в режиме активной аспирации проводилось отслаивание сетчатки от сосудистой оболочки в области очага. В большинстве случаев удаление ВПО осуществлялось путём фрагментации, для чего с уменьшенной скоростью резов витректора проводили резекцию очага и сетчатки в пределах интактной ткани (ретинэктомия) (Рис. 4.5).

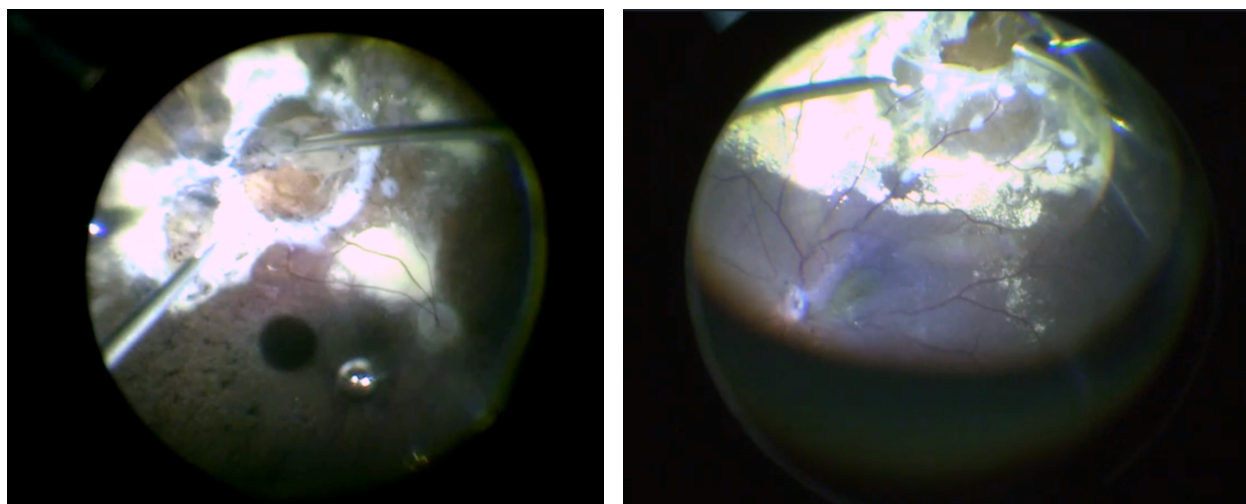


Рисунок 4.5. Клинические примеры этапа эндорезекции вазопрролиферативной опухоли сетчатки.

Помимо эндорезекции методом фрагментации в трёх случаях было проведено эндовитреальное выделение и удаление очага ВПО единым блоком – блокэксцизия. Для этого после этапа диатермокоагуляции сосудов и отслоения сетчатки наконечником витректора производили выделение зоны очага в пределах интактной сетчатки таким образом, чтобы основной объём образования был

сохранен. Выделенные фрагменты во всех случаях были выведены из полости глаза через роговичный разрез (Рис. 4.6).

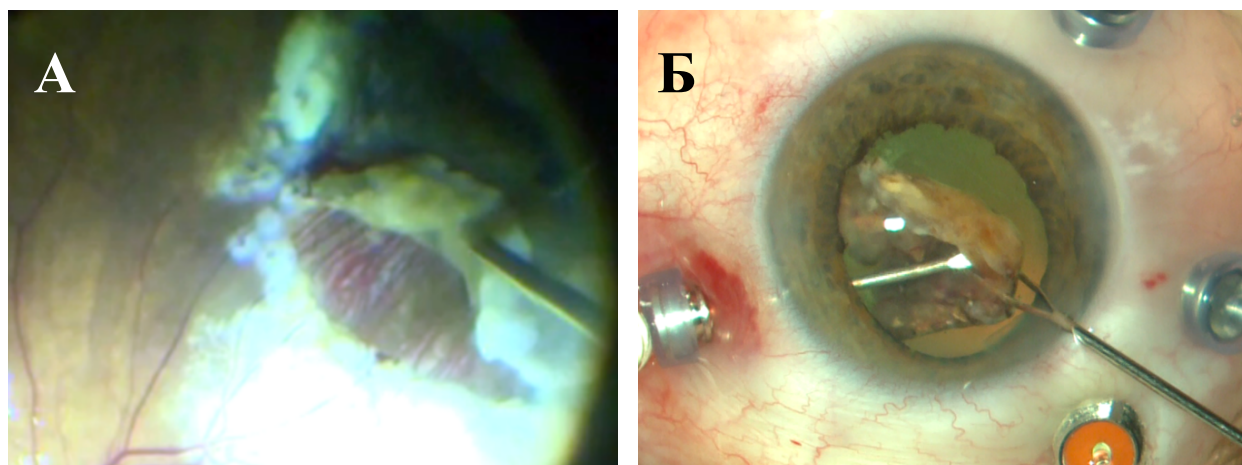


Рисунок 4.6. Клинический пример этапов блокэксцизии вазопротлиферативной опухоли сетчатки.

А – отслоение сетчатки с очагом ВПО от сосудистой оболочки;

Б – выведение фрагмента сетчатки с очагом ВПО после блокэксцизии через роговичный разрез.

Заключительные хирургические этапы эндовитреального вмешательства включали удаление ПФОС из витреальной полости, осуществление лазерной коагуляции по адаптированному краю ретинэктомии в зоне удалённой ткани и тампонаду витреальной полости силиконовым маслом, которое в дальнейшем замещалось на воздушную смесь в плановом порядке через 3 месяца.

На начальных этапах работы при послеоперационном наблюдении в некоторых случаях (n=4) было выявлено усиление воспалительной реакции глаза, что связывалось с обширной операционной травмой. Для купирования подобных осложнений в дальнейшем была разработана схема подготовки и медикаментозного сопровождения на всех этапах лечения пациентов с ВПО.

Учитывая патоморфологические особенности ВПО, для нивелирования воспалительной реакции в качестве предоперационной подготовки пациентам была разработана схема назначения препарат глюкокортикостероидного ряда (метилпреднизолон) в таблетках (доза 20 мг) на две недели для формирования

фоновой концентрации вещества в сосудистом русле и тканях. В стационаре за сутки до хирургического вмешательства, а также в день операции внутривенно вводили тот же препарат в виде раствора с дозой 500 мг, в первые и вторые сутки после хирургии доза для внутривенного введения уменьшалась вдвое (до 250 мг). В послеоперационном периоде вне стационарного наблюдения пациент переводился на таблетированную форму метилпреднизолона по схеме с постепенным уменьшением дозировки каждые 7 дней (Рис. 4.7).

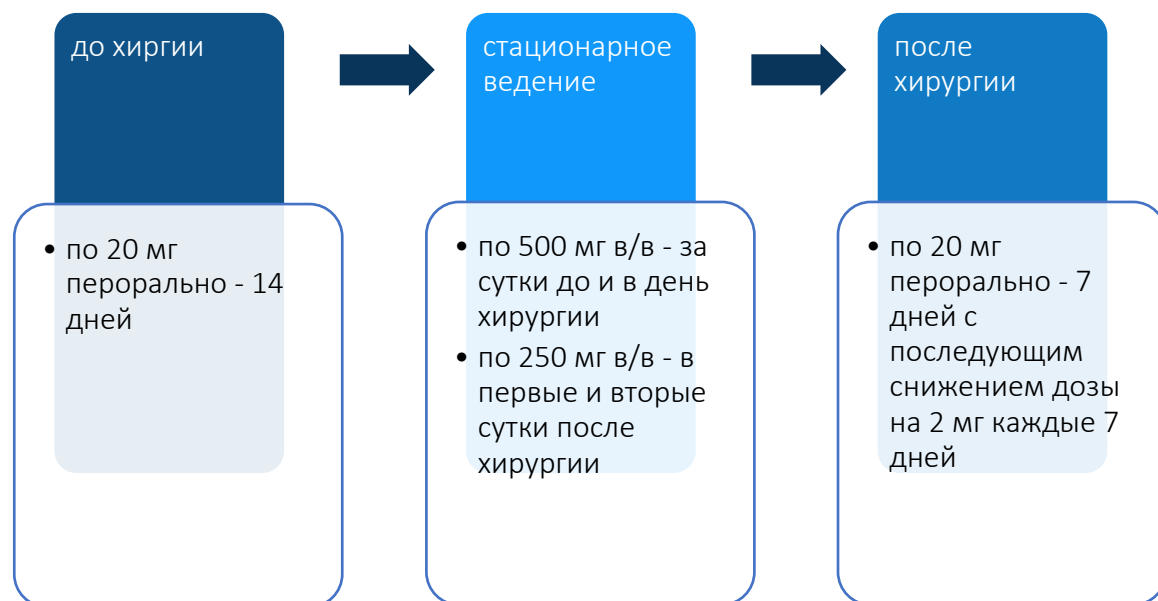


Рисунок 4.7. Схема медикаментозного сопровождения при эндовитреальном вмешательстве у пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки.

В результате использования описанной схемы предоперационной подготовки удалось добиться умеренной послеоперационной воспалительной реакции, что способствовало улучшению переносимости хирургического лечения пациентами и более быстрой реконвалесценции. Во время приема глюкокортикостероидов пациенты находились под регулярным наблюдением терапевта и эндокринолога с дополнительным назначением препаратов калия и кальция с динамическим контролем показателей содержания их ионов в сыворотке крови. Ни в одном случае не было зафиксировано побочных эффектов или непереносимости приема метрипреднизолона.

4.1.1. Результаты применения эндорезекции в лечении пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки

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 мужчин (31%) и 22 женщины (69%), медиана возраста пациентов в данной группе составила $54 \pm 17,1$ года (5-82 лет), а медиана срока наблюдения – $10,3 \pm 20$ месяцев.

Исходная острота зрения в данной группе варьировала от 0,01 до 0,9 (медиана $0,3 \pm 0,21$), уровень ВГД был компенсирован, его медиана составила $15 \pm 4,1$ мм.рт.ст. Высота очага ВПО по результатам В-сканирования варьировала в пределах 1,16 – 6,7 мм, Ме высоты составила $2,2 \pm 1,2$ мм, диапазон значений протяжённости образования был от 1 до 15 мм, медиана – $6,5 \pm 3,5$ мм. В 26 случаях (81%) была диагностирована отслойка сетчатки, медиана её высоты составила $1,7 \pm 1,1$ мм с диапазоном величин от 0,4 до 5 мм. В 22 случаях (68%) по данным ОКТ фиксировали макулярный отёк, в 24 случаях (80%) – эпиретинальный фиброз третьей и четвёртой степени по Govetto A.

Хирургическое лечение включало в себя несколько этапов, первым из которых проводилось ФЭК с имплантацией ИОЛ по методике, описанной в разделе 2.4.1. Среди интраоперационных особенностей данного этапа можно выделить отсутствие отделения кортикальных масс хрусталика от его ядра при гидроделениации, однако это не создавало трудностей при факоэмульсификации катаракты. Во всех случаях плотность ядра и хрусталиковых масс не превышала III степени по Buratto L., что позволяло использовать низкие параметры ультразвука, в пределах 40% максимальной мощности. При проведении ФЭК существует риск развития интраоперационных осложнений, таких как: нестабильность передней камеры глаза, повышение ВГД с выпадением радужки в разрезы, разрывы переднего и заднего листков капсульного мешка. Однако подобных и иных других интраоперационных осложнений не было ни в одном случае.

При последующих эндовитреальных этапах хирургического лечения на себя обращала внимание неоднородность СТ, а именно его плотность и более

выраженная фиксация в области очага ВПО по сравнению с другими отделами глазного дна. Это вызывало необходимость более длительного и интенсивного удаления преретинальных волокон СТ. При этом отмечались периодические тракции сетчатки и ткани ВПО при попытке отслоить ЗГМ. В 4 случаях (12%) на периферии сетчатки отмечалась плотная фиксация утолщённой ЭРМ, которая тянулась от поверхности очага ВПО к ДЗН и была также фиксирована у его края. На этапе ЭР ткани ВПО обращало на себя внимание неравномерное прилежание и фиксация очага ВПО к сосудистой оболочке. Так, в 22 случаях (69%) при попытке отделения сетчатки от хориоидеи в поражённой зоне не возникало никаких трудностей и ретинальная ткань отслаивалась без усилия либо была уже частично отслоена. В 6 случаях (18%) при первичной попытке индуцировать отслойку и провести ретинэктомию это не удавалось ввиду наличия локальной спайки между сетчаткой и сосудистой оболочкой. Только в режиме постоянной аспирации и механическом воздействии расслаивающими движениями удавалось произвести абляцию сетчатки с последующей её резекцией. В остальных 4 случаях (12%) наблюдался весьма плотный контакт сетчатки и хориоидеи в области поражения, что существенно усложняло процесс ЭР. При этом зона контакта ВПО и сосудистой оболочки была представлена плотным конгломератом субретинального твёрдого экссудата. В двух случаях из четырёх при отделении очага открылось кровотечение из сосудов хориоидеи, которое удалось купировать диатермокоагуляцией, в остальных двух случаях площадь спайки и её плотность были настолько выражены, что попытки отслоения сетчатки от сосудистой оболочки не удалось. В этих случаях ретинэктомию была осуществлена после отсепаровки очага ВПО от подлежащего конгломерата твёрдого экссудата, который был изолирован от окружающих тканей, но не отделен от хориоидеи.

В 24 случаях (80%) было диагностировано наличие эпиретинального фиброза в зоне витреомакулярного интерфейса, что потребовало хирургического удаления ЭРМ. На данном этапе на себя обращала внимание плотность самой ЭРМ и её интимное прилежание к сетчатке, что проявлялось в невозможности удаления мембраны единым блоком, а в области отслоения её от поверхности сетчатки

формировался точечный геморраж. Несмотря на это, во всех случаях удалось добиться полного удаления ЭРМ в макулярной зоне (Рис. 4.8).

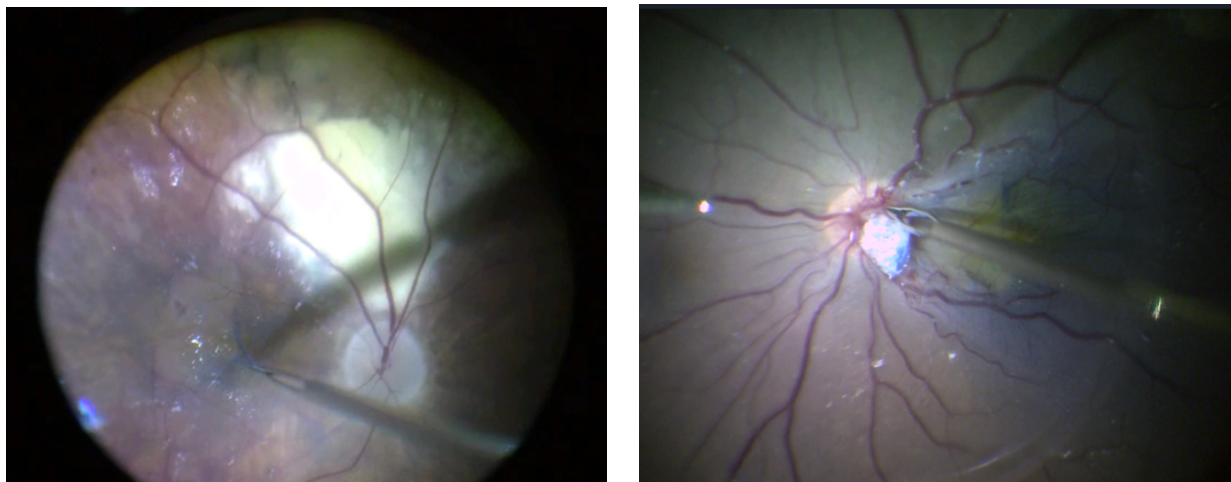


Рисунок 4.8. Клинические примеры этапа удаление эпиретинальной мембраны при эндорезекции вазопрлиферативной опухоли сетчатки.

Помимо наличия ЭРМ в 22 случаях (68%) данной группы в макулярной зоне наблюдался кистозный отёк, увеличивающий общую толщину центрального отдела сетчатки.

После лечения в данной группе пациентов была достигнута положительная динамика изменения остроты зрения по сравнению с дооперационными показателями ($Me = 0,3 \pm 0,21$). Диапазон значений МКОЗ составил от 0,03 до 1,0 ($Me = 0,4 \pm 0,3$) (Табл. 4.1). Увеличение зрительных функций удалось добиться в 28 случаях (88%), в 3 (10%) величина МКОЗ осталась на дооперационном уровне, у одного пациента было зафиксировано ухудшение зрения после лечения в связи с развитием рецидива отслойки сетчатки. Изменение уровня ВГД в сравнении с дооперационными показателями не отмечалось, значения располагались в пределах нормы ($Me = 15 \pm 3,7$ мм. рт. ст.).

Динамика изменения остроты зрения у пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки после эндовитреального лечения.

	До лечения	Через 6 мес	p*
Ме остроты зрения	0,3±0,21	0,4±0,3	0,004

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Уилкоксона

При проведении статистического анализа результатов применения ЭР при лечении пациентов с ВПО было обнаружено отсутствие достоверных различий между Ме толщины сетчатки на сроке 6 месяцев после лечения и аналогичными данными парного глаза, особенно в III поле ($p=0,3$), соответствующем назальному квадранту. При анализе динамики изменения толщины сетчатки до лечения и на контрольных сроках наблюдения (через 3 и 6 месяцев) во всех полях, кроме V (темпоральный квадрант) выявлялись статистически значимые различия, что свидетельствует о положительной динамике уменьшения толщины сетчатки в макулярной зоне после ЭР. Результаты анализа приведены в таблице 4.2.

На основании данных ОКТ-ангиографии оценивалась динамика изменения площади ФАЗ до лечения, а также через 3 и 6 месяцев после проведенной хирургии (Рис. 4.9). В результате была выявлена позитивная тенденция изменения площади ФАЗ, не имевшая статистически значимых различий по медиане через 6 месяцев после лечения в сравнении с парным глазом ($p=0,2$), что расценивалось как улучшение состояния (Табл. 4.3).

Таблица 4.2

Динамика изменения толщины сетчатки в макулярной зоне у пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки после эндовитреального лечения.

Поле	До лечения	После лечения		p*	Парный глаз	p**
		3 мес.	6 мес.			
I	437±147	368±154	319±141	0,003	271±19	0,06
II	416±134	381±124	378±112	0,007	340±19	0,08

III	407±106	377±113	360±113	0,008	335±24	0,3
IV	399±148	366±133	345±140	0,04	339±16	0,06
V	434±151	395±142	378±136	0,4	333±15	0,07

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Фридмана (до лечения и через 3 и 6 мес.)

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

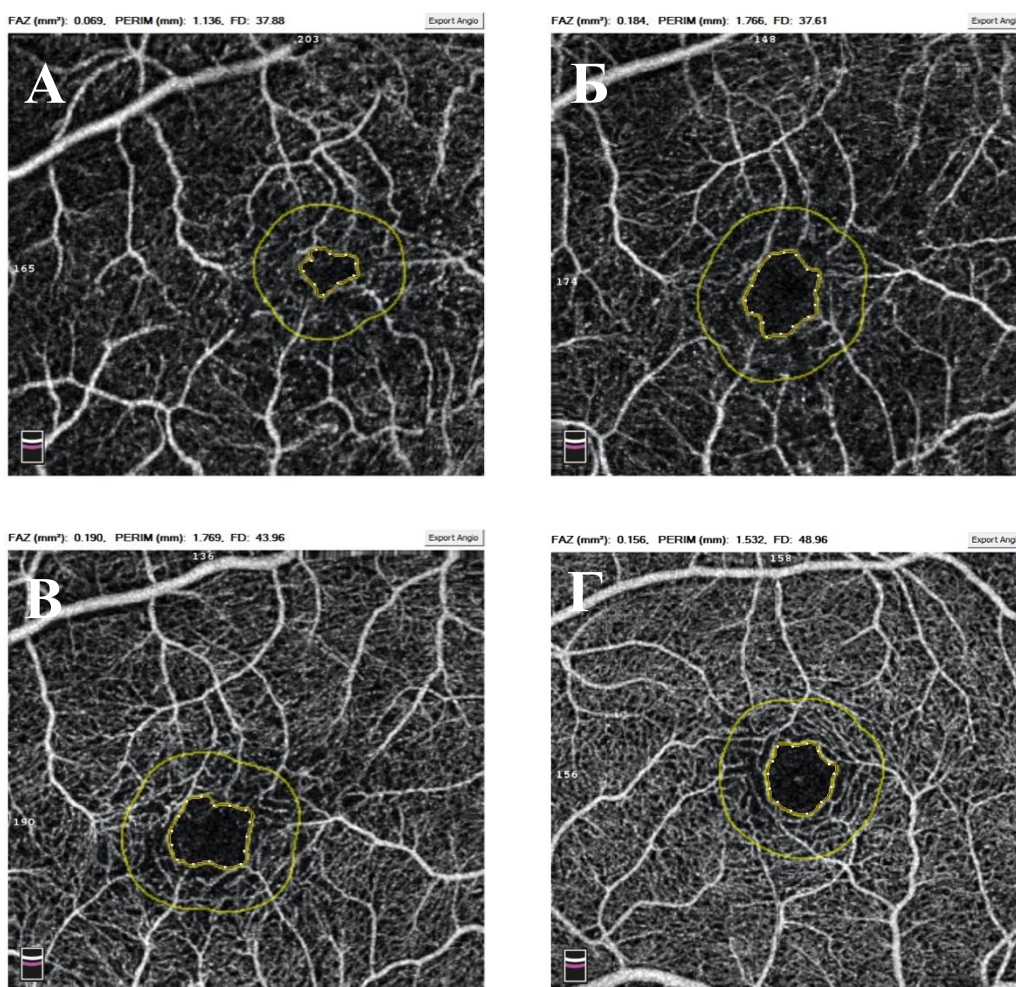


Рисунок 4.9. Клинический пример положительной динамики увеличения площади ФАЗ при ОКТ-ангиографии у пациентки Г., 36 лет после эндорезекции ВПО.

А – до лечения (площадь ФАЗ=0,069 мм²); Б – через 3 мес. (площадь ФАЗ=0,184 мм²); В – через 6 мес. (площадь ФАЗ=0,190 мм²); Г – парный глаз (площадь ФАЗ=0,156 мм²).

Динамика изменения площади фовеолярной аваскулярной зоны у пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки после эндовитреального лечения.

	До лечения, мм ²	После лечения, мм ²		p*	Парный глаз, мм ²	p**
		3 мес.	6 мес.			
ФАЗ	0,156±0,17	0,193±0,07	0,21±0,13	0,00003	0,264±0,08	0,2

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Фридмана (до лечения и через 3 и 6 мес.)

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

Помимо анатомических результатов проанализированы функциональные изменения у пациентов с ВПО до и после ЭР. Так, при оценке средней светочувствительности макулярной области определено достоверное положительное изменение показателей до лечения и через 6 месяцев после него. Несмотря на это было выявлено наличие статистических различий между результатами исследования световой чувствительности макулярной зоны в срок через 6 месяцев после лечения с условной нормой парного глаза (Рис. 4.10), что свидетельствует о стойком нарушении светочувствительности центральной зоны.

Однако сравнительный анализ данных стабильности точки фиксации в режиме P1 и P2 показал отсутствие достоверных различий между показателями после лечения и здоровым глазом ($p=0,4$ и $p=0,6$ соответственно), что расценивалось как положительный результат и улучшение исходного состояния. Результаты приведены в таблице 4.4.

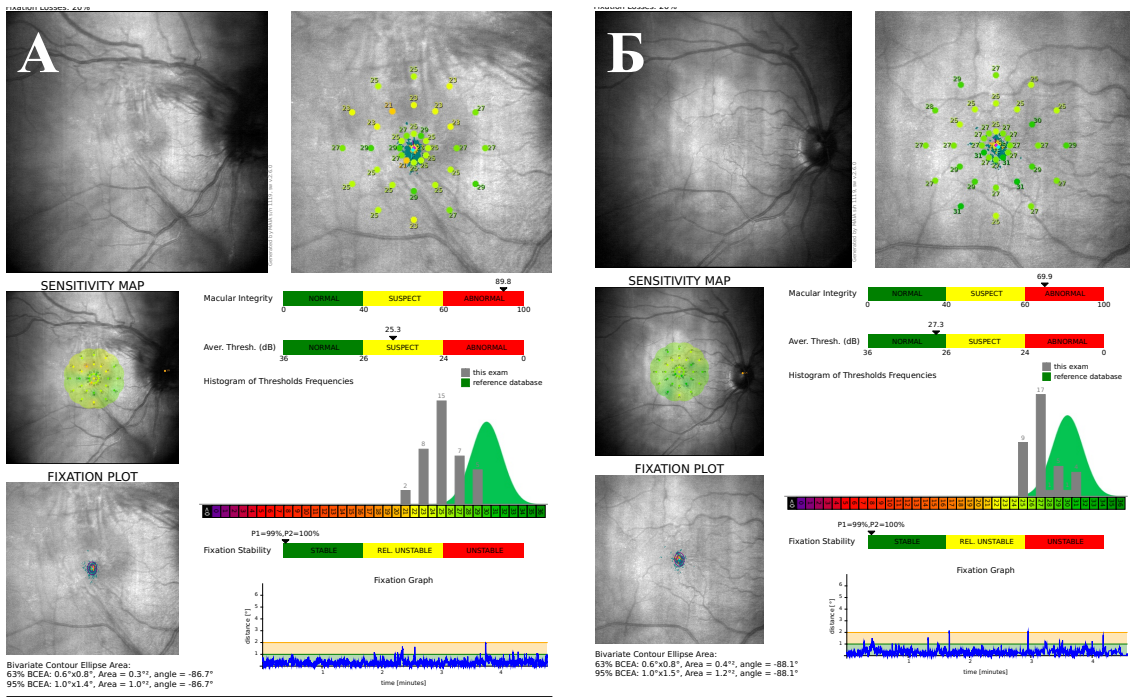


Рисунок 4.10. Клинический пример положительной динамики при исследовании средней светочувствительности макулярной области и точки фиксации у пациентки К., 51 год.

А – график микропериметрии до эндовитреального вмешательства;
 Б – график микропериметрии через 6 месяцев после эндовитреального вмешательства.

Таблица 4.4

Динамика изменения функциональных показателей у пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки после эндовитреального лечения.

	До лечения	После лечения		p*	Парный глаз	p**
		3 мес.	6 мес.			
Ср. чувств, дБ	20±5	21±4	25±3	0,00001	29±1	0,0001
Стаб. фикс, %						
P1	84±21	90±14	96±11	0,00001	98±6	0,4
P2	98±11	100±7	100±5	0,0002	100±1,5	0,6

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Фридмана (до лечения и через 6 мес.)

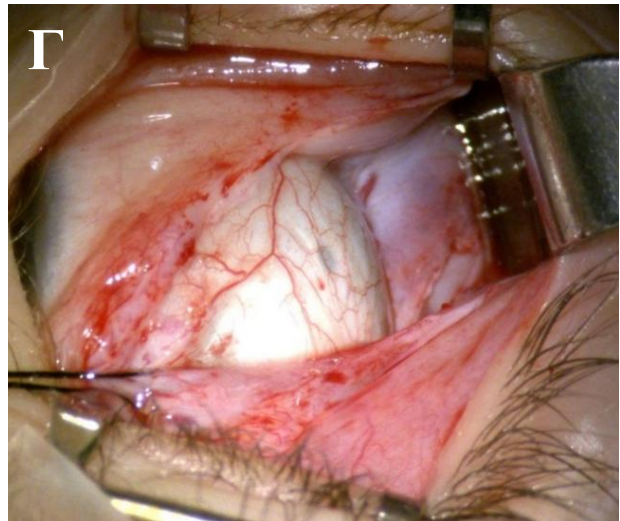
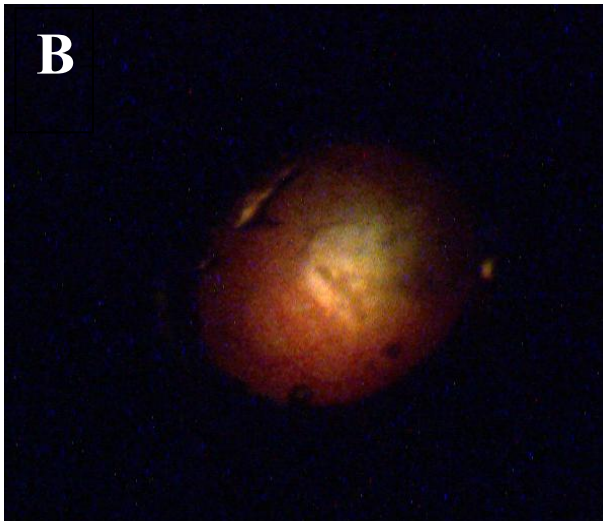
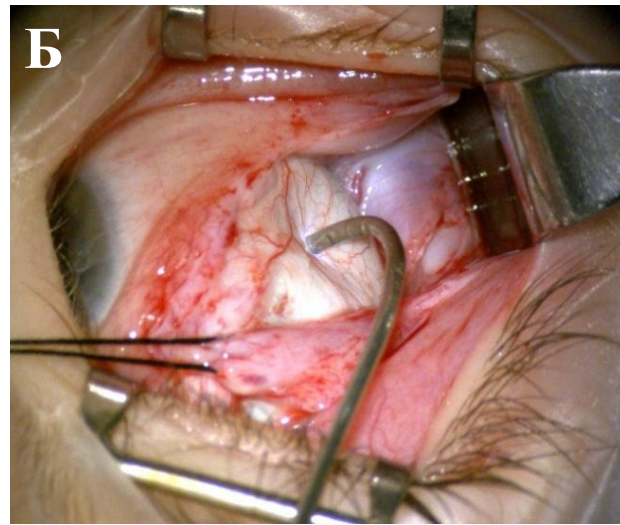
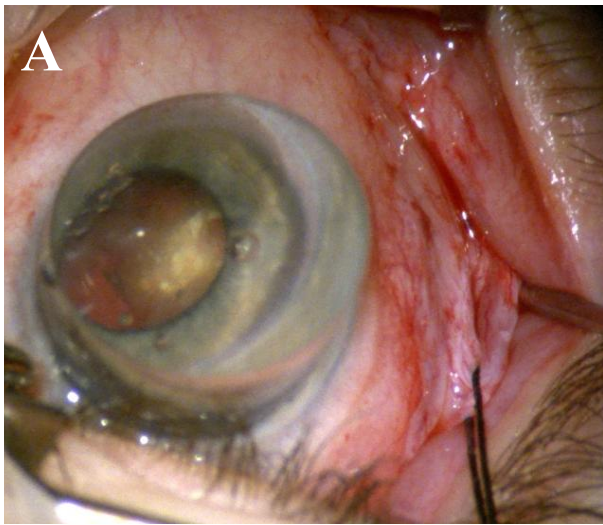
** - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест) (парный и 6 мес.)

4.2.Брахитерапия вазопрлиферативной опухоли сетчатки

При использовании БТ 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 (ОА) при БТ новообразований глазного дна (патент РФ № 2734137 от 13.10.2020г.). Согласно описанному способу при достижении максимально возможного мидриаза путём инстилляции в конъюнктивальную полость комбинированного раствора М-холиноблокатора и альфа-адреномиметика (тропикамид 0,8% + фенилэфрин 2,5%) интраоперационно проводили осмотр глазного дна при помощи скошенной силиконовой контактной линзы. После общей визуализации образования на глазном дне в секторе локализации ВПО производили паралимбальный разрез конъюнктивы с тупым разведением прилежащих тканей сепарацией и обнажением склеры дистальнее разреза. На экстраокулярные мышцы, граничащие с интересующим склеральным сектором, накладывали временные лигатуры. Для определения центра проекции новообразования использовался изогнутый по радиусу кривизны глазного яблока наконечник диодного эндоосветителя. Через скошенную линзу, установленную на поверхности роговицы, проводился контроль светового пятна на глазном дне в проекции рабочей части световода, находящегося на склере. При достижении проекции центра образования под визуальным контролем проводили точечное вдавление склеры в течении 15 секунд до появления на поверхности склеры пятна контакта тёмного цвета. За ранее наложенные на экстраокулярные мышцы лигатуры проводилась ротация глазного яблока для обеспечения доступа к разметке, которую усиливали нанесением маркировки бриллиантовым зелёным или генциан фиолетовым. К поверхности склеры узловыми швами фиксировали ОА таким образом, чтобы центр проекции

очага ВПО совпадал с центром ОА (Рис. 4.11). Хирургический этап завершался наложением непрерывного шва на конъюнктиву.

По достижении рассчитанной поглощённой дозы излучения ОА удаляли путём интраоперационного последовательного рассечения конъюнктивального и двух, фиксирующих ОА, швов. После завершения операция рана ушивалась по описанию выше.



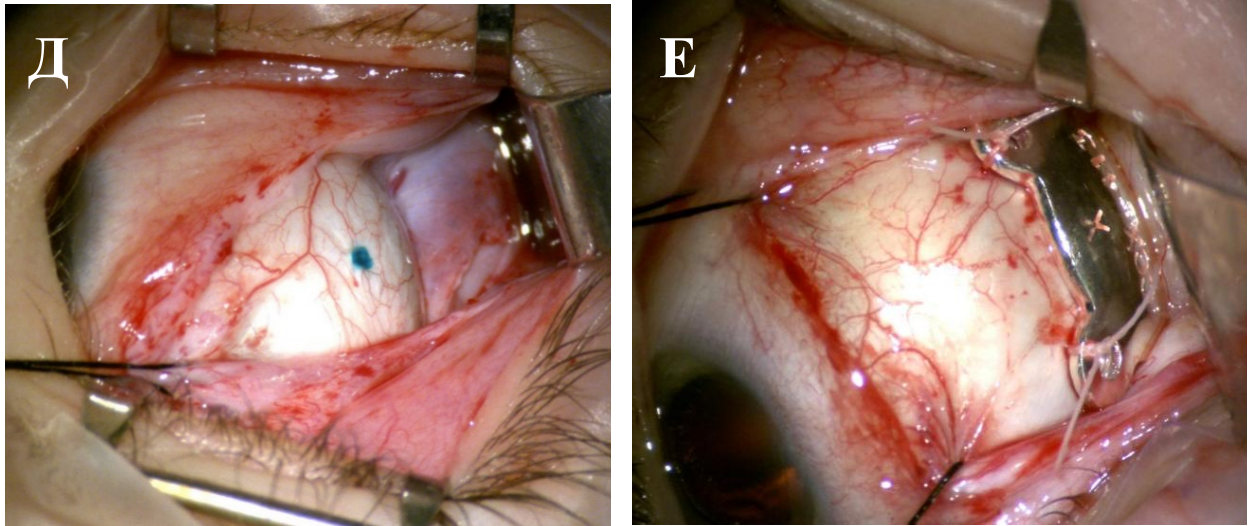


Рисунок 4.11. Клинический пример позиционирования офтальмоаппликатора при брахитерапии вазопролиферативной опухоли сетчатки.

А, В – определение центра проекции очага; Б – склерокомпрессия в области центра проекции очага; Г – точка склерального вдавления; Д – маркировка красителем; Е – фиксация ОА к склере.

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 экстраокулярные мышцы, которое также облегчает процесс нанесения маркировки сразу при определении интересующей зоны, необходимой для точного расположения ОА (патент РФ № 2750968 от 07.07.2021г.). В состав устройства входит рабочая часть, фиксирующий крючок, выдвижной элемент с красящим составом и поршневой механизм, приводящий его в действие (Рис. 4.12). После подготовительных хирургических этапов при контакте рабочей части с обнажённой склерой производится поиск центра проекции внутриглазного образования под контролем непрямой офтальмоскопии. Положение рабочей части устройства на поверхности склеры закрепляется с помощью фиксирующего крючка и за счёт давления на поршневой механизм красящий элемент наносит разметку генциан фиолетовым красителем, соответствующей определённой зоне. ОА фиксируется к склере по разметке, на конъюнктиву накладывается узловой шов.

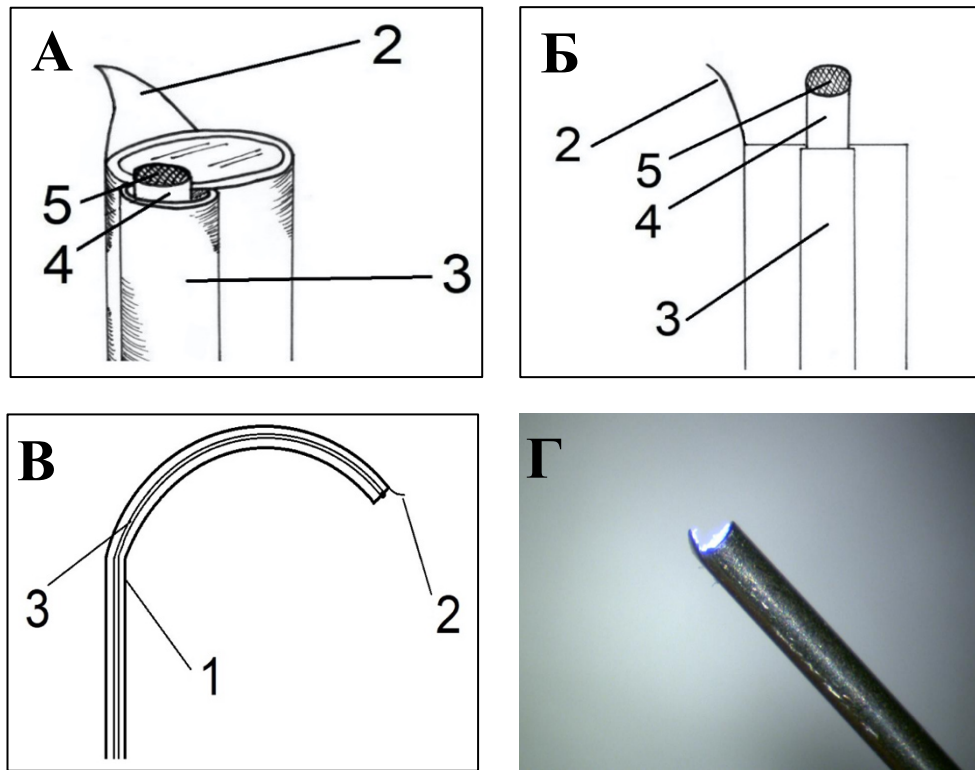


Рисунок 4.12. Схема и изображение устройства для локализации и разметки центра проекции очага вазопролиферативной опухоли сетчатки.

А, Г - общий вид рабочей части; Б - фронтальный вид рабочей части; В – общий вид устройства сбоку.

1 – рабочая часть; 2 – фиксирующий крючок; 3 – поршневой механизм; 4 – выдвигной элемент; 5 – наконечник с красящим составом.

Учитывая периферическую локализацию ВПО для проведения БТ был предложен к созданию новый тип ОА со смещённым дозным полем (Рис 4.13). Строение стандартных ОА, используемых в офтальмологии для БТ внутриглазных образований, отличается центральным расположением активного дозного поля, относительно общей площади ОА. При лечении периферических очагов ВПО данный тип ОА ведёт к необоснованному увеличению площади облучения тканей, что в свою очередь может увеличивать количество постлучевых осложнений.

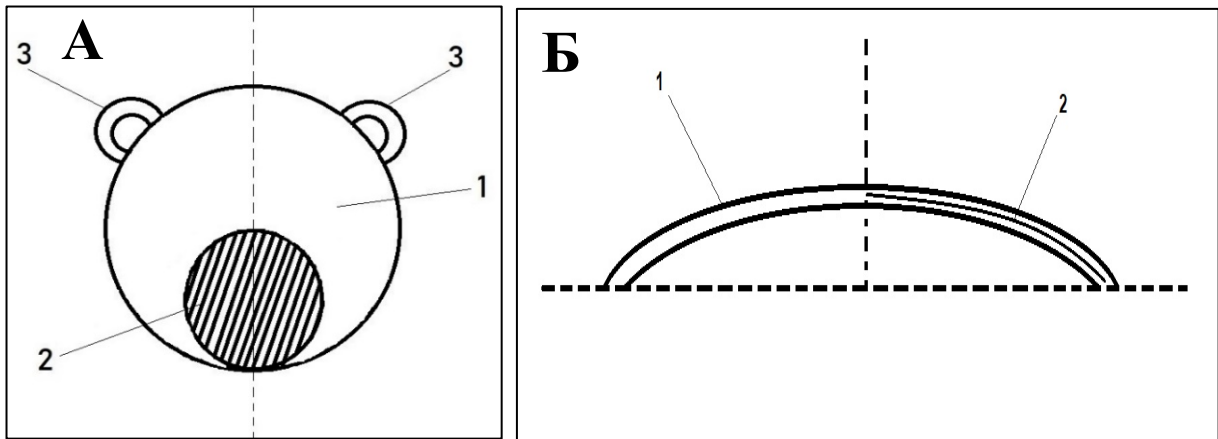


Рисунок 4.13. Схема офтальмоаппликатора со смещённым дозным полем для брахитерапии вазопролиферативной опухоли сетчатки.

А – вид сверху; Б – разрез А-А рабочей части.

1 – рабочая часть офтальмоаппликатора, 2 – метка в пределах границ матрицы с радиоактивным веществом, 3 – фиксирующие элементы

С целью оптимизации БТ при периферических образованиях была разработана модель ОА, отличающаяся от стандартного смещённой к периферии, относительно центра матрицей с радиоактивным элементом (патент на полезную модель РФ № 205697 от 29.07.2021г.). Вариация форм включали круглую и овальную матрицы, обеспечивающие оптимальную площадь покрытия в каждом отдельном случае. Для правильного ориентирования ОА в операционном поле на наружную поверхность ОА нанесена разметка, соответствующая положению активной матрицы. В настоящей работе для лечения пациентов новый тип ОА не применялся.

ВПО отличается вариативностью размеров: высотой и протяжённостью очагов, что оказывает существенное влияние на выбор метода лечения. При БТ внутриглазных образований небольших размеров чаще всего применяется рутениевый ОА «СХS» (Eckert & Ziegler GmbH, Германия) с диаметром рабочей зоны 8 мм. Однако такой площади покрытия при БТ оказывается в избытке, что, как было сказано выше, может привести к развитию постлучевых осложнений. Для осуществления прецизионной БТ 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.) (Рис. 4.17, А). Подготовка к работе предложенного устройства состоит в расположении коллиматора на внутренней поверхности выбранного ОА и фиксации крючками (рис. 4.17, Б), такое положение обеспечивает эффективное экранирование радиоактивного излучения ОА и формирование дозного поля заданной формы и размеров за счёт перфорации в рабочей части.

Данная модель коллимирующего устройства была разработана и апробирована совместно с кафедрой медицинской физики Национального Исследовательского Ядерного Университета «МИФИ». Оптимальные параметры толщины коллиматора для эффективного экранирования радиоактивного излучения были определены с помощью компьютерного моделирования, при котором изучались варианты коллимирующего устройства с толщинами 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 мм и диаметром окна 5.0 мм (Рис. 4.14). В результате моделирования была определена оптимальная толщина, равная 1.0 мм, позволяющая эффективно блокировать излучение ОА вне коллимирующего контура.

После вычисления оптимальных параметров толщины рабочей части и размеров перфорационного окна была поставлена задача в определении материала, соответствующего требованиям радиационной безопасности для изготовления коллимирующего устройства, для чего был проведён сравнительный анализ экранирующего эффекта следующих материалов: серебро, золото, медь, свинец и платина. Результаты компьютерного моделирования наглядно демонстрируют наиболее равномерное градиентное распределение дозового поля при использовании серебра в качестве основного материала, которое также обладает наименьшим токсическим воздействием на биологические ткани, отличается простотой обработки и относительной доступностью (Рис. 4.15). Описанные характеристики серебра позволяют добиться эффективного экранирования радиоизлучения ОА и обуславливают его выбор в качестве основного материала для изготовления коллиматора.

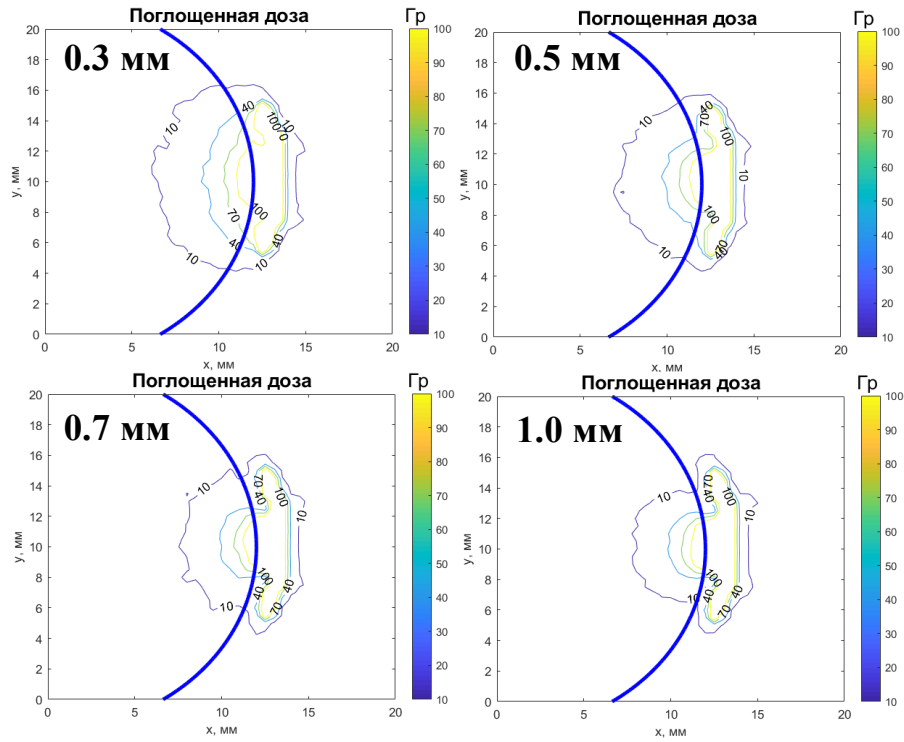


Рисунок 4.14. Дозовые распределения (контуры) для коллиматоров с толщиной 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 мм и диаметром окна 5 мм.

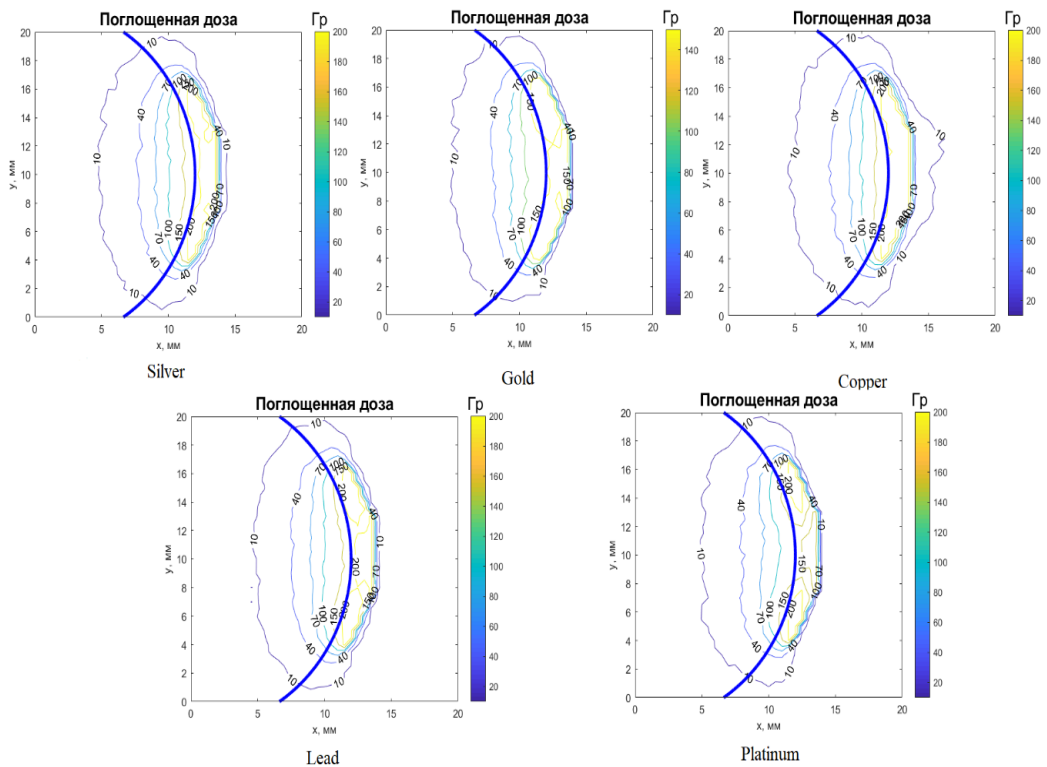


Рисунок 4.15. Дозовые распределения (контуры) для пяти материалов: серебро, золото, медь, свинец, платина.

С учётом результатов моделирования и расчётов было изготовлено коллимирующее устройство, соответствующее по кривизне и общим размерам ОА с Ru^{106} (Рис 4.16). Предложенное устройство совместно с ОА в комплексе «коллиматор – ОА» может применяться для БТ очагов ВПО. При этом расчёт апикальной поглощённой дозы производится по тем же параметрам и принципам, что при изолированном использовании ОА.

В дальнейшем разработанное устройство было модернизировано добавлением на его внешнюю поверхность бороздки на глубину 0,5 мм. Данное усовершенствование позволило обеспечить проведение диодного оптоволоконного осветителя между внешней поверхностью коллиматора и внутренней поверхностью ОА для визуализации перфорационного окна и более точного его позиционирования относительно очага ВПО на глазном дне (Рис 4.17).



Рисунок 4.16. Коллимирующее устройство и клинический пример его применения при брахитерапии вазопрлиферативной опухоли сетчатки.

А – внешний вид коллимирующего устройства из серебра толщиной 1 мм и диаметром окна 5 мм; Б – комплекс «коллиматор–офтальмоаппликатор»; В, Г – фиксация комплекса «коллиматор–офтальмоаппликатор» к склере.

При этом основные этапы вмешательства оставались прежними: локализация очага ВПО на глазном дне при визуальном контроле при помощи разработанного устройства с одномоментной разметкой, фиксация комплекса «коллиматор-ОА» в проекции очага ВПО согласно разметке на склере, проверка положения перфорационного окна при помощи оптоволоконного осветителя.

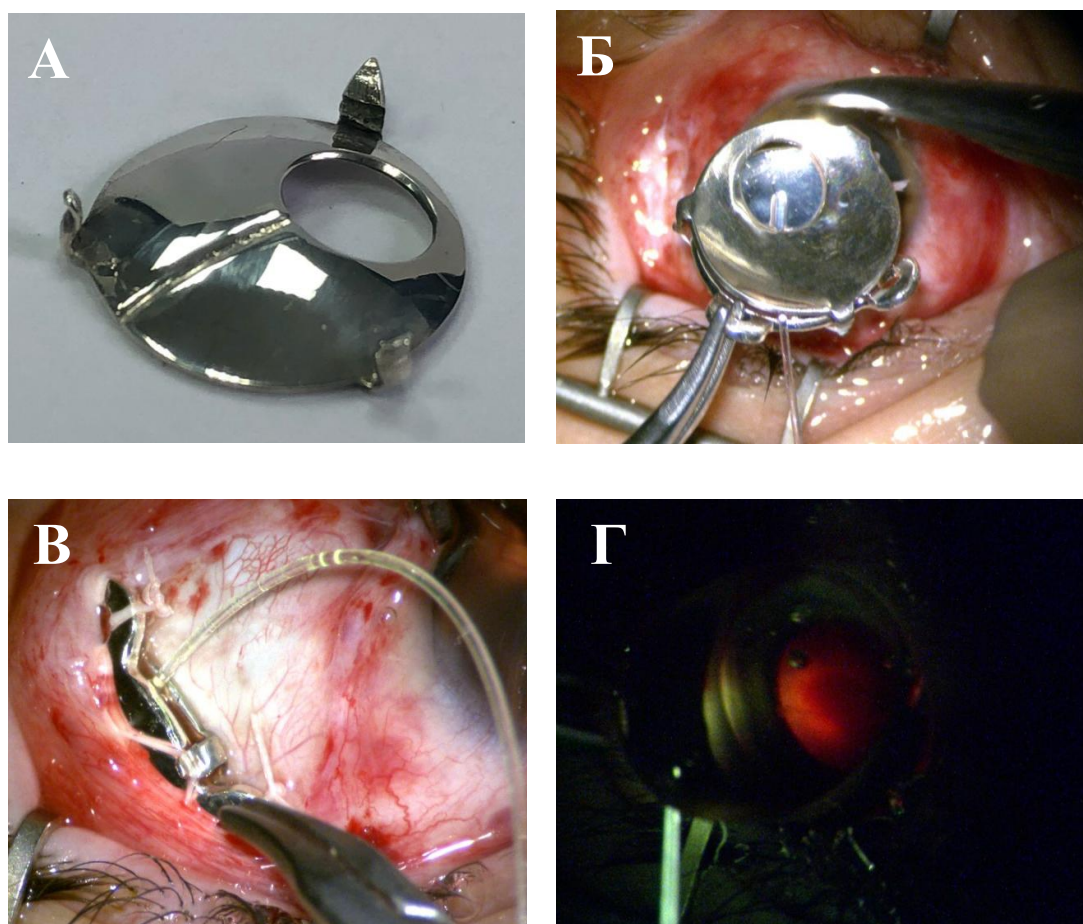


Рисунок 4.17. Модифицированный вариант коллимирующего устройства и клинический пример его применения при брахитерапии вазопротиферативной опухоли сетчатки.

А – наружная поверхность коллиматора с нанесенной бороздкой; Б – оптоволоконный осветитель в бороздке между коллиматором и офтальмоаппликатором; В – позиционирование комплекса «коллиматор–офтальмоаппликатор», оптоволоконный осветитель между коллиматором и офтальмоаппликатором; Г – визуализация проекции перфорационного окна коллиматора на глазном дне через зрачок.

4.2.1. Результаты применения брахитерапии в лечении пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки

В лечении внутриглазных новообразований широкое применение обрела методика БТ, при которой воздействие на очаг производится без вмешательства в полости глаза. Наряду со своей неинвазивностью БТ обладает рядом условий, которым при планировании успешного лечения необходимо строго следовать. А именно: тщательный расчёт поглощённой дозы и точное позиционирование ОА.

В настоящем исследовании в группу БТ вошли 29 пациентов (30 глаз), из которых 15 женщин (52%) и 14 мужчин (48%), Ме возраста пациентов составила $49 \pm 20,3$ лет (2-72 лет), а сроки наблюдения – $19,7 \pm 26,1$ месяцев. Исходная острота зрения в данной группе варьировала от 0,01 до 1 (Ме = $0,1 \pm 0,3$), уровень ВГД у всех пациентов был компенсирован (Ме = $14 \pm 5,2$ мм. рт.ст.) По результатам УЗ-диагностики высота очага ВПО располагалась в диапазоне величин 1,1–6,8 мм (Ме = $3,7 \pm 1,3$ мм), протяженность – 4,0–12,1 мм (Ме = $7,4 \pm 2,4$ мм). В 20 случаях (66%) была диагностирована отслойка сетчатки, медиана её высоты составила $1,5 \pm 1,1$ мм с диапазоном величин от 0,6 до 3,5 мм. По данным ОКТ в 18 случаях (60%) диагностировался макулярный отёк, в 7 (23%) – ЭРМ первой и второй стадий.

Действие радиоактивных нуклидов ОА, применяемых при БТ прогнозируемо и доступно для расчётов. Вычисление апикальной и склеральной поглощённых доз проводилось с учётом физических характеристик Ru^{106} и высоты очага ВПО. Расчётная величина поглощённой дозы излучения на вершину очага составляла 100-110 Гр (Ме = $108 \pm 16,8$ Гр), Ме дозы облучения на склеру составляла $436 \pm 164,4$ Гр (от 206 до 754 Гр).

Подбор дозы для БТ проводился эмпирическим путём, в 3 случаях (10%) доза, поглощённая вершиной очага ВПО, составила менее 100 Гр, а именно 70-90 Гр. При этом у данных пациентов были обнаружены послеоперационные осложнения различной степени выраженности, связанные с недостаточным облучением очага.

Так, у одного пациента с рассчитанной апикальной дозой 73 Гр в первый месяц после проведённой брахитерапии появились жалобы на боли, покраснение

глаза, существенное снижение зрения. При контрольном осмотре через 1 месяц после лечения обнаружены явления увеита - выявлена смешанная инъеция конъюнктивы, формирующиеся задние синехии по зрачковому краю, в витреальной полости обнаружилось выраженное помутнение СТ, что затрудняло осмотр периферии глазного дна и снижало визуализацию очага ВПО. После назначения противовоспалительной и антибактериальной терапии выраженность симптомов уменьшилась, однако жалобы на снижение зрения и периодическую болезненность глаза оставались. При последующем наблюдении было выявлено резкое повышение ВГД (до 35 мм. рт. ст.). Причиной которого явилась сформировавшаяся круговая задняя синехия - секклюдия зрачка, спровоцировавшая бомбаж радужки, резкое уменьшение глубины передней камеры и, как следствие гипертензию. Пациенту в экстренном порядке было проведено лечение - лазерная иридотомия, что способствовало нормализации ВГД и восстановлению глубины передней камеры. На глазном дне в области очага отмечалась прежняя активность, выраженная в сосудистом полнокровии, усилении субретинальной экссудации и сохранении отслойки сетчатки. Зрительные функции были снижены ввиду образования твёрдых экссудатов в макулярной области.

У одного пациента с поглощённой дозой на вершину очага 89 Гр послеоперационная реакция развивалась по схожему типу с развитием послеоперационного асептического увеита, проявляющегося в выраженной гиперемии глазного яблока с жалобами пациента на боль и снижение зрения, при осмотре на себя обращало внимание повышение ВГД до значений верхней границы нормы (25 мм. рт. ст.), появление преципитатов на эндотелии роговицы в виде клина, частично сформированная задняя синехия зрачкового края и передней капсулы хрусталика, выраженное помутнения стекловидного тела в виде мелкодисперсной взвеси и увеличение высоты очага ВПО по данным В-сканирования. Пациенту было назначено консервативное симптоматическое лечение, включающее инстиляции в конъюнктивальную полость противовоспалительных препаратов, антибиотиков широкого спектра, а также мидриатиков для купирования острого воспаления. При контрольных осмотрах на

протяжении двух недель отмечалось постепенное затухание воспалительной реакции с элиминацией преципитатов с внутренней поверхности роговицы, однако плотность сформированного помутнения СТ при динамическом наблюдении не уменьшалась. Через 3 месяца после проведения БТ острота зрения была снижена относительно значений до лечения (0,7) и составила 0,3, что было связано с наличием кистозного макулярного отёка, выявленного при ОКТ. В зоне ВПО отмечалось формирование хориоретинальной атрофии на периферии очага с частичным запустеванием сосудов. В связи с развитием воспаления увеального характера, наличием кистозного макулярного отёка, а также перспективой увеличения зрительных функций после его купирования, пациенту было проведено интравитреальное введение пролонгированного стероидного противовоспалительного препарата в виде импланта. Через 3 месяца после интравитреальной инъекции (6 месяцев после БТ) субъективно отмечалось улучшение состояния с повышением качества зрительных функций, объективно острота зрения увеличилась до 0,6, по результатам ОКТ диагностировано частичное купирование макулярного отёка с сохранением единичных интравитреальных кист. На периферии сетчатки в области очага ВПО сохранялась прежняя картина со сформированной хориоретинальной атрофией и остаточной тканью образования, на вершине которого визуализировалась сосудистая сеть.

В одном случае у пациентки с рассчитанной апикальной дозой 92 Гр ранних послеоперационных осложнений не возникло, однако при динамическом наблюдении через 3 месяца больная предъявляла жалобы на низкое зрение и появление плавающих помутнений в поле зрения.

При объективном обследовании было зафиксировано снижение остроты зрения с 0,8 до 0,6. При осмотре на себя обращало внимание наличие субкапсулярного помутнения хрусталика, а также выраженное помутнение СТ. На глазном дне в области очага отмечалась слабо выраженная активность с формированием зоны хориоретинальной атрофии на фоне остаточной ткани ВПО. При плановом осмотре через 6 месяцев жалобы были прежние, острота зрения снизилась до 0,5, при биомикроскопии фиксировалось усиление субкапсулярного

помутнения хрусталика и СТ, офтальмоскопически на глазном дне определялась зона атрофии с рубцовой тканью без сосудистой активности.

После лечения у пациентов данной группы было отмечено снижение уровня МКОЗ – $Me = 0,07 \pm 0,2$ (от 0 до 0,9) в сравнении с данными до вмешательства – $Me = 0,1 \pm 0,3$ (от 0,01 до 1) (Табл. 4.5). Однако в 16 случаях (53%) была отмечена стабилизация зрительных функций. В единственном случае острота зрения после проведения БТ снизилась до нуля в связи с отказом пациента от длительного динамического контроля и развившейся, на этом фоне, вторичной неоваскулярной некомпенсированной глаукомой после лечения, что было выявлено на очередном осмотре через несколько лет. Помимо вышеописанного случая у остальных пациентов уровень ВГД держался в пределах нормальных и компенсированных значений, при этом Me составила $18 \pm 4,7$ мм. рт. ст.

При динамическом наблюдении пациентов группы БТ в 25 случаях (83%) по данным В-сканирования было зафиксировано снижение высоты ВПО от исходных значений, в среднем, на 45%, после лечения Me высоты очага составила $2,03 \pm 0,84$ мм (Табл. 4.5)

Таблица 4.5

Динамика изменения остроты зрения и высоты очага у пациентов с вазопролиферативной опухолью после проведения брахитерапии.

	До лечения	Через 6 мес.	p*
Me остроты зрения	$0,1 \pm 0,3$	$0,07 \pm 0,2$	0,3
Me высоты очага, мм	$3,7 \pm 1,3$	$2,03 \pm 0,84$	<0,0001

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Уилкоксона

Однако на оценку эффективности лечения в меньшей степени влияла высота очага, в отличие от данных ФАГ, подтверждающих снижение активности ВПО за счёт запустевания сосудистой сети очага (Рис. 4.18). В 4 случаях (13%) после 3 месяцев наблюдения фиксировалось отсутствие сосудистой сети в зоне

очага. В 25 случаях (83%) через 6 месяцев после лечения наблюдалось полное запустевание сосудов, а у 5 пациентов (17%) при офтальмоскопии наблюдалась остаточная сосудистая активность, проявляющаяся на ФАГ частичным контрастированием сосудистой сети на поверхности очага.

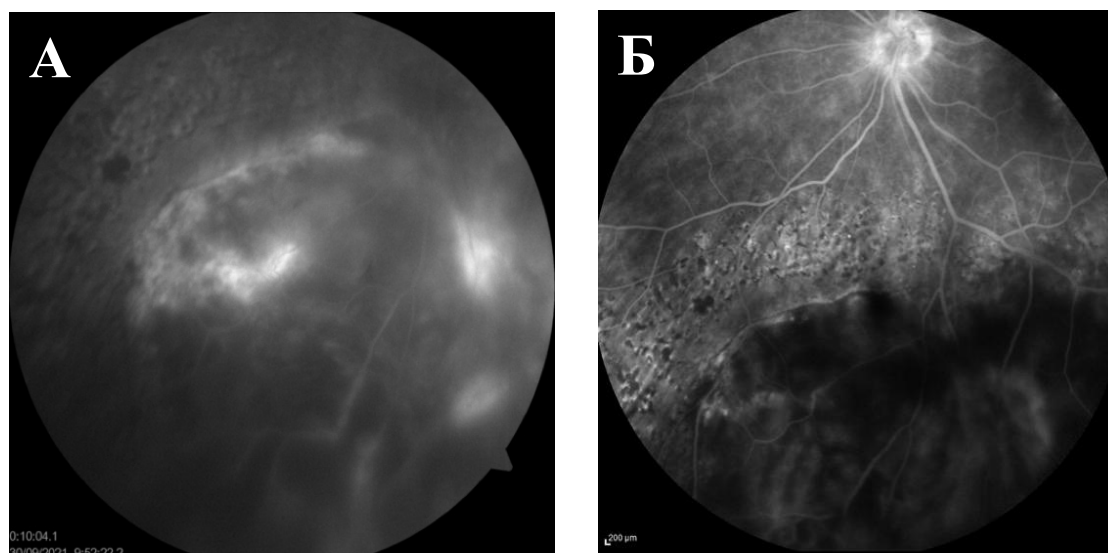


Рисунок 4.18. Клинический пример инволюции сосудистой активности очага вазопрлиферативной опухоли после брахитерапии пациентки Т., 43 года.

А – до лечения; Б – через 6 мес. после.

При статистической оценке данных толщины сетчатки у пациентов с ВПО в группе с применением БТ было выявлено отсутствие статистически достоверного изменения толщины сетчатки в макулярной зоне во всех полях, кроме V, соответствующего темпоральному квадранту ($p=0,05$), во все сроки наблюдения. При этом было определено статистически достоверное различие толщины сетчатки во всех полях по сравнению с парным глазом (Табл. 4.6).

Таблица 4.6

Динамика изменения толщины сетчатки в макулярной зоне у пациентов с вазопрлиферативной опухолью сетчатки после брахитерапии.

поле	До лечения, мкм	После лечения, мкм		p*	Парный глаз, мкм	p**
		3 мес.	6 мес.			
I	379±130	399±122	362±120	0,1	260±22	0,0001

II	417±86	408±90	396±89	0,4	324±31	0,0001
III	413±87	397±97	382±95	0,5	321±29	0,0002
IV	410±96	409±93	411±90	0,5	324±23	0,0001
V	425±93	408±93	407±93	0,05	315±25	0,0001

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Фридмана (до лечения и через 3 и 6 мес.)

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

Анализ площади ФАЗ по данным ОКТ-ангио до лечения и через 3 и 6 месяцев после него не выявил значимых различий ($p=0,2$), при этом с достаточной достоверностью были определены различия значений в сравнении с парным глазом ($p=0,04$), что расценивалось как необратимые стойкие изменения микроциркуляции в макулярной зоне. Результаты представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7

Динамика изменения площади фовеальной аваскулярной зоны у пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки после брахитерапии.

	До лечения, мм ²	После лечения, мм ²		p*	Парный глаз, мм ²	p**
		3 мес.	6 мес.			
ФАЗ	0,193±0,102	0,195±0,08	0,161±0,09	0,2	0,227±0,08	0,04

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Фридмана (до лечения и через 3 и 6 мес.)

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

Показатели функционального состояния макулярной области, а именно средняя чувствительность, достоверно не изменились ($p=0,2$) при сохранении выраженных различий с парным глазом (Рис. 4.19). Несмотря на стойкое снижение показателей светочувствительности и отсутствие их улучшения, при оценке стабильности фиксации в режимах P1 и P2 было выявлено значимое

положительное различие дооперационных и послеоперационных динамических показателей ($p=0,02$ и $p=0,002$ соответственно), что свидетельствует о стабилизации точки фиксации после лечения, но значительно различается со здоровым глазом ($p=0,002$, $p=0,01$). Результаты приведены в таблице 4.8.

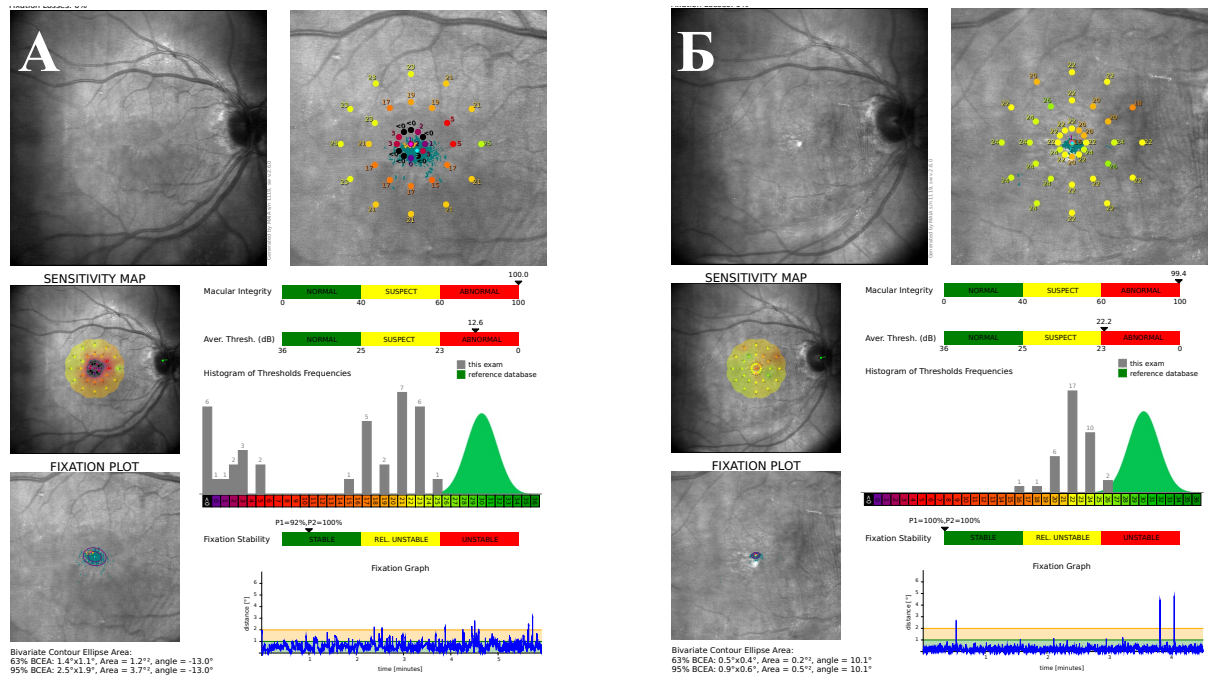


Рисунок 4.19. Клинический пример положительной динамики при исследовании средней светочувствительности макулярной области и точки фиксации у пациентки С., 63 года.

А – график микропериметрии до брахитерапии; Б – график микропериметрии через 6 месяцев брахитерапии.

Таблица 4.8

Динамика изменения функциональных показателей у пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки после брахитерапии.

	До лечения	После лечения		p*	Парный глаз	p**
		3 мес.	6 мес.			
Ср. чувст, дБ	21±5	22±5	22±6	0,2	28±1	0,0001

Стаб. фикс, %						
P1	75±17	78±15	80±14	0,02	90±6,6	0,002
P2	88±12	89±11	90±10	0,002	100±4	0,001

Примечание:

*- уровень значимости, рассчитанный по критерию Фридмана (до лечения и через 3 и 6 мес.)

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

Таким образом, в решении поставленной задачи были разработаны функционально-сберегающие методы лечения в виде микроинвазивной ЭР очагов ВПО и БТ периферических образований с Ru¹⁰⁶. Для осуществления предложенных способов был разработан оригинальный инструментарий: микроклипса с инжектором для клипирования сосудов при эндовитреальном вмешательстве и устройства для локализации центра очага ВПО и для корректной фиксации ОА при проведении БТ. Помимо этого, для лечения образований малых размеров методом БТ с Ru¹⁰⁶ было разработано коллимирующее устройство, позволяющее проводить прецизионное лечение с минимизацией воздействия на здоровые ткани.

Анализ результатов лечения пациентов ВПО, включенный в четвертую задачу настоящего исследования, наглядно продемонстрировал эффективность применения ЭР и БТ. В группе пациентов с выраженными вторичными витреоретинальными изменениями после проведения ЭР было выявлено увеличение зрительных функций в 88% случаев, ангиографические и функциональные показатели также продемонстрировали положительную динамику: изменение площади ФАЗ не имело статистически значимых различий по медиане через 6 месяцев после лечения в сравнении с парным глазом ($p=0,2$), отмечалось достоверное улучшение показателей светочувствительности до лечения и через 6 месяцев после него ($p=0,00001$), В группе пациентов, которым в качестве лечения проводилась БТ, в 83% случаях было отмечено снижение высоты образования, в среднем, на 45% что свидетельствует об инволюции ВПО после проведения лечения. При этом по данным ФАГ через 6 месяцев после лечения в

83% случаях наблюдалось полное запустевание сосудистой сети в области очага ВПО и его фиброзирование. После лечения в 53% случаях отмечалась стабилизация зрительных функций, несмотря на общую отрицательную тенденцию изменения остроты зрения после БТ ($Me = 0,07 \pm 0,2$ после лечения, в сравнении с данными до вмешательства $0,1 \pm 0,3$). Несмотря на стойкое снижение показателей светочувствительности и отсутствие их улучшения, при оценке стабильности точки фиксации взора в двух режимах было определено значимое положительное различие динамических показателей до лечения и после него ($p=0,02$, $p=0,002$).

Полученные данные позволили оценить эффективность каждого метода в отдельности и стали основой для дальнейшего сравнительного анализа ЭР и БТ при лечении пациентов с ВПО.

ГЛАВА V. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ОПУХОЛЬЮ СЕТЧАТКИ

Целью данной главы явилась разработка алгоритма выбора тактики ведения пациентов с ВПО, для достижения которой была поставлена задача провести сравнительный анализ результатов функционально сберегающего лечения пациентов с ВПО, а также проанализировать результаты динамического наблюдения пациентов с данной патологией.

5.1. Оценка динамического наблюдения пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки

В группу с тактикой ведения в виде активного динамического наблюдения вошли 32 пациента (36 глаз), среди которых было 8 мужчин (25%) и 24 женщины (75%), возраст пациентов колебался от 5 до 84 лет ($Me = 45 \pm 19,8$ года). Медиана срока наблюдения составила $16 \pm 22,5$ месяцев (3,5– 92 мес). У 7 пациентов, включённых в эту группу, было зафиксировано билатеральное поражение, при этом у 3 пациентов парные глаза были пролечены различными методами и вошли в соответствующие группы, данные о которых представлены в последующих разделах настоящей главы. За время исследования из группы динамического наблюдения были исключены 8 пациентов (9 глаз) в связи с отказом от дальнейшего наблюдения и возможного лечения в условиях ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Исходная острота зрения при обращении пациентов в клинику была в диапазоне 0,01–1,2 ($Me = 0,55 \pm 0,36$), уровень ВГД у всех пациентов был в пределах возрастной нормы ($Me = 15 \pm 2,5$ мм. рт. ст.). Минимальная величина проминенции очага ВПО в данной группе была 0,29 мм, максимальная – 4,7 мм, а медиана составила $2,1 \pm 0,81$ мм. По протяжённости очаги варьировались от 0,78 до 9,5 мм ($Me = 5,24 \pm 2,06$ мм). В 21 случае (66%) по данным В-сканирования была диагностирована отслойка сетчатки различной степени выраженности, её минимальная высота составила 0,1 мм, максимальная – 3,08 мм ($Me = 0,77 \pm 0,64$ мм). Случай высокой отслойки сетчатки в данной группе был единственный.

Пациентке было рекомендовано хирургическое эндовитреальное лечение, однако она категорически отказалась от предложенной операции и настояла только на динамическом наблюдении. В остальных случаях отслойка сетчатки была щелевидной и ограниченной, не распространявшейся за пределы образования.

При первичном осмотре пациентов данной группы в 15 случаях (47%) было выявлено помутнение хрусталика разной степени выраженности (I-II степень плотности ядра по Buratto L.). По данным ОКТ в 17 случаях (53%) был выявлен эпиретинальный фиброз макулярной зоны начальной стадии, а в 11 случаях (34%) определялся макулярный микрокистозный отёк. Стоит отметить, что изменения витреомакулярного интерфейса, зафиксированные при диагностике не беспокоили пациентов. При обращении они не предъявляли специфических жалоб на искажения или выпадение поля зрения в центральной зоне, свойственных выраженным эпиретинальным фиброзам и кистозным отёкам.

В течение всего срока наблюдения в этой группе не было отмечено существенной динамики изменения остроты зрения, что было подтверждено данными статистического анализа и отсутствием достоверного снижения зрительных функций. Однако показатели высоты очага с течением времени достоверно изменялись по сравнению с первичными данными при обращении. (Табл. 5.1)

Несмотря на статистически достоверное увеличение высоты очага ВПО при динамическом наблюдении, данные изменения не влияли на уровень МКОЗ. Также не было выявлено существенных изменений сосудистой активности очага, фиксируемой при ФАГ, что свидетельствует о медленной прогрессии заболевания. Во время данного исследования ни в одном случае не проводилось хирургическое лечение пациентам из группы динамического наблюдения. Следует отметить, что стойкое отсутствие изменений со стороны очага в динамике должно расцениваться, как стабилизация процесса, который не предполагает активных лечебных действий без объективных изменений со стороны МКОЗ.

Динамика изменения остроты зрения и высоты образования в группе наблюдения пациентов с вазопрлиферативной опухолью сетчатки.

	Первичное исследование	Последнее исследование	p*
Ме остроты зрения	0,5±0,37	0,6±0,37	0,6
Ме высоты очага, мм	2,1±0,81	2,3±0,79	0,005

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию Уилкоксона

5.2. Сравнительный анализ результатов применения эндорезекции и брахитерапии в лечении пациентов с вазопрлиферативной опухолью сетчатки

Обычно выбор метода лечения производится с учётом особенностей клинического течения ВПО и развития вторичных изменений, однако в настоящем исследовании стало возможным провести сравнение результатов двух методов лечения на основании стандартизированных показателей.

Для проведения сравнительного анализа результатов применения ЭР и БТ при лечении пациентов с ВПО была проведена стандартизация групп (приведение к статической однородности). Были приняты во внимание следующие показатели: возраст пациентов, острота зрения на момент проведения лечения, высота и протяжённость опухолевого очага, наличие отслойки сетчатки и её высота, присутствие макулярного отёка, а также показатели площади ФАЗ, стабильности точки фиксации взора (P1 и P2) и толщины сетчатки в пяти полях ETDRS по данным ОКТ.

В результате проведённой стандартизации были сформированы две однородные группы пациентов с равным количеством исследуемых глаз: группа ЭР (n=30) и группа БТ (n=30). Основные показатели в стандартизированных группах сравнения представлены в таблице 5.2.

Основные показатели в стандартизированных группах сравнения –
эндовитреальной резекции (ЭР) и брахитерапии (БТ).

Критерий	ЭР (n=30)	БТ (n=30)	p
Медиана возраста пациентов на момент лечения, лет (диапазон)	54 (5-82)	49 (2-75)	0,4*
Медиана остроты зрения (диапазон)	0,3 (0,01-0,9)	0,1 (0,01-1)	0,3*
Медиана высоты опухоли, мм (диапазон)	2,2 (1,2-6,7)	2,9 (1,1-6,8)	0,08*
Медиана протяжённости опухоли, мм (диапазон)	6,5 (1-15)	7,4 (4-12,1)	0,1*
ОС (наличие/отсутствие)	26/4	20/10	0,2**
Медиана высоты ОС, мм (диапазон)	0,9 (0,3-5)	1,5 (0,6-3,5)	0,1*
МО (наличие/отсутствие)	22/8	18/12	0,6**
Медиана площади ФАЗ, мм ² (диапазон)	0,15 (0,06-0,3)	0,19 (0,05-0,36)	0,4*
Медиана P1, % (диапазон)	97,5 (82-100)	90 (77-100)	0,1*
Медиана P2, % (диапазон)	100 (96-100)	97 (89-100)	0,3*
Медиана ТС-I, мкм (диапазон)	437 (179-691)	379 (143-680)	0,4*
Медиана ТС -II, мкм (диапазон)	407 (239-622)	413 (273-678)	0,5*
Медиана ТС -III, мкм (диапазон)	399 (214-736)	410 (241-689)	0,8*
Медиана ТС -IV, мкм (диапазон)	434 (258-893)	425 (255-690)	0,5*
Медиана ТС -V, мкм (диапазон)	416 (248-726)	417 (283-691)	0,7*
Медиана срока наблюдения, мес. (диапазон)	10,3 (3 – 56)	19,7 (6 - 50)	0,07*

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

В результате выполненного сравнительного анализа было выявлено, что в группе ЭР зрительные функции после проведённого лечения были достоверно

выше ($Me = 0,3$) в сравнении с группой пациентов, пролеченных методом БТ ($Me = 0,1$).

Кроме того, в группе ЭР через 6 месяцев после проведенного лечения достоверно определялось улучшение показателей площади ФАЗ ($Me = 0,21 \text{ мм}^2$) и стабильности фиксации P1, P2 ($Me = 96\%$, 100%) в сравнении с группой БТ, где площадь ФАЗ ($Me = 0,16 \text{ мм}^2$) и стабильность фиксации P1, P2 ($Me = 80\%$, 90%) были ниже. Анализ показателей средней световой чувствительности и толщины сетчатки в пяти полях по данным ОКТ достоверных различий в группах сравнения не выявил. Подробно показатели сравнительного анализа представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Результаты сравнительного анализа в группах
эндовитреальной резекции (ЭР) и брахитерапии (БТ).

Критерий	ЭР (n=30)	БТ (n=30)	p*
Медиана остроты зрения (диапазон)	0,3 (0,02-1,0)	0,1 (0-0,9)	0,04
Медиана площади ФАЗ, мм^2 (диапазон) через 3 мес.	0,19 (0,11-0,37)	0,19 (0,03-0,35)	0,4
через 6 мес.	0,21 (0,11-0,71)	0,16 (0,03-0,35)	0,03
Медиана P1, % (диапазон) через 3 мес.	89,5 (52-100)	77,5 (52-100)	0,06
через 6 мес.	96 (60-100)	80 (54-100)	0,01
Медиана P2, % (диапазон) через 3 мес.	99,5 (76-100)	88,5 (67-100)	0,008
через 6 мес.	100 (82-100)	90 (72-100)	0,004
Медиана ср. светочувствительность, дБ (диапазон) через 3 мес.	21 (11,8-26,8)	21,8 (10,2-27,9)	0,6
через 6 мес.	24,6 (14,2-27,5)	21,6 (10,4-30,2)	0,3
Медиана ТС-I, мкм (диапазон) через 3 мес.	368 (175-709)	398,5 (228-678)	0,9

через 6 мес.	319 (181-651)	362 (221-665)	0,2
Медиана ТС-II, мкм (диапазон) через 3 мес.	377 (222-606)	397 (192-680)	0,8
через 6 мес.	360 (220-598)	381,5 (202-678)	0,4
Медиана ТС-III, мкм (диапазон) через 3 мес.	366 (224-727)	408,5 (293-687)	0,8
через 6 мес.	345 (231-721)	411 (299-685)	0,2
Медиана ТС-IV, мкм (диапазон) через 3 мес.	395 (278-886)	408 (303-692)	0,9
через 6 мес.	378 (231-760)	407 (317-689)	0,5
Медиана ТС-V, мкм (диапазон) через 3 мес.	381 (236-719)	408 (274-689)	0,5
через 6 мес.	378 (231-619)	396 (276-681)	0,2

Примечание:

*уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

5.3.Разработка алгоритма тактики ведения пациентов с вазопрлиферативной опухолью сетчатки

Как указывалось ранее, до настоящего времени не были чётко определены критерии, при соблюдении которых выбиралась та или иная тактика лечения ВПО. Основной задачей данного исследования стала разработка алгоритма выбора тактики ведения пациентов с ВПО, на основании изученных признаков и критериев. Для этого был проведён ROC-анализ данных обследования пациентов, по результатам которого была определена величина остроты зрения для ориентации в выборе тактики ведения пациентов – наблюдение или активного лечение. Было выявлено, что острота зрения $\leq 0,4$ является показанием для хирургического лечения (площадь под кривой 0,717, чувствительность 83,3%, специфичность 55,1%, $p \leq 0,001$). Также дополнительно при помощи ROC-анализа была определена высота образования, при которой проводилось хирургическое лечение, соответствующий критерий – $\geq 3,3$ мм (площадь под кривой 0,647,

чувствительность 37,04%, специфичность 89,8%, $p \leq 0,007$) (Рис. 5.1). Однако, на данный показатель при разработке алгоритма выбора тактики ведения пациентов с ВПО не ориентировались.

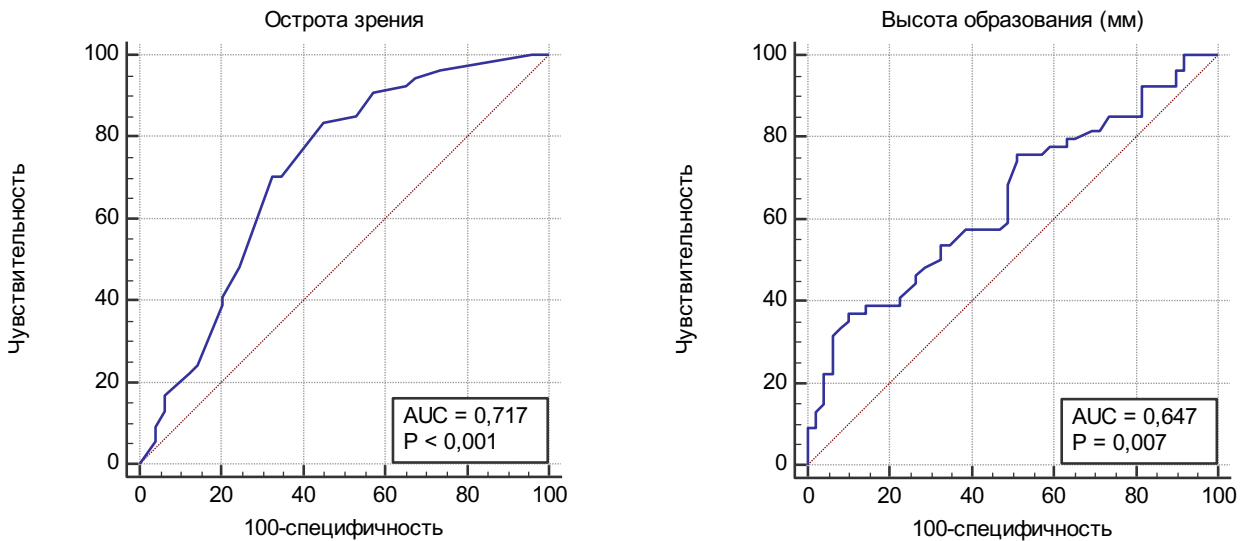
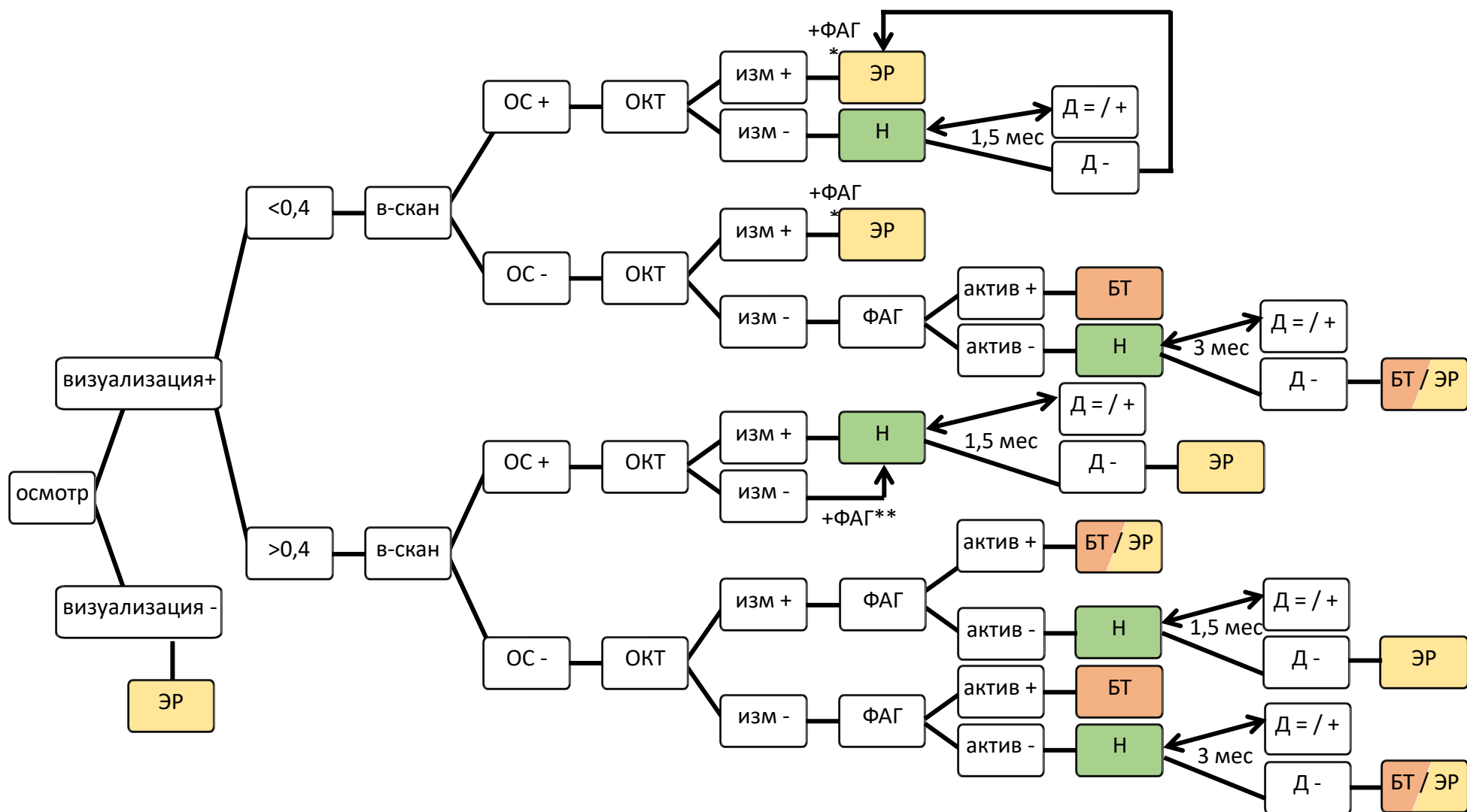


Рисунок 5.1. ROC-кривые остроты зрения и высоты очага ВПО для планирования лечения.

Помимо представленных данных при разработке алгоритма выбора тактики ведения пациентов с ВПО учитывались результаты диагностических исследований, среди которых наибольшая клиническая значимость была выявлена у УЗ-исследования, ОКТ и ФАГ.

Согласно разработанному алгоритму (Рис. 5.2), при офтальмологическом обследовании пациента и осмотре первым значимым критерием является сохранная или отсутствующая визуализация деталей глазного дна. При наличии внутриглазного образования и существенно сниженной или отсутствующей визуализации деталей глазного дна, а значит невозможности контроля очага ВПО, рекомендуется проведение ЭР с лечебно-диагностической целью.



актив – активность; визуализация – визуализация глазного дна; изм – изменения макулярной зоны (фиброз и/или отёк); Д – динамика; ОС – отслойка сетчатки; БТ – брахитерапия; Н – наблюдение; ЭР – эндовитреальная резекция; ФАГ* - для оценки объёма резекции образования; ФАГ** - для оценки динамики

Рисунок 5.2. Схема алгоритма определения тактики ведения пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки на основании диагностических критериев.

При сохранённой или несущественно сниженной визуализации деталей глазного дна критерием разделения схемы на две ветви явилась острота зрения, проанализированная при помощи ROC-анализа. На втором этапе учитываются качественные данные В-сканирования, а именно отсутствие и наличие отслойки сетчатки. В то же время, высота и протяжённость проминенции не играют ключевую роль в условиях данного алгоритма.

Следующим этапом диагностики является ОКТ с оценкой состояния центральной зоны сетчатки, при этом учитываются качественные данные о наличии или отсутствии вторичных изменений витреомакулярного интерфейса (эпиретинальный фиброз/макулярный отёк). На данном этапе при остроте зрения $<0,4$ и наличии вторичных изменений по данным В-сканирования (отслойка сетчатки) и ОКТ (фиброз и/или отёк) рекомендуется проведение ЭР образования, с предварительной оценкой объёма предстоящей резекции ВПО по данным ФАГ (Рис. 5.2).

В подобном случае, но при отсутствии изменений макулярной зоны и/или непрогрессирующей локальной отслойкой сетчатки пациенты направляются на динамическое наблюдение с контролем через 1,5 месяца для своевременной фиксации изменения состояния. При прогрессировании ВПО и/или вторичных изменений по истечении данного срока, то есть отрицательной динамике, рекомендуется проведение ЭР с учётом данных ФАГ для определения объёма удаления очага. При стабильном состоянии или улучшении пациент остаётся под динамическим наблюдением с регулярным контролем до возможного прогрессирования процесса. При отсутствии вторичных осложнений в виде отслойки сетчатки, макулярных изменений и низкой или незафиксированной активности очага ВПО по данным ФАГ, также избирается тактика активного наблюдения с контролем показателей через 3 месяца. Обнаруженная активность очага ВПО в виде увеличения сосудистой сети образования в описанной клинической ситуации обуславливает выбор БТ в качестве лечения пациента.

В случае, когда острота зрения пациента превышает пороговые значения $0,4$, отслойка сетчатки отсутствует, либо ограничивается локальным

распространением по данным В-сканирования, отсутствуют или слабо выражены макулярные изменения, данные ФАГ показывают низкую активность процесса (слабую васкуляризацию образования) – рекомендовано динамическое наблюдение с контрольной оценкой состояния глаза с трёхмесячным промежутком. При изменениях со стороны очага или появлении осложнений принимается решение о выборе дальнейшей тактики. Зафиксированное при проведении ФАГ увеличение сосудистой активности очага, является критерием применения БТ в качестве лечения такого пациента. Однако, в случае наличия изменений в центральной зоне сетчатки (по данным ОКТ) альтернативным вариантом лечения выступает ЭР. Следует отметить, что при динамическом наблюдении для определения дальнейшей тактики ведения оцениваются не только объективные результаты исследований, но также жалобы и субъективное восприятие пациента. Так, наличие фиброзных и/или отечных изменений в макулярной области при отсутствии специфических жалоб пациента будут требовать динамического наблюдения с более коротким сроком контрольных исследований (1,5 мес.) для своевременной фиксации изменений состояния и коррекции тактики ведения пациента – проведении, преимущественно, ЭР при усугублении макулярных изменений и появлении специфических жалоб.

Таким образом, по результатам решения пятой задачи исследования при сравнительном анализе стандартизированных групп с применением ЭР и БТ у пациентов с ВПО было показано, что при равных условиях зрительные функции после проведённой ЭР были достоверно выше в сравнении с результатами пациентов после БТ. Ангиографические и функциональные результаты после ЭР также положительно отличались, что подтверждалось улучшением показателей площади ФАЗ ($Me = 0,21 \text{ мм}^2$) и стабильности точки фиксации взора в режимах P1, P2 ($Me = 96\%, 100\%$) в сравнении с группой БТ, где площадь ФАЗ ($Me = 0,16 \text{ мм}^2$) и стабильность фиксации в режимах P1, P2 ($Me = 80\%, 90\%$) были ниже. При этом анализ анатомических результатов лечения в виде толщины сетчатки в различных участках не выявил существенных различий у пациентов данных групп.

Разработанный в ходе настоящего исследования алгоритм выбора тактики ведения пациентов с вазопротиферативной опухолью сетчатки на основании диагностических данных, результатов динамического наблюдения, а также функционально сберегающего лечения, позволяет определить оптимальный сценарий ведения пациента в каждом отдельном случае для достижения максимальных функциональных и анатомических результатов. Предложенная схема основана на качественных и количественных результатах исследований, доказавших свою клиническую значимость в диагностике ВПО, что позволяет использовать предложенный алгоритм без применения дополнительных методов, не включённых в настоящую работу.

Сформулированная задача данной главы отражала основную цель исследования, а именно создание алгоритма для выбора оптимальной тактики ведения пациентов с вазопротиферативной опухолью сетчатки. Проведённый сравнительный анализ функционально-сберегающего лечения продемонстрировал положительные результаты у пациентов после эндовитреального вмешательства в сравнении с послеоперационными показателями пациентов после проведения БТ. Однако, учитывая разнообразие клинических проявлений и течения ВПО, следует отметить необходимость проведения описанных дополнительных исследований, на основании которых по предложенному алгоритму возможно персонализировано определять оптимальную тактику ведения пациентов с учётом особенностей течения заболевания в каждом отдельном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вазопрлиферативная опухоль считается редким приобретенным доброкачественным поражением сетчатки. Несмотря на первые описания, датированные 1982 годом [20], в настоящее время нет чёткого представления о природе подобных образований. Долгое время ВПО не характеризовались единым термином, что вносило дополнительные сложности при их описании, а выделение в отдельную группу сосудистых образований произошло сравнительно недавно [82; 94; 95; 125; 131]. Данные об эпидемиологии ВПО отсутствуют на данный момент, во многом это объясняется крайне редкой встречаемостью и сложностью сбора статистических данных. Разнообразная клиническая картина, без систематизированных признаков является причиной частых ошибок в диагностике, постановке диагноза и выборе оптимальной тактики лечения. В связи с недостаточно изученными особенностями течения ВПО нет чётких рекомендаций по методу лечения, а имеющиеся данные основаны на исследованиях единичных случаев, отсутствует унифицированный алгоритм, позволяющий определять метод лечения при различных вариантах течения заболевания.

Совокупность нерешенных вопросов относительно тактики ведения пациентов с ВПО стала основой для исследования, целью которого явилась разработка алгоритма выбора функционально-сберегающего лечения пациентов с ВПО на основе клинико-диагностических характеристик и особенностей данного заболевания.

Материалом для исследования послужили данные 115 пациентов (124 глаза) с установленным диагнозом ВПО, обратившиеся и пролеченные в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. По данным литературных источников, манифестация заболевания происходит в любом возрасте, в среднем, в четвёртой декаде жизни, однако имеются данные о случаях выявления в более раннем возрасте, в том числе у детей [120; 126]. Возраст пациентов, включённых в исследование, составил от 2 до 86 лет ($Me = 46 \pm 19,5$ лет), что соответствует мировым исследованиям. Наибольшей по численности была представлена группа II периода зрелого возраста – 53 пациентов (46%), в которую

входят представители четвёртой декады жизни (36-60 лет). Распределение по полу было неравномерным, мужчин было 38 (33%), женщин – 77 (67%), количество женщин в настоящем исследовании превышает средние данные литературных источников, указывающих долю женского пола среди больных в 56% [120].

До настоящего времени не опубликовано эпидемиологических данных о распространённости ВПО. В настоящей работе были проанализированы данные пациентов, обращавшихся в офтальмологическое лечебное учреждение в период 2008 - 2021 годы. Исследуя статистику заболеваемости редкими патологиями, данный показатель был определён по обращаемости пациентов за специализированной помощью и составил 0,08 на 100 тыс. человек, что подтверждает орфанность данного заболевания. При этом дополнительно была определена доля ВПО в структуре заболеваемости внутриглазными образованиями различного генеза, она составила менее 2%.

Анамнестические данные пациентов, проанализированные в ходе исследования, продемонстрировали широкое разнообразие предъявляемых жалоб. В большинстве случаев регистрировались жалобы: на снижение остроты зрения (74%), на наличие «пелены» перед взором (36%), «вспышек» (27%) и метаморфозий (25%), на фиксированное «пятно» в центральном поле зрения (10%). Отсутствие жалоб было у 6% пациентов, когда ВПО являлось случайной находкой. Длительность жалоб варьировала от нескольких недель до десяти лет, в Ме составляла $20 \pm 32,4$ месяцев. Результаты анализа жалоб сопоставимы с данными литературных источников [39].

Клиническая картина ВПО во многом зависит от степени активности процесса, а именно давности развития заболевания, объёма поражения и наличия вторичных изменений. В настоящем исследовании были выявлены наиболее характерные и типичные для данного образования клинические признаки. К одному из них относится наиболее частая локализация узлов на глазном дне, а именно периферическое расположение в ниже-наружном квадранте – в 49%, что согласуется с данными литературных источников (42%) [125]. Офтальмоскопическая картина, систематизированная по результатам работы,

дополняет имеющиеся сведения о ВПО, как об округлых новообразованиях очагового характера с разнокалиберными сосудами на поверхности узла, окружённых отложениями субретинальных твердых эксудатов [44; 97].

Среди вторичных изменений, обнаруженных у пациентов в ходе исследования, наиболее часто отмечались: отслойка сетчатки (68%), эпилетинальный фиброз (42%), макулярный отёк (41%). Полученные результаты превышали ранее известные из литературных источников значения: отслойка сетчатки (40-60%), эпилетинальный фиброз (10-20%), кистозный макулярный отёк (15-30%) [59; 80; 85; 88; 89; 123; 125; 127].

Помимо стандартных офтальмологических методов диагностики клиническую значимость показала ФАГ, позволившая определить сосудистую активность образований. Полученные данные анализировались в динамике после БТ для оценки регрессии образования. Также ФАГ позволила более достоверно определить объём резекции при планировании ЭР. Оценка состояния витреомакулярного интерфейса при ОКТ-диагностике также имела клиническую значимость у данных пациентов при динамическом наблюдении и после лечения. При этом учитывались данные в различных режимах, включая ОКТ-ангио, в отличие от других исследований, где подобные показатели не изучались [36; 66; 103].

Лечение ВПО скупо освещено в литературе и основано на попытках стабилизировать процесс вазопротиферации, либо направлено на деструкцию образования различными типами воздействий. В данном исследовании были разработаны методы ЭР и БТ для лечения ВПО. В частности, был разработан способ лечения доброкачественных ретинальных внутриглазных образований (патент РФ №2716484 от 11.03.2020) путем предварительной перевязки ретинальных сосудов, данная манипуляция существенно снижает риск развития интраоперационного кровотечения из сосудов среднего и крупного калибра при эндорезекции образования. В качестве альтернативного варианта мануальной перевязки сосудов была предложена экспериментальная модель микроклипсы для лигирования сосудов сетчатки (патент РФ № 2727878 от 24.07.2020),

имплантируемая через микроинжектор (патент РФ № 199910 от 25.09.2020) – в данной работе не использовались. С учётом патофизиологических процессов вазопрлиферации была разработана схема предоперационной подготовки пациентов, включающая пероральное и парентеральное применение глюкокортикостероидного препарата для снижения воспалительной реакции глаза после обширной хирургической травмы.

При разработке метода БТ для лечения ВПО был предложен способ определения положения ОА при БТ новообразований глазного дна (патент РФ № 2734137 от 13.10.2020г.), для осуществления которого было создано устройство в виде диафаноскопа (патент РФ № 2750968 от 07.07.2021г.). Предложенный способ позволил интраоперационно определять проекцию центра очага на склере и размещать соответствующий ОА таким образом, чтобы зона облучения максимально соответствовала местоположению ВПО. Для БТ периферических образований была разработана, отличающаяся от стандартного, модель ОА со смещённой радиоактивной матрицей (патент на полезную модель РФ № 205697 от 29.07.2021г.). Учитывая наличие образований малого размера для осуществления прецизионной БТ, было разработано коллимирующее устройство (патент РФ № 2754519 от 02.09.2021г.), позволяющее осуществлять максимально возможное сокращение площади облучения здоровых тканей при БТ внутриглазного образования.

При оценке результатов ЭР лечения была выявлена положительная динамика изменения зрительных функций: Ме до лечения составила $0,3 \pm 0,21$, после лечения – $0,4 \pm 0,3$. Увеличения зрительных функций удалось добиться в 28 случаях (88%), в 3 (10%) величина осталась на дооперационном уровне. Полученные данные подтверждают, а в процентном соотношении превышают, значения опубликованных результатов применения трансквитреального удаления ВПО [52; 142; 144]. Изменение уровня ВГД в сравнении с дооперационными показателями не выявлено, значения располагались в пределах нормы (Ме = $15 \pm 3,7$ мм. рт. ст.). Оценка толщины сетчатки после лечения в настоящей работе показала статистически значимое её уменьшение в послеоперационном периоде по

сравнению с дооперационными показателями. К тому же было статистически подтверждено отсутствие различий между послеоперационными данными через 6 месяцев и показателями здорового глаза ($p=0,3$). Состояние микрососудистого русла в фовеолярной зоне улучшилось, о чем свидетельствует положительное изменение площади ФАЗ после лечения, не имевшей статистически значимых различий по медиане через 6 месяцев после лечения в сравнении с парным глазом ($p=0,2$). Функциональное восстановление после ЭР ВПО также демонстрировало положительную динамику: увеличение средней светочувствительности макулярной области ($p=0,00001$), стабилизацию фиксации в режимах P1 и P2 и отсутствие различий со здоровым глазом ($p=0,4$; $p=0,6$).

После лечения БТ у пациентов было отмечено снижение уровня МКОЗ – Me - $0,07 \pm 0,2$ в сравнении с данными до вмешательства Me - $0,1 \pm 0,3$. Несмотря на это, в 53% случаев острота зрения осталась стабильной, по большей части у пациентов с исходными высокими зрительными функциями, что согласуется с данными подобных исследований, приведёнными в литературе, где сохранение зрения отмечалось в 57-73% [14; 15; 28; 39]. Эффективность применения БТ оценивалась при помощи ФАГ, показавшей облитерацию сосудистой сети 83% случаев, что превосходит ранее опубликованные результаты зарубежных исследований, которые фиксировали «инактивацию» опухоли в 65%-80% случаев [14; 15; 28; 39]. По данным В-сканирования в 83% случаев было зафиксировано уменьшение высоты ВПО, что согласуется с литературными данными - 80-97% регрессии [14; 39; 125; 127]. В среднем, снижение ВПО составило 45% от исходных значений, после лечения Me высоты очага - $2,03 \pm 0,84$ мм.

Для БТ ВПО были определены дозы облучения таким образом, что Me апикальной поглощённой дозы излучения составила $108 \pm 16,8$ Гр, а Me дозы облучения на склере - $436 \pm 164,4$ Гр. Показатели очаговой поглощённой дозы в настоящем исследовании оказались сопоставимы с опубликованными в литературе: в среднем 90-108 Гр на вершину и 320-416 Гр на склере [14; 15; 28].

Анализ полученных результатов после проведения БТ выявил отсутствие положительной тенденции изменения толщины сетчатки, в сравнении с исходными

данными во всех полях макулярной зоны ($p=0,1-0,5$). При этом было определено статистически достоверное различие толщины сетчатки во всех полях по сравнению с парным глазом ($p=0,0001$). Оценка динамики изменения площади ФАЗ также не показала значимых различий в результатах до и после лечения ($p=0,2$). При этом с достаточной достоверностью были определены различия в сравнении показателей через 6 месяцев после лечения с показателями парного глаза ($p=0,04$). Полученные результаты можно связать со стойкими анатомическими изменениями сетчатки, а также с необратимым нарушением микрососудистого русла центральной зоны.

Функционально наблюдалось достоверное улучшение стабильности точки фиксации в режимах P1 и P2 в сравнении с дооперационными показателями ($p=0,02$ для P1 и $p=0,002$ для P2), что свидетельствует об улучшении фиксации после лечения, однако значительно различается, не доходя до уровня здорового глаза ($p=0,002$, $p=0,01$). Напротив, показатель светочувствительности не продемонстрировал положительной динамики и достоверно не отличался от значений до вмешательства ($p=0,2$).

Помимо оценки результатов лечения двумя методами в настоящем исследовании был проведён сравнительный анализ результатов ЭР и БТ в стандартизированных группах пациентов. При статистической обработке было выявлено, что в группе пациентов с ЭР зрительные функции после проведённого лечения были выше ($Me = 0,3$) в сравнении с группой пациентов, пролеченных методом БТ ($Me = 0,1$). Кроме того, в группе ЭР после проведённого лечения достоверно определялось улучшение показателей площади ФАЗ ($Me = 0,21 \text{ мм}^2$) и стабильности точки фиксации в режимах P1 и P2 ($Me = 96\%, 100\%$) в сравнении с группой БТ, где площадь ФАЗ ($Me = 0,16 \text{ мм}^2$) и стабильность фиксации в двух режимах ($Me = 80\%, 90\%$) оказались ниже, чем в группе ЭР. Анализ показателей средней световой чувствительности и толщины сетчатки центральной зоны в пяти полях, по данным ОКТ, не выявил различий в группах сравнения.

Полученный после энуклеации, и при органосохраняющем лечении гистологический материал ВПО позволил описать подробную морфологическую

картину этих образований. Анализ образцов показал наличие фиброглиальных изменений сетчатки с элементами неангиогенеза, представленных клеточной и сосудистой пролиферацией. Среди выявленных признаков были выделены три стадии, соответствующие цитопатогенезу пролиферативной витреоретинопатии [8; 9]. Пусковым механизмом указанных изменений могла быть вторичная альтерация сетчатки под влиянием эндогенного воспалительного процесса в условиях вялотекущего увеита и экссудативной отслойки сетчатки (воспалительные модели ПВР), что не противоречит данным литературы [61]. Динамика процесса сопровождалась непрерывным усугублением морфологических изменений, что обусловлено порочным кругом цитопатогенеза ПВР, в котором активную роль играет пигментный эпителий сетчатки. Процессы миграции его клеток и их трансдифференцировки напрямую зависят от альтерационного фактора и степени выраженности воспаления, которые способствуют разрушению контактных связей ретинального пигментного эпителия с нейросенсорной частью сетчатки и запуску процесса смены фенотипических свойств. Эпиретинальный фиброз при вхождении в стадию склерозирования вызывает ещё большую первичную альтерацию (уже травматизацию) сетчатки [2], тем самым снова запуская механизм ПВР. Процесс сопровождается ишемией ткани сетчатки и застойными явлениями в оболочках. Учитывая концевой вариант строения собственных сосудов сетчатки и отсутствие коллатеральных связей, развивающаяся неоваскуляризация в ней является компенсаторным механизмом. Новообразованные сосуды формируют ангиоматозные узлы, в отдельных участках, удалённых от поверхности. Фиброзирование стромы образования способствует уплотнению стенок сосудов, в отличие от поверхностной сосудистой сети, что подтвердило ранее приведённые литературные данные [10; 72; 76; 77; 86; 128; 129; 140; 144]. Возникновение геморрагий с имбибицией тканей провоцировало усугубление ПВР с присоединением факторов агрессии воспалительного процесса вследствие разрушения форменных элементов крови, в частности тромбоцитов [8; 9; 16]. Для морфологического анализа были взяты образцы ВПО на различных стадиях развития процесса, что подтверждалось при гистологической оценке. Были

выявлены особенности, характерные как для начальных стадий формирования ВПО, так и для завершённого процесса с фиброзным перерождением сетчатки. Впервые в одном гистологическом образце были выявлены изменения, соответствующие последовательным стадиям вазопрлиферативного процесса развития ВПО с превалированием сосудистого компонента вначале и завершающегося фиброзированием ткани сетчатки при «созревании». Некоторые признаки, обнаруженные в морфологических образцах совпадали с ранее описанными в литературных источниках: организация кровоизлияний, отложение солей высших жирных кислот, миксоидное перерождение стромы, появление гиалинизированных сосудов и «сосудов-теней», липоидных макрофагов, редких гигантских клеток, выраженного фиброза наружных слоёв сетчатки и холестериновых отложений [59; 61; 62; 70; 71; 110; 125; 131; 144].

Собственные результаты исследований, а также данные мировой литературы [62; 64] позволили подтвердить отсутствие истинной опухолевой природы ВПО. При морфологическом анализе образцов ни в одном случае не было выявлено признаков опухолевого роста, характеризующегося бесконтрольным делением клеток с признаками клеточного атипизма или анаплазии [3; 18; 42; 47; 143]. Что касается тканевого атипизма, то к нему можно отнести изменения в сетчатке по типу глиоза, что не является истинным опухолевым процессом, а характеризует восстановление ткани с формированием фиброглиального рубца. Активную сосудистую пролиферацию аномальных по своему строению сосудов, обнаруженных в материале исследования, можно расценивать как единственный фактор, приближенный к опухолевой природе, однако изолированно вазопрлиферация может быть воспринята, как патологический реактивный процесс, компенсирующий явления ишемии в ткани сетчатки при ВПО. Результат морфологического анализа показал, что для постановки диагноза, определения характера образования и исключения опухолевого процесса достаточно изучения фрагментированного материала ВПО, полученного при эндорезекции, в связи с его информативностью и высокой диагностической ценностью при условиях микроинвазивного забора материала во время лечения.

Полученные в результате проведённого исследования данные послужили основой для формирования алгоритма выбора оптимальной тактики ведения пациентов, что явилось целью настоящей работы. На основании набора определённых диагностических критериев разработанная схема позволяет формировать персонализированный подход к лечению пациентов с вазопролиферативной опухолью сетчатки, что является неотъемлемой частью ведения больных с данной редкой патологией.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость ВПО по обращаемости составила 0,8 на 100 000 населения. Наиболее часто образование диагностировалось у пациентов из группы II периода зрелого возраста (46%), преимущественно у женщин (67%), как правило поражение было односторонним (90%). Наиболее частой жалобой явилось снижение остроты зрения у пациентов с ВПО (в 74% случаев), клинические особенности заболевания включали: наличие периферического округлого проминирующего образования розового или красноватого цвета, чаще выявляемого в нижне-наружном квадранте (49%) глазного дна, с мелко- или среднекалиберной сосудистой сетью на поверхности, окружённого твердыми субретинальными экссудативными отложениями.

2. Метод В-сканирования позволил определить размеры очагов ВПО, наличие и высоту вторичной отслойки сетчатки в 68% случаев, отсутствие хориоидальной экскавации и участия в процессе сосудистой оболочки; с помощью ОКТ выявлены изменения витреомакулярного интерфейса – наличие эпиретинального фиброза (42%) и макулярного отёка (41%), определены количественные данные толщины центральной зоны сетчатки; в режиме ОКТ-ангио определены изменения площади ФАЗ по сравнению с парным глазом, что описывает состояние микроциркуляторного русла в макулярной зоне при ВПО; ФАГ позволила выявить блокирование флюоресценции, гиперфлюоресценцию, массивный экстравазальный выход контраста в различные фазы исследования, что подтвердило клиническую значимость этого метода диагностики в оценке активности и объёма образования.

3. На основании гистологического исследования определена морфологическая картина ВПО, отличающаяся стадийностью процесса и заключающаяся в формировании узлов фиброваскулярной ткани с активным неоангиогенезом в сетчатке по принципу развития пролиферативной витреоретинопатии; гистологический материал энуклеации и блокэксцизии позволил описать морфологические особенности и выявить различные стадии развития процесса, на основании материала после эндорезекции доказана его информативность и наличие всех морфологических признаков ВПО.

4. Разработанные функционально-сберегающие методы лечения ВПО и оригинальный инструментарий: ЭР с предварительным лигированием или клипированием ретинальных сосудов с использованием микроклипсы, а также БТ с использованием устройства для корректной фиксации офтальмоаппликатора над ВПО и коллимирующее устройство для прецизионной БТ образований малых размеров показали свою эффективность; после ЭР отмечено увеличение остроты зрения в 88% случаев, наряду с положительной динамикой изменения площади ФАЗ и средней светочувствительности сетчатки, стабильности точки фиксации взора; после БТ в 53% случаях отмечена стабилизация зрительных функций с уменьшением высоты образования и запустеванием сосудистой сети очага в 83% случаев при улучшении стабильности фиксации.

5. Сравнительный анализ результатов лечения ВПО методами ЭР и БТ выявил достоверное улучшение зрительных функций, показателей площади ФАЗ и стабильности точки фиксации после ЭР, в сравнении с группой БТ. Разработан алгоритм тактики ведения пациентов с ВПО, в соответствии с которым: пациенты при условии стабильных высоких зрительных функций, отсутствии или слабо выраженных витреоретинальных изменений и слабой сосудистой активности образования находятся под активным динамическим наблюдением; при снижении зрения, наличии вторичных витреоретинальных изменений, а также при отрицательной динамике и усилении сосудистой активности по результатам УЗ-исследований, ОКТ и ФАГ пациентам проводится ЭР; при отсутствии или слабой выраженности вторичных витреоретинальных изменений и высокой сосудистой активности по результатам ФАГ выбор делается в пользу БТ вне зависимости от остроты зрения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичной диагностике ВПО рекомендуется проводить тщательный сбор анамнеза пациентов с учетом предъявляемых жалоб и их длительности для определения характера поражения и дифференциации с другими сосудистыми новообразованиями. В качестве дополнительных методов диагностики рекомендуется использование УЗ-методов, ОКТ для выявления характерных и вторичных изменений, включая: отслойку сетчатки, эпиретинальный фиброз и отек в макулярной зоне с изменениями ангиографических показателей, а также проведение ФАГ для определения сосудистой активности образования и его объема.

2. При предоперационной подготовке пациента и послеоперационном сопровождении после эндорезекции ВПО рекомендуется применять предложенную схему назначения препаратов глюкокортикостероидного ряда.

3. При проведении эндорезекции ВПО рекомендуется планировать объем удаления очага с учётом данных ФАГ, при этом материал эндорезекции должен подвергаться гистологическому исследованию и определению характера образования.

4. Для точной локализации очага ВПО на глазном дне при брахитерапии рекомендуется использовать разработанный способ определения проекции центра образования на склеру с помощью предложенного устройства. При проведении брахитерапии малых ВПО рекомендуется использовать предложенное коллимирующее устройство для снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани.

5. Для определения оптимальной тактики лечения ВПО рекомендуется использовать предложенный алгоритм, согласно которому при наличии выраженных вторичных витреоретинальных изменений показано эндовитреальное вмешательство с резекцией очага по оптимизированной методике. При отсутствии таких изменений и наличии высокой сосудистой активности по результатам ФАГ предпочтительнее проведение брахитерапии с Ru^{106} по разработанной методике. Выбор тактики активного наблюдения с регулярным контролем возможен при высоких зрительных функциях и отсутствии отрицательной динамики на протяжении 1,5-3 месяцев по результатам дополнительных методов диагностики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ – брахитерапия

ВПО – вазопрлиферативная опухоль

ДЗН – диск зрительного нерва

ЗГМ – задняя гиалоидная мембрана

ЗОСТ – задняя отслойка стекловидного тела

Ме – медиана

МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения

ОА – офтальмоаппликатор

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПВР – пролиферативная витреоретинопатия

РПЭ – пигментный эпителий сетчатки

СТ – стекловидное тело

ТС – толщина сетчатки

ТТТ – транспупиллярная термотерапия

УЗ – ультразвуковой

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона

ФДТ – фотодинамическая терапия

ЭР – эндовитреальная резекция

ЭРМ – эпиретинальная мембрана

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вит В. В. Опухолевая патология органа зрения. / В. В. Вит. – Одесса : Астропринт, 2009. – 230 с.
2. Горшков И. М. Клинико-морфологические особенности клеточного состава идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с различной остротой зрения / И. М. Горшков, С. В. Колесник, В. И. Шестопапов // Офтальмохирургия. – 2017. – Т. 2. – С. 6-11.
3. Ермоленко А. Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза / А. Е. Ермоленко // Математическая морфология: электронная математика и медико-биологический журнал. – 2012. – Т. 1. – № 2. – С. 24-34.
4. Кравченко И. З. Опыт лечения вазопротеративных опухолей методом транспупиллярной термотерапии (ТТТ) / И. З. Кравченко, Е. Л. Сорокин, А. Ю. Худяков // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2012. – 2012. – С. 113-115.
5. Кравченко И. З. Пятилетний опыт и эффективность лечения вазопротеративных опухолей сетчатки. / И. З. Кравченко, А. Ю. Худяков, Е. Л. Сорокин // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2017. – 2017. – С. 145-147.
6. Нероев В. В. Дифференциальная диагностика капиллярных гемангиом сетчатки и вазопротеративных опухолей / В. В. Нероев, Т. Н. Киселева, А. Ю. Новикова [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 39-47.
7. Сдобникова С. В. Комбинированная транссклеральная и транспупиллярная термотерапия при больших вазопротеративных опухолях сетчатки / С. В. Сдобникова, В. К. Сургуч, А. В. Большунов // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 1. – С. 85-90.
8. Хорошилова-Маслова И. П. Основные факторы этиопатогенеза протеративной витреоретинопатии / И. П. Хорошилова-Маслова // Юбилейная конференция: Офтальмология на рубеже веков: тез. докл. – Санкт-Петербург,

2001. – 282-283 с.

9. Хорошилова-Маслова И. П. Особенности патогенеза травматической пролиферативной витреоретинопатии. / И. П. Хорошилова-Маслова, Н. Л. Лепарская // 8-ой съезд офтальмологов России: тез. докл. – Москва, 2005. – 548-549 с.
10. Хорошилова-Маслова И. П. Роль тромбоцитарного фактора роста в патобиологии эпиретинальных мембран при пролиферативной витреоретинопатии (экспериментально-морфологическое исследование) / И. П. Хорошилова-Маслова, Н. Л. Лепарская // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – Т. 4. – С. 59-63.
11. Худяков А. Ю. Результаты комбинированного лечения поздних стадий первичных васкулопатий сетчатки / А. Ю. Худяков, И. З. Кравченко, Е. Л. Сорокин // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2012. – 2012. – С. 196.
12. Юнина М. А. Первые результаты фокальной лазеркоагуляции реактивной ретинальной астроцитарной опухоли / М. А. Юнина, Е. К. Педанова, Л. А. Крыль // Современные технологии в офтальмологии - 2015. – 2015. – Т. 3. – С. 194-195.
13. Яровой А. А. Различные подходы к лечению вазопрлиферативной опухоли и их результаты. / А. А. Яровой, Д. А. Магарамов, Н. А. Гаврилова // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2018. – 2018. – С. 145-147.
14. Abolfathzadeh N. Ru-106 plaque radiotherapy for vasoproliferative tumors of retina: a 15-year single-center experience / N. Abolfathzadeh, M. Naseripour, R. Jaber [et al.] // International Ophthalmology. – 2020. – Vol. 40. – № 8. – P. 2095-2102.
15. Anastassiou G. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for symptomatic vasoproliferative tumours of the retina / G. Anastassiou, N. Bornfeld, A. O. Schueler [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2006. – Vol. 90. – № 4. – P. 447–450.
16. Andrews A. Platelet-derived growth factor plays a key role in proliferative vitreoretinopathy / A. Andrews, E. Balciunaite, F. L. Leong // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 1999. – Vol. 40. – № 11. – P. 2683–2689.

17. Ayres B. Mushroom-Shaped Secondary Vasoproliferative Tumor / B. Ayres, M. E. Bretana, S. Dubovy [et al.] // *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging : The Official Journal of the International Society for Imaging in the Eye.* – 2012. – P. 43 Online.
18. Baba A. I. Comparative Oncology / A. I. Baba, C. Câtoi. – Bucharest : The Publishing House of the Romanian Academy, 2007.
19. Bahr C. C. Angioma-like mass in a patient with retrolental fibroplasia / C. C. Bahr, T. A. Rice, R. G. Michels // *American Journal of Ophthalmology.* – 1980. – Vol. 89. – № 5. – P. 647–650.
20. Baines P. S. Posterior non-vascularized proliferative extraretinopathy and peripheral nodular retinal telangiectasis / P. S. Baines, P. S. Hiscott, D. McLeod // *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom.* – 1982. – Vol. 102. – № 4. – P. 487–491.
21. Barbezetto I. A. Vasoproliferative Tumor of the Retina Treated With PDT / I. A. Barbezetto, R. T. Smith // *Retina.* – 2003. – Vol. 23. – № 4. – P. 565–567.
22. Bechrakis N. E. Biopsy in indeterminate intraocular tumors / N. E. Bechrakis, M. H. Foerster, N. Bornfeld // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109. – № 2. – P. 235-242.
23. Berger B. Massive retinal gliosis simulating choroidal melanoma / B. Berger, G. A. Peyman, C. Juarez [et al.] // *Canadian Journal of Ophthalmology.* – 1979. – Vol. 14. – № 4. – P. 285-290.
24. Blasi M. A. Photodynamic therapy for vasoproliferative retinal tumors / M. A. Blasi, A. Scupola, A. C. Tiberti [et al.] // *Retina.* – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 404-409.
25. Bloom P. A. Spontaneous development of retinal ischaemia and rubeosis in eyes with retinal racemose angioma / P. A. Bloom, A. Laidlaw, D. L. Easty // *British Journal of Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 77. – № 2. – P. 124-125.
26. Boixadera A. Prospective Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Photodynamic Therapy for Symptomatic Circumscribed Choroidal Hemangioma / A. Boixadera, J. G. Arumí, V. Martínez-Castillo [et al.] // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – № 1. – P. 100-105.
27. Bovino J. A. Fluorescein angiography in massive retinal gliosis / J. A. Bovino, D.

- F. Marcus, P. T. Nelsen // *American Journal of Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 103. – № 4. – P. 593.
28. Brockmann C. Predictors of treatment response of vasoproliferative retinal tumors to ruthenium-106 brachytherapy / C. Brockmann, M. Rehak, J. Heufelder [et al.] // *Retina*. – 2016. – Vol. 36. – № 12. – P. 2384-2390.
29. Bu S. C. Idiopathic epiretinal membrane / S. C. Bu, R. Kuijjer, X. R. Li // *Retina*. – 2014. – Vol. 34. – № 12. – P. 2317–2335.
30. Buratto L. Phacoemulsification: principles and Techniques. / L. Buratto, L. Werner, M. Zanini. [et al.] – Thorofare, NJ : Slack Incorporated, 1998. – 3-21 p.
31. Campochiaro P. A. Hemangiomalike masses of the retina / P. A. Campochiaro, B. P. Conway // *Archives of Ophthalmology*. – 1988. – Vol. 106. – № 10. – P. 1409-1413.
32. Casswell A. G. Isolated retinal telangiectasis masses. / A. G. Casswell, R. Clifford-Jones, L. K. Grewa // *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. – 1986. – Vol. 105. – № 1. – P. 94–99.
33. Castro-Navarro V. Role of pars plana vitrectomy and membrane peel in vitreomacular traction associated with retinal vasoproliferative tumors / V. Castro-Navarro, J. Saktanasate, E. A. T. Say [et al.] // *Oman Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 9. – № 3. – P. 167-169.
34. Cebeci Z. Intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) and photodynamic therapy for vasoproliferative retinal tumours / Z. Cebeci, M. Oray, S. Tuncer [et al.] // *Canadian Journal of Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 49. – № 4. – P. 83-84.
35. Chan R. P. S. Photodynamic therapy with verteporfin for vasoproliferative tumour of the retina: Diagnosis/Therapy in ophthalmology / R. P. S. Chan, T. Y. Y. Lai // *Acta Ophthalmologica*. – 2010. – Vol. 88. – № 6. – P. 711-712.
36. Chen C. Y. Choroidal Neovascularization and Chorioretinal Anastomoses Following Laser Treatment of a Secondary Vasoproliferative Tumor / C. Y. Chen, M. Engelbert, K. B. Freund [et al.] // *JAMA Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 132. – № 12. – P. 1488–1490.
37. Chen K.-J. Epimacular Membrane Detachment Following Intravitreal Bevacizumab for Retinal Vasoproliferative Tumor / K.-J. Chen, N.-K. Wang, A.-N.

- Chao // *Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 124. – № 5. – P. 742.
38. Chow C. C. Acquired vasoproliferative retinal tumor: A late sequela of retinopathy of prematurity / C. C. Chow, M. P. Blair, M. J. Shapiro // *Archives of Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 129. – № 9. – P. 1234–1235.
39. Cohen V. M. L. Iodine I 125 plaque radiotherapy for vasoproliferative tumors of the retina in 30 eyes / V. M. L. Cohen, C. L. Shields, H. Demirci [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 126. – № 9. – P. 1245-1251.
40. Damato B. Vasoproliferative retinal tumour / B. Damato // *British Journal of Ophthalmology*. – 2006. – P. 399–400.
41. Damato B. Endoresection of choroidal melanoma / B. Damato, C. Groenewald, J. McGalliard [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 82. – № 3. – P. 213-218.
42. Dey P. Nuclear margin irregularity and cancer: A review / P. Dey // *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*. – 2009. – Vol. 31. – № 5. – P. 345–352.
43. Ding X. Photocoagulation-associated spontaneous release of epiretinal membrane secondary to retinal vascular tumor: case series of 8 cases / X. Ding, J. Guo, G. Xu [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2022. – Vol. 37. – № 2. – P. 1041–1048.
44. Enzinger F. M. Benign tumors and tumorlike lesions of blood vessels. / F. M. Enzinger, S. W. Weiss // *Soft Tissue Tumors*. – St. Louis : C.V. Mosby, 1995. – P. 581-593.
45. Felder K. S. Neovascular Fundus Abnormalities in Peripheral Uveitis / K. S. Felder, R. J. Brockhurst // *Archives of Ophthalmology*. – 1982. – Vol. 100. – № 5. – P. 750-754.
46. Felder K. S. Retinal neovascularization complicating rhegmatogenous retinal detachment of long duration / K. S. Felder, R. J. Brockhurst // *American Journal of Ophthalmology*. – 1982. – Vol. 93. – № 6. – P. 773–776.
47. Fischer E. G. Nuclear Morphology and the Biology of Cancer Cells / E. G. Fischer // *Acta Cytologica*. – 2020. – Vol. 64. – № 6. – P. 511–519.
48. Freire J. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 mm thick) in 354 consecutive patients / J. Freire, C. Shields, J. Shields [et al.] // *International*

Journal of Radiation Oncology*Biophysics. – 2003. – Vol. 57. – № 2. – P. 447.

49. Fujiwara A. En face image-based classification of diabetic macular edema using swept source optical coherence tomography / A. Fujiwara, Y. Kanzaki, S. Kimura // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-14.

50. Ganley J. P. Glial nodules of the inner retina / J. P. Ganley, B. W. Streeten // American Journal of Ophthalmology. – 1971. – Vol. 71. – № 5. – P. 1099-1103.

51. Gass J. D. M. Retinal and optic disc astrocytic hamartomas / J. D. M. Gass // Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment. – St Louis, MO : The C.V. Mosby Company, 1987. – P. 632-633.

52. Gibran S. K. Trans-vitreous endoresection for vasoproliferative retinal tumours / S. K. Gibran // Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2008. – Vol. 36. – № 8. – P. 712-716.

53. Gilbert C. Inflammation and the formation of epiretinal membranes / C. Gilbert, C. Gilbert, W. Unger [et al.] // Eye (Basingstoke). – 1988. – Vol. 2. – № 1. – P. 140-156.

54. Gottlieb F. Retinal angiomatous mass: A complication of retinal detachment surgery / F. Gottlieb, J. J. Fammartino, T. P. Stratford [et al.] // Retina. – 1984. – Vol. 4. – № 3. – P. 152-157.

55. Govetto A. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme / A. Govetto, R. A. Lalane, D. Sarraf [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 175. – P. 99-113.

56. Gray R. H. Acquired peripheral retinal telangiectasia after retinal surgery / R. H. Gray, Z. J. Gregor // Retina. – 1994. – Vol. 14. – № 1. – P. 10-13.

57. Hadden P. W. Histopathology of Eyes Enucleated after Endoresection of Choroidal Melanoma / P. W. Hadden, P. S. Hiscott, B. E. Damato // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. – № 1. – P. 154-160.

58. Hee M. R. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography / M. R. Hee, C. A. Puliafito, J. S. Duker // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105. – № 2. – P. 360-370.

59. Heimann H. Vasoproliferative tumours of the retina / H. Heimann, N. Bornfeld, O. Vij [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 84. – № 10. – P. 1162-1169.
60. Heimann H. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours / H. Heimann, F. Jmor, B. Damato // *Eye (Basingstoke)*. – 2013. – P. 208-216.
61. Henkind P. Peripheral retinal angioma with exudative retinopathy in adults (coats's lesion). / P. Henkind, G. Morgan // *The British journal of ophthalmology*. – 1966. – Vol. 50. – № 1. – P. 2-11.
62. Hiscott P. Is vasoproliferative tumour (reactive retinal gliangiosis) part of the spectrum of proliferative vitreoretinopathy? / P. Hiscott, H. Mudhar // *Eye*. – 2009. – Vol. 23. – № 9. – P. 1851-1858.
63. Hogg P. A. Direct comparison of the migration of three cell types involved in epiretinal membrane formation / P. A. Hogg, I. Grierson, P. Hiscott // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2002. – Vol. 43. – № 8. – P. 2749-2757.
64. Honavar S G. Retinal vasoproliferative tumor - A proposal for classification / Honavar S G // *Indian J Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 66. – № 2. – P. 185–186.
65. Hood C. T. Retinal Vasoproliferative Tumor in Association with Neurofibromatosis Type 1 / C. T. Hood, L. Janku, C. Y. Lowder [et al.] // *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. – 2010.
66. Huang Y. M. Clinical characters and treatments of retinal vasoproliferative tumors / Y. M. Huang, S. J. Chen // *Taiwan Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 85-88.
67. Hunter M. A. Retinal angiomatous proliferation: Clinical characteristics and treatment options / M. A. Hunter, M. T. Dunbar, P. J. Rosenfeld // *Optometry*. – 2004. – Vol. 75. – № 9. – P. 577-588.
68. Hussain R. N. Verteporfin Photodynamic Therapy for the Treatment of Retinal Vasoproliferative Tumors / R. N. Hussain, F. Jmor, B. Damato [et al.] // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – № 11. – P. 2361-2363.
69. Ipek Ş. C. CyberKnife Stereotactic Radiotherapy in Secondary Vasoproliferative Tumor of the Retina / Ş. C. Ipek, M. Tunç, K. Oysul [et al.] // *Case Reports in*

Ophthalmology. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 264-269.

70. Irvine F. Retinal vasoproliferative tumors: Surgical management and histological findings / F. Irvine, N. O'Donnell, E. Kemp [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 2000. – Vol. 118. – № 4. – P. 563-569.

71. Jain K. Vasoproliferative tumours of the retina / K. Jain, A. R. Berger, Y. H. Yucil [et al.] // Eye. – 2003. – Vol. 17. – № 3. – P. 364-368.

72. Japiassú R. Regression of Vasoproliferative Tumor with Systemic Infliximab / R. Japiassú, O. Moura Brasil, A. Cunha [et al.] // Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye. – 2008. – Vol. 39. – P. 348-349.

73. Kaba F. Uveal neovascularization at the ora serrata and pars plana. / F. Kaba, F. el Baba, W. R. Green // Annals of Ophthalmology. – 1987. – Vol. 19. – № 3. – P. 85-90.

74. Karkhaneh R. Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection / R. Karkhaneh, H. Chams, F. A. Amoli [et al.] // Retina. – 2007. – Vol. 27. – № 7. – P. 908-14.

75. Kenawy N. Treatment of a vasoproliferative tumour with intravitreal bevacizumab (Avastin) / N. Kenawy, C. Groenwald, B. Damato // Eye. – 2007. – Vol. 21. – № 6. – P. 893–894.

76. Knutsson K. A. Primitive retinal vascular abnormalities: Tumors and telangiectasias / K. A. Knutsson, U. De Benedetto, G. Querques [et al.] // Ophthalmologica. – 2012. – Vol. 228. – № 2. – P. 67-77.

77. Krapohl B. D. A rare vasoproliferative lesion: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the hand / B. D. Krapohl, H. G. Machens, B. Reichert [et al.] // British Journal of Plastic Surgery. – 2003. – Vol. 56. – № 2. – P. 168-170.

78. Kreusel K. M. Pars plana vitrectomy for juxtapapillary capillary retinal angioma / K. M. Kreusel, N. E. Bechrakis, H. P. H. Neumann [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2006. – Vol. 141. – № 3. – P. 587-589.

79. Krivosic V. Management of idiopathic retinal vasoproliferative tumors by slit-lamp laser or endolaser photocoagulation / V. Krivosic, P. Massin, L. Desjardins [et al.]

- // American Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol. 158. – № 1. – P. 154-161.
80. Laatikainen L. Peripheral retinal angiomalike lesion and macular pucker / L. Laatikainen, I. Immonen, P. Summanen // American Journal of Ophthalmology. – 1989. – Vol. 108. – № 5. – P. 563-566.
81. Laey J. J. De. Retinal angioma and juvenile sex-linked retinoschisis / J. J. De Laey, B. Heintz, L. Pollet // Ophthalmic Genetics. – 1992. – Vol. 13. – № 2. – P. 73-76.
82. Lafaut B. A. Vasoproliferative retinal tumors associated with peripheral chorioretinal scars in presumed congenital toxoplasmosis / B. A. Lafaut, F. M. Meire, A. M. Leys [et al.] // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 1999. – Vol. 237. – № 12. – P. 1033-1038.
83. Laqua H. Peripheral Retinal Telangiectasis in Adults Simulating a Vascular Tumor or Melanoma / H. Laqua, A. Wessing // Ophthalmology. – 1983. – Vol. 90. – № 11. – P. 1284-1291.
84. Li J. [Treatment of vasoproliferative tumors of the retina] / J. Li, Y. Cheng, X. Deng [et al.] // Chinese Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 56. – № 4. – P. 272-278.
85. Machemer R. Peripheral retinal angiomalike lesion and macular pucker. / R. Machemer // American Journal of Ophthalmology. – 1990. – Vol. 109. – № 2. – P. 244.
86. Mahjoub A. Retinal vasoproliferative tumor in intermediate uveitis: A case report / A. Mahjoub, F. Ammar, N. Ben Abdesslam [et al.] // Annals of Medicine and Surgery. – 2020. – Vol. 59. – P. 278–280.
87. Maia O. de O. [Idiopathic vasoproliferative tumor of the retina associated with macular edema: case report] / O. de O. Maia, C. Morita, H. Angotti Neto [et al.] // Arquivos brasileiros de oftalmologia. – 2005. – Vol. 68. – № 6. – P. 845-849.
88. Makdoui K. Vasoproliferative retinal tumours in a Swedish population / K. Makdoui, S. Crafoord // Acta Ophthalmologica. – 2011. – Vol. 89. – № 1. – P. 91-94.
89. Management of Vision-Threatening Complications of Vasoproliferative Tumors of the Retina / J. Garcia-Arumi, L. N. Distefano, A. Fonollosa [et al.] // Ophthalmic Research. – 2015. – Vol. 54. – № 1. – P. 34-40.
90. Manayath G. J. A novel mutation in the NR2E3 gene associated with Goldmann-

- Favre syndrome and vasoproliferative tumor of the retina / G. J. Manayath, P. Namburi, S. Periasamy [et al.] // *Mol Vis.* – 2014. – Vol. 20. – P. 724-731.
91. Manjandavida F. P. Cryotherapy-induced release of epiretinal membrane associated with retinal vasoproliferative tumor: Analysis of 16 cases / F. P. Manjandavida, C. L. Shields, S. Kaliki [et al.] // *Retina.* – 2014. – Vol. 34. – № 8. – P. 1644-1650.
92. Marback E. F. [Retinal vasoproliferative tumor] / E. F. Marback, R. L. Guerra, O. de O. Maia Junior [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* – 2013. – Vol. 76. – № 3. – P. 200-203.
93. Matsuura S. Indocyanine green angiographic findings in seven eyes with vasoproliferative retinal tumor / S. Matsuura, T. Ishida, M. Tobe [et al.] // *American Journal of Ophthalmology Case Reports.* – 2020. – Vol. 19. – P. 100831.
94. McCabe C. M. Six-year follow-up of an idiopathic retinal vasoproliferative tumor / C. M. McCabe, W. F. Mieler // *Archives of Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 114. – № 5. – P. 617.
95. McDonald H. R. Vitrectomy in eyes with peripheral retinal angioma associated with traction macular detachment / H. R. McDonald, H. Schatz, R. N. Johnson [et al.] // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103. – № 2. – P. 329-335.
96. Medlock R. D. Retinal hemangioma-like lesions in eyes with retinitis pigmentosa / R. D. Medlock, J. A. Shields, C. L. Shields [et al.] // *Retina.* – 1990. – Vol. 10. – № 4. – P. 274-277.
97. Montgomery E. A. Tumors and tumefactions of peripheral vessels. / E. A. Montgomery, J. F. Fetsch // *Vascular Pathology.* – London : Chapman & Hall Medical, 1995. – P. 739-761.
98. Mori K. Vasoproliferative tumors of the retina secondary to ocular toxocariasis. / K. Mori, K. Ohta, T. Murata // *Canadian Journal of Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 42. – № 5. – P. 758-759.
99. Murthy R. Secondary vasoproliferative retinal tumor associated with Usher syndrome type 1 / R. Murthy, S. G. Honavar // *Journal of AAPOS.* – 2009. – Vol. 13. – № 1. – P. 97-98.

100. Naseripour M. [Ruthenium-106 plaque radiotherapy for retinal vasoproliferative tumors] / M. Naseripour, H. Nazari, P. Bakhtiari [et al.] // *Iranian Journal of Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 21. – № 2. – P. 31-35.
101. Nickerson S. J. Retinal vasoproliferative tumor with total retinal detachment managed with plaque radiotherapy. Vol. 5 / S. J. Nickerson, S. A. Al-Dahmash, C. L. Shields. [et al.] – 2012.
102. Noh D. H. [Three Cases of Vasoproliferative Tumor of the Retina] / D. H. Noh, M. Sagong, W. H. Chang // *Journal of the Korean Ophthalmological Society*. – 2013. – Vol. 54. – № 1. – P. 70.
103. Nomura Y. Transpupillary thermotherapy for vasoproliferative tumor / Y. Nomura, Y. Tamaki, H. Tsuji // *Retinal Cases and Brief Reports*. – 2009. – Vol. 3. – № 4. – P. 358-360.
104. Oberstein S. Y. L. Cell proliferation in human epiretinal membranes: Characterization of cell types and correlation with disease condition and duration / S. Y. L. Oberstein, J. Byun, D. [et al.] // *Molecular Vision*. – 2011. – Vol. 17. – P. 1794–1805.
105. Para Prieto M. Episcleral brachytherapy as an effective alternative in vasoproliferative tumors / M. Para Prieto, M. A. Saornil, J. M. de Frutos Baraja [et al.] // *International Journal of Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 11. – № 12. – P. 2017-2020.
106. Pfrommer S. [Vasoproliferative retinale Tumoren] / S. Pfrommer, M. Maier, C. Mayer [et al.] // *Ophthalmologie*. – 2011. – Vol. 108. – № 3. – P. 265-268.
107. Pichi F. Vasoproliferative tumors in intermediate uveitis / F. Pichi, P. Neri, A. Agarwal [et al.] // *Retina (Philadelphia, Pa.)*. – 2020. – Vol. 40. – № 9. – P. 1765-1773.
108. Piñeiro-Ces A. [Ultrasound diagnosis in vasoproliferative tumours of the ocular fundus] / A. Piñeiro-Ces, M. J. Blanco-Teijeiro, M. P. Mera-Yáñez [et al.] // *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. – 2011. – Vol. 86. – № 8. – P. 247-53.
109. Pointdujour-Lim R. Vasoproliferative tumor with complete response to cryotherapy / R. Pointdujour-Lim, E. A. T. Say, C. L. Shields [et al.] // *Retina Today*. – 2015. – P. 46-48.

110. Poole Perry L. J. Reactive retinal astrocytic tumors (So-called vasoproliferative tumors): Histopathologic, immunohistochemical, and genetic studies of four cases / L. J. Poole Perry, F. A. Jakobiec, F. R. Zakka [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 155. – № 3. – P. 593-608.
111. Rodrigues L. D. [Vasoproliferative tumor associated with presumed ocular tuberculosis: Case report] / L. D. Rodrigues, L. L. Serracarbassa, H. Rosa [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. – 2007. – Vol. 70. – № 3. – P. 527-531.
112. Rodrigues M. M. Retinitis Pigmentosa with Segmental Massive Retinal Gliosis: An immunohistochemical, Biochemical, and Ultrastructural Study / M. M. Rodrigues, D. Bardenstein, B. Wiggert [et al.] // *Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 94. – № 2. – P. 180-186.
113. Rodriguez-Coleman H. Treatment of angiomatous lesions of the retina with photodynamic therapy / H. Rodriguez-Coleman, R. F. Spaide, L. A. Yannuzzi // *Retina*. – 2002. – Vol. 22. – № 2. – P. 228-232.
114. Rogers C. Intravitreal bevacizumab in the treatment of vasoproliferative retinal tumours / C. Rogers, B. Damato, I. Kumar [et al.] // *Eye (Basingstoke)*. – 2014. – Vol. 28. – P. 968–973.
115. Roth D. B. Micropulsed laser photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetate injection for the treatment of retinal angiomatous proliferation / D. B. Roth, I. U. Scott, J. M. Gloth [et al.] // *Retina*. – 2007. – Vol. 27. – № 9. – P. 1201-1204.
116. Rundle P. Vasoproliferative tumour of the ocular fundus associated with Waardenburg's syndrome / P. Rundle, J. A. Shields, C. L. Shields [et al.] // *Eye*. – 2000. – Vol. 14. – № 1. – P. 105–106.
117. Saito W. Expression of vascular endothelial growth factor and intravitreal anti-vegf therapy with bevacizumab in vasoproliferative retinal tumors / W. Saito, S. Kase, A. Fujiya [et al.] // *Retina*. – 2013. – Vol. 33. – № 9. – P. 1959-1967.
118. Saldanha M. J. Treatment of Vasoproliferative Tumors with Photodynamic Therapy / M. J. Saldanha, C. Edrich // *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging*. – 2009. – Vol. 39. – № 2. – P. 143-145.
119. Schlesinger T. Internal en bloc resection and genetic analysis of retinal capillary

- hemangioblastoma / T. Schlesinger, B. Appukuttan, T. Hwang [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 2007. – Vol. 125. – № 9. – P. 1189-1193.
120. Schmidt-Erfurth U. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor / U. Schmidt-Erfurth, U. Schlötzer-Schrehard, C. Cursiefen [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2003. – Vol. 44. – № 10. – P. 4473-4480.
121. Schwartz P. L. Management of macular puckers associated with retinal angiomas / P. L. Schwartz, D. M. Fastenberg, J. L. Shakin // Ophthalmic Surgery. – 1990. – Vol. 21. – P. 550-556.
122. Shankar P. Vascularised epiretinal membrane associated with vasoproliferative tumour / P. Shankar, S. E. Bradshaw, A. Ang // Eye. – 2007. – Vol. 21. – № 7. – P. 1003–1004.
123. Shields C. L. Retinal vasoproliferative tumors: Comparative clinical features of primary vs secondary tumors in 334 cases / C. L. Shields, S. Kaliki, S. Al-Dahmash [et al.] // JAMA Ophthalmology. – 2013. – Vol. 131. – № 3. – P. 328-334.
124. Shields C. L. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 -mm thick) in 354 consecutive patients / C. L. Shields, M. Naseripour, J. Cater [et al.] // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – № 10. – P. 1838-1849.
125. Shields C. L. Vasoproliferative Tumors of the Ocular Fundus: Classification and Clinical Manifestations in 103 Patients / C. L. Shields, J. A. Shields, J. Barrett [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 1995. – Vol. 113. – № 5. – P. 615-623.
126. Shields J. The expanding spectrum of retinal vasoproliferative tumors in children / J. Shields // Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. – 2011. – Vol. 15. – № 1. – P. e1.
127. Shields J. A. Presumed Acquired Retinal Hemangiomas / J. A. Shields, W. L. Decker, G. E. Sanborn [et al.] // Ophthalmology. – 1983. – Vol. 90. – № 11. – P. 1292-1300.
128. Shields J. A. Retinal vasoproliferative tumors in 6 patients with neurofibromatosis type 1 / J. A. Shields, M. Pellegrini, S. Kaliki [et al.] // JAMA Ophthalmology. – 2014. – Vol. 132. – № 2. – P. 190-196.

129. Shields J. A. Retinal vasoproliferative tumors in ocular conditions of childhood / J. A. Shields, D. Reichstein, A. Mashayekhi [et al.] // Journal of AAPOS. – 2012. – Vol. 16. – № 1. – P. 6-9.
130. Singh A. D. Retinal vascular tumors / A. D. Singh, P. A. Rundle, I. G. Rennie // Ophthalmology clinics of North America. – 2005. – Vol. 18. – № 1. – P. 167-176.
131. Smeets M. H. Histopathology of a vasoproliferative tumor of the ocular fundus / M. H. Smeets, C. M. Mooy, G. S. Baarsma [et al.] // Retina. – 1998. – Vol. 18. – № 5. – P. 470-472.
132. Smith J. The surgical management of vasoproliferative tumours / J. Smith, D. Steel // Ophthalmologica. – 2011. – Vol. 226. – № 1. – P. 42–45.
133. Snead D. R. J. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: Epiretinal membrane formation / D. R. J. Snead, S. James, M. P. Snead // Eye. – 2008. – Vol. 22. – P. 1310-1317.
134. Tamura H. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina / H. Tamura, K. Miyamoto, J. Kiryu // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2005. – Vol. 46. – № 4. – P. 1440-1444.
135. Tetsuya T. Noninvasive Imaging of a Vasoproliferative Retinal Tumor Treated with Cryopexy / T. Tetsuya, K. Noda, K. Hirooka [et al.] // American Journal of Ophthalmology Case Reports. – 2022. – Vol. 13. – № 2. – P. 611-616.
136. Tong L. Case Report: Exacerbation and Spontaneous Separation of the Epiretinal Membrane Following Laser Photocoagulation of a Vasoproliferative Tumor of the Retina / L. Tong, Y. Jia, J. Wang [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 770689.
137. Tranos P. Vasoproliferative tumor of the retina after spontaneous reattachment of rhegmatogenous retinal detachment / P. Tranos, G. Clare, P. Sullivan [et al.] // Retina. – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 475-476.
138. Tsui I. Ultra widefield imaging of peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy / I. Tsui, A. Jain, S. Shah [et al.] // Seminars in Ophthalmology. – 2009. – Vol. 24. – № 1. – P. 25-28.

139. Wachtlin J. Bilateral vasoproliferative retinal tumors with identical localization in a pair of monozygotic twins / J. Wachtlin, H. Heimann, C. Jandek [et al.]// Archives of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 120. – № 6. – P. 860-862.
140. Walinjkar J. A. Clinical features and treatment outcomes of vasoproliferative tumors in Indian participants / J. A. Walinjkar, U. S. Sharma, P. Rishi [et al.]// Indian Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol. 66. – № 2. – P. 246–251.
141. Yazici A. T. Idiopathic and secondary epiretinal membranes: Do they differ in terms of morphology? An optical coherence tomography-based study / A. T. Yazici, N. Alagöz, H. U. Çelik [et al.] // Retina. – 2011. – Vol. 31. – № 4. – P. 779-784.
142. Yeh S. Pars plana vitrectomy and endoresection of a retinal vasoproliferative tumor / S. Yeh, D. J. Wilson // Archives of Ophthalmology. – 2010. – Vol. 128. – № 9. – P. 1196-1199.
143. Zhao C. H. Inhibition of human enterovirus 71 replication by pentacyclic triterpenes and their novel synthetic derivatives / C. H. Zhao, J. Xu, Y. Q. Zhang [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2014. – Vol. 62. – № 8. – P. 764-771.
144. Zheng B. Comparative Study on the Efficacy and Safety of Tumor Resection in Vitrectomy for Retinal Vasoproliferative Tumors / B. Zheng, Y. Chen, L. Chen [et al.] // Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 2. – P. 7464123.