

УДК 617.735-007.281

**ОТСЛОЙКА СЕТЧАТКИ
ПРИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ
(ROP): АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ И
ВИТРЕКТОМИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ**

Баранов Артур Викторович – канд. мед. наук
ГБУЗ «Детский городской многопрофильный
клинический центр высоких медицинских
технологий имени К. А. Раухфуса»,
Санкт-Петербург

Сидоренко Евгений Евгеньевич – канд. мед. наук
ГБУЗ «Научно-практический центр
специализированной медицинской помощи детям
имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента
здравоохранения г. Москвы», Москва

Трояновский Роман Леонидович – д-р мед. наук,
профессор
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова» Министерства обороны РФ,
Санкт-Петербург

В исследование включены 46 недоношенных детей, гестационный возраст которых варьировал от 24 до 33 недель (в среднем $28,5 \pm 4,5$ недель). Большинство (62,5 %) родились на 27–30-й неделе и имели массу тела от 800 до 1250 г. Масса тела новорожденных была в пределах от 660 до 2000 г ((1330 ± 670) г). У всех недоношенных детей была обнаружена активная фаза ретинопатии. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН) была диагностирована у 27 детей (54 глаза) – 58,7 % и «классическая» – у 19 детей (38 глаз) – 41,3 %.

Пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 26 детей (56,5 %), которым в виде первичного метода лечения выполнена лазерная коагуляция (ЛК) аваскулярных зон сетчатки в возрасте 1,5–2,0 мес. Во вторую группу были включены 20 детей (43,5 %), первичным методом лечения которых была выбрана анти-VEGF терапия в возрасте 1,5–2,0 мес с использованием препаратов «бевацизумаб» в дозировке 0,015 мл и «афлиберцепт» – 0,015 мл интравитреально. В первой группе у 11 детей (42,3 %) с ЗАРН и 15 (57,7 %) – с $3 \pm 4A$ болезнь, несмотря на ЛК, продолжала прогрессировать. Новорожденным был введен анти-VEGF препарат через 1–2 мес после ЛК.

Ключевые слова: АНТИ-VEGF ТЕРАПИЯ,
ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ,
ВИТРЕКТОМИЯ; РЕТИНОПАТИЯ

UDC 617.735-007.281

**DETACHMENT OF THE RETINA AT THE
RETINOPATHY OF PREMATURITY (ROP):
ANTI-VEGF THERAPY AND VITRECTOMY
IN COMBINED TREATMENT**

Baranov Artur Viktorovich – MD
SBIHC “Children multidisciplinary clinic centre of
high medical technologies after K. A. Raukhfus”,
St. Petersburg

Sidorenko Evheniy Evhenievich – MD
SBIHC “Scientific-practical centre of special medical
care to children after V. F. Voino-Yacenskiy Moscow
Department of healthcare”, Moscow

Troyanovskiy Roman Leonidovich – MD, professor
FSBEI HE “Military-medicine academy after
S.M. Kirov” the Ministry of Defense RF, St. Petersburg

46 premature newborn with gestation age 24–33 weeks (mean $28,5 \pm 4,5$ weeks) were examined during the study presented. Most of all (62,5 %) were born on the 27–30 week and had body weight 800–1250 g. Newborn body weight was from 660–2000 g ((1330 ± 670) g). The active form of retinopathy was diagnosed in all patients. Posterior aggressive retinopathy of premature was diagnosed in 27 patients (54 eyes) – 58,7 %, and “classic” one – in 19 patients (38 eyes) – 41,3 %.

The patients were divided in 2 groups. The 1-st one 26 patients (56,5 %) age 1.5–2.0 months were included. They underwent laser coagulation of avascular retina zones as a primary treatment. The 2-nd one consisted of 20 patients (43,5 %) age 1.5–2.0 months. The patients underwent anti- VEGF therapy using drug “bevasizumab” 0,015 ml and “aflibercept” 0,015 ml intravitreal. In the 1-st group 11 patients (42,3 %) with posterior aggressive retinopathy and 15 (57,7 %) – with $3 \pm 4A$ developed the progress of the disease despite the laser coagulation. Newborn were injected anti- VEGF drug in 1–2 months after the laser coagulation.

Keywords: ANTI-VEGF THERAPY; VITRECTOMY,
RETINOPATHY OF PREMATURITY (ROP),
LASER COAGULATION (LC)

Введение

В активную фазу ретинопатии недоношенных (РН) использование антиангиогенной терапии в сочетании с традиционной, предпочтительно щадящей лазерной коагуляцией (ЛК) продолжает изменять устоявшиеся звенья профилактики и лечения тракционной отслойки сетчатки, развивающейся при тяжелом осложненном течении РН [1–3, 5]. Вопросы относительно сроков применения анти-VEGF терапии, кратности, выбора лекарственного препарата, целесообразности комбинации ее с ЛК аваскулярных зон сетчатки, последовательности их проведения, а также оптимальных сроков витреоретинального вмешательства требуют дальнейшего изучения.

Цель. Обсудить возможности комбинированного лечения (анти-VEGF терапия, лазерная коагуляция и витрэктомия) и предупреждения тракционной отслойки сетчатки при РН.

Материал и методы

В исследование были включены 46 недоношенных, гестационный возраст которых варьировал от 24 до 33 недель (в среднем $28,5 \pm 4,5$ недель). Большинство (62,5 %) родились на 27–30-й неделе. Масса тела (МТ) при рождении детей была в пределах от 660 до 2000 г (1330 ± 670) г, у большинства детей (62,5 %) – от 800 до 1250 г.

У всех детей диагностирована активная фаза ретинопатии недоношенных: задняя агрессивная РН (ЗАРН) – у 27 детей (54 глаза) – 58,7 % и «классическая» – у 19 детей (38 глаз) – 41,3 %.

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 26 детей (56,5 %). У них в возрасте 1,5–2,0 мес в виде первичного метода лечения выполнена лазерная коагуляция (ЛК) аваскулярных зон сетчатки. Во вторую группу были включены 20 детей (43,5 %), для которых первичным методом лечения была выбрана анти-VEGF терапия в возрасте

1,5–2,0 мес с использованием препаратов «бевацизумаб» в дозировке 0,015 мл и «афлиберцепт» – 0,015 мл интравитреально. В первой группе у 11 детей (42,3 %) с ЗАРН и 15 (57,7 %) с $3 \pm 4A$, болезнь, несмотря на ЛК, продолжала прогрессировать, всем им был введен анти-VEGF препарат через 1–2 мес после ЛК в той же дозировке. После анти-VEGF терапии на 5 глазах (19,2 %) произошел полный регресс. В остальных случаях процесс завершился на тракционной отслойке сетчатки различной степени выраженности: на 18 глазах (34,6 %) – 4A стадия, на 7 глазах (19,2 %) – 4B стадия и на 19 глазах – 5-й стадии (36,5 %).

Во второй группе у 16 детей (80,0 %) с ЗАРН и 4-х (20,0 %) – с 3 ± 4 стадии – на 5 глазах (12,5 %) произошел полный регресс. В итоге после введения анти-VEGF на 16 (45,7 %) глазах сформировалась 5-я стадия, на 17 (48,6 %) – 4B и на 2-х глазах (5,7 %) – 4A стадия.

У 4-х детей из первой группы и 4-х детей второй группы произошла реактивация вазопрлиферативного синдрома в разные сроки (17,4 %).

Из 82 оперированных глаз первичную операцию в 3 мес провели на 4-х глазах (4,9 %), в 4 мес – на 18 (21,9 %) и 5 мес – 28 (34,1 %). В остальных случаях первичную операцию проводили в 6 мес или позднее (39,0 % на 32 глазах). В основном это было по другим причинам (позднее обращение, длительный период выхаживания).

Всего выполнено 123 витреальных вмешательств, из них повторных – 32 (26,1 %). Ленссберегающие операции – 32 (39,9 %) от всех первичных и в 9 случаях (в 28,1 % от всех ленссберегающих) – потребовалась повторная витрэктомия с ленсэктомией.

Сроки наблюдения пациентов – от 6 мес до 5 лет.

Результаты

У детей первой группы полное прилегание сетчатки получено на 26 глазах (55,3 %), почти полное (с сохранением единичных складок с

деформацией рельефа) – на 6 глазах (12,8 %), анатомический результат в виде частичного расправления – на 6 глазах (12,8 %). На 9 глазах (19,1 %) в послеоперационном периоде сформировался разрыв сетчатки, преимущественно в зонах лазерного воздействия. Дополнительные этапы хирургического лечения не привели к положительному эффекту. Во второй группе результат хирургического лечения в виде полного прилегания наблюдался на 15 глазах (42,8 %), почти полное – на 7 глазах (20,0 %). На 13 глазах (37,2 %) хирургическое лечение не привело к положительному результату – сформировалась «узкая ворона». В общем итоге из всех 82 оперированных глаз положительный результат в виде полного или почти полного расправления сетчатки получено на 54 глазах, что составило 65,8 %. Зрительные функции, достигшие уровня предметного зрения, зафиксированы на 46 глазах (55,1 %), в том числе на обоих глазах у 12 пациентов (26,1 % из общего количества пациентов). На 17 глазах (20,7 %) удалось сохранить светоощущение. При этом у 8 из них на другом глазу произошел полный регресс, без формирования отслойки. На 19 глазах (23,2 %) не удалось сохранить зрительные функции. При этом у 7 пациентов на другом глазу возникло светоощущение. У четырех пациентов на обоих глазах (9,7 % от общего количества) сохранить какие-либо зрительные функции не удалось по причине выраженности пролиферативного синдрома.

Выводы

Комбинированный способ хирургического лечения тяжелых форм РН в сочетании с анти-VEGF терапией, как в первоначальном варианте, так и после проведения лазерной коагуляции аваскулярных зон сетчатки, особенно при ЗАРН, значительно подавляет сосудистую активность, ускоряет процесс формирования рубцовых структур, а также уменьшает их тракционное действие. Это позволяет выполнять витрэктомию в более

ранние сроки и способствует улучшению анатомических и функциональных результатов.

Заключение

Приводим рекомендации и пояснения автора А. В. Баранова [4, 7] «Ретинопатии недоношенных – как быть? (не только для родителей!)».

В настоящее время ретинопатия недоношенных (РН) – давно и хорошо известное офтальмологам и неонатологам заболевание детского возраста, а также родителям, которые столкнулись с этой серьезной проблемой и «прошли все круги ада», как правило, сопровождающие период лечения. Как быть тем, кто впервые в жизни услышал такой диагноз? Куда бежать, что срочно предпринять? Такие вопросы возникают у большинства родителей, чей ребенок родился недоношенным и соответственно ему угрожает это заболевание. В нашем небольшом повествовании мы попробуем в этом разобраться.

Первый и наиболее важный совет: не поддаваться панике, не пытаться постичь все сложности проблемы через (посредством) интернет и не метаться от одного медицинского учреждения к другому. Страна у нас большая и медицинских центров очень много.

В первую очередь надо выяснить, на какой стадии находится заболевание и есть ли оно вообще. Более 70 % недоношенных не имеют никаких признаков РН. Важно знать, что заболевание имеет две фазы: активную (будем называть ее острой для лучшего понимания) и рубцовую.

Первая фаза (активная, острая) подразумевает незамедлительные действия. «Золотым» стандартом лечения этой фазы является лазерная коагуляция сетчатки. Зачем она проводится? Объяснить это довольно просто. Кровеносные сосуды, которые питают сетчатку, начинают прорастать в нее из области зрительного нерва, находящегося почти в ее центре, с 16-й недели беременности. Рост сосудов заканчивается к моменту рождения, то

есть к 40-й неделе. При преждевременном рождении сосуды не успевают прорасти всю сетчатку. Ребенок рождается с бессосудистыми зонами (их еще называют аваскулярными). Они являются причиной болезни. Сетчатка, лишенная сосудов, начинает испытывать кислородное голодание и в ответ начинает вырабатывать специальный гормон, который стимулирует рост сосудов (его называют «фактор роста эндотелия сосудов или VEGF»). Он в норме вырабатывается в нашем организме, но в количестве, которое необходимо для осуществления физиологических процессов. В этом заключается совсем другая ситуация: у сосудов нет вообще и площади поражения большие, поэтому гормон вырабатывается в очень большом количестве и приводит к развитию патологических процессов, которые в конечном итоге ведут к формированию рубца. Очень часто медицинские термины, которые озвучивают родителям, приводят их в замешательство. Этот рубец называют фиброзом, пролиферацией, швартой. Все это одно и то же. Рубец, который формируется из структур стекловидного тела, очень прочно связан с сетчаткой и в дальнейшем создает натяжение, которое и отслаивает (по сути сдвигает) ее. Степень отслоения зависит от тяжести заболевания. Такой вид отслойки называется тракционной. Таким образом, перед началом заболевания имеются бессосудистые зоны в сетчатке, которые могут спровоцировать его возникновение, но не всегда. Для того чтобы оценить развитие процессов, ребенок все это время должен находиться под наблюдением. Осмотры проводятся не реже одного раза в неделю и при появлении признаков прогрессирования заболевания (не стоит ждать третьей стадии, как это обычно принято) выставляют показания к лазерной коагуляции. Лазерной энергией имеющиеся бессосудистые зоны стимулируют развитие заболевания и уничтожение. Приходится приносить жертву для того, чтобы спасти сетчатку, в которую успели прорасти сосуды. Если это сделано вовремя – болезнь отступает и больше ничего делать не надо.

Лазерная коагуляция не во всех случаях целесообразна и эффективна. Например, в последние десятилетия появились новые формы заболевания (называют «задняя агрессивная»), отличающиеся молниеносным течением и особой тяжестью. При этих формах кровеносные сосуды успевают прорасти в очень малую часть сетчатки. «Уничтожить» приходится очень большие площади, что в конечном итоге приводит к плачевным результатам. На рисунке 1 представлен результат такой коагуляции: практически 80 % сетчатки было коагулировано. В медицине такой вариант называют гиперкоагуляцией.



Рисунок 1 – Пример лазерной гиперкоагуляции

При таких формах болезни целесообразно применять анти-VEGF терапию [2, 3, 5, 6], [6, 7].

Еще один вариант течения РН, когда ЛК лучше не проводить. Процесс зашел очень далеко и по каким-либо обстоятельствам это не удалось своевременно выявить, началась отслойка сетчатки. В такой ситуации можно точно сказать, что ЛК не поможет, наоборот, поставит под большое сомнение последующее лечение – витрэктомию.

Главный вопрос нашего повествования – витрэктомии или лентвитрэктомии? Вы можете встретить различные названия этой операции: «микроинвазивная витрэктомия», «витршвартэктомия». Это одно и то же: «витр» – это структуры стекловидного тела (СТ), которые превратились в рубец, «эктомия» – это удаление, «ленс» – это хрусталик. Таким образом,

«ленсвитрэктомия» – это удаление структур СТ и хрусталика. Смысл операции заключается в одном: освободить сетчатку от фиксации ее рубцами. Это необходимо сделать как можно тщательно, нет смысла в частичном удалении рубцовых структур, как это часто делается. Рубцы надо удалить полностью! При таком радикальном подходе значительно возрастает риск повреждения (ятрогенного разрыва) сетчатки. Для того чтобы не допустить возникновения этого осложнения, очень важны мастерство и опыт хирурга.

Согласно выбранной цели операции определяют период ее проведения. От правильного выбора во многом зависит успех операции. Все привыкли к такому заключению, чем раньше начинать лечить заболевание, тем лучше результат. Во многих случаях это так. Однако РН – особенное заболевание и не подчиняется обычной логике. В частности, это касается как раз сроков проведения операции. Болезнь имеет две фазы: активную и рубцовую. Согласно (нашему) почти 20-летнему опыту можно заключить, что активная фаза переходит в рубцовую примерно на 6–7 месяцах жизни. Как показал опыт, операцию лучше всего делать в рубцовую фазу, т. е. не раньше 6 мес. В активную фазу из сетчатки в СТ и формирующиеся рубцовые структуры прорастает большое количество кровеносных сосудов. В ходе операции их приходится повреждать. При этом возникает кровотечение, которое очень сложно остановить. Во-первых, кровотечение значительно снижает визуальный контроль, затрудняет манипуляции и в дальнейшем служит основой для формирования новых рубцовых структур. Во-вторых, рубцовые структуры должны полностью сформироваться, другими словами «созреть», тогда их полноценное удаление становится технически возможным. Если рубцы полностью не сформировались, то отделить их от сетчатки не представляется возможным. Операция становится бессмысленной.

Необходимо учитывать сроки оперативного вмешательства. В активную фазу в глазу происходят процессы, при которых механическое вмеша-

тельство приводит к их усилению (обострению). Довольно часто приходилось видеть это на практике, когда после операции, проведенной в ранние сроки, формировались новые рубцовые структуры по силе и объему гораздо больше первичных. Таким образом, сроки проведения операции имеют главенствующее значение в лечении тракционной отслойки сетчатки при РН.

Описывать технику самой операции нет необходимости. Еще раз акцентируем внимание на том, что рубцовые структуры надо удалить полностью.

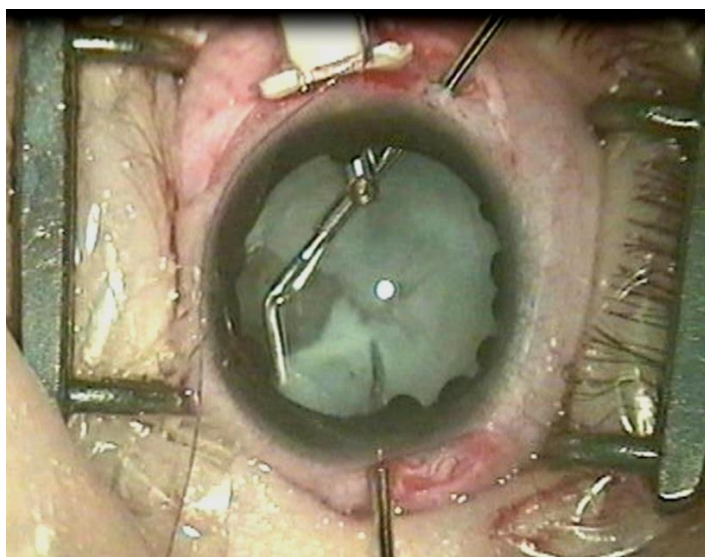


Рисунок 2 – Фрагмент операции витрэктомии

У каждого родителя возникает вопрос: «Что будет у ребенка со зрением в связи с задержкой операции на полгода?». Конечно, прогнозы по зрению ухудшаются, отслойка сетчатки увеличится, но все равно сохраняется шанс восстановить зрение. Если операция сделана раньше, в активную фазу, то шансов практически не остается. РН – это такая болезнь, при лечении которой нет права на ошибку. Исправить ее, как правило, не удастся. Нет права на ошибку при выборе сроков операции, во время ее проведения, а также нет права на ошибку в ходе дальнейшей реабилитации. Очень сложно выдержать этот период ожидания, особенно когда решают,

что операцию надо делать срочно. Необходимо найти в себе силы и выдержать, ведь шанс остается!

В последние годы появилась возможность сделать операцию раньше на 1–2 мес. Это произошло благодаря внедрению анти-VEGF терапии. Применение ингибиторов не только может заменить ЛК, но и способствует переходу болезни в рубцовый период. Ингибиторы подавляют сосудистую активность и ускоряют процесс формирования («созревания») рубцовых структур. Благодаря её применению операцию можно делать уже через 1,0–1,5 мес. Для примера приведем случай из практики. На рисунке 3 отражена ситуация начала заболевания. Это задняя агрессивная форма, при которой ЛК оказалась бы бессильной. Пунктирной линией обозначена зона, куда успели прорасти сосуды. Как видно, площадь ее совсем небольшая. Например, с носовой стороны (это правая часть снимка) сосуды вообще не выросли из зоны зрительного нерва. Если в такой ситуации ничего не предпринимать, то через две недели будет уже тотальная отслойка сетчатки, т. е. пятая стадия заболевания.

Начало заболевания задней агрессивной формы

На рисунке 3 показан результат после применения анти-VEGF терапии. Активность сосудов исчезла, рубцовые структуры сформировались, улучшилось формирование нормальных сосудов сетчатки.

На рисунке 4 представлены результаты витрэктомии, проведенной через месяц после введения ингибиторов. Глазное дно практически не отличается от нормального.

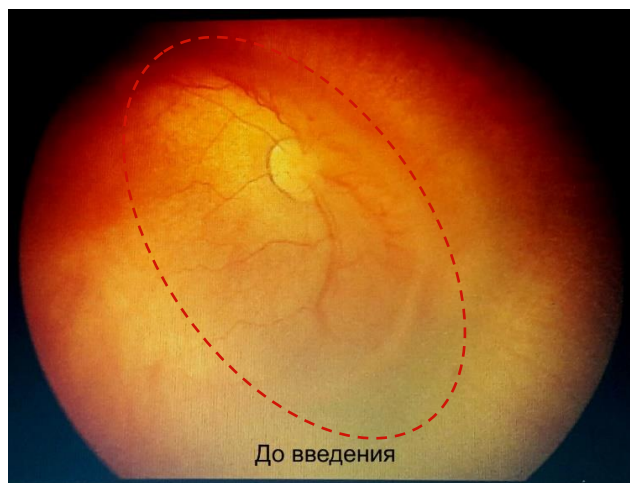


Рисунок 3 – Результат после применения анти-VIGF терапии (активность сосудов исчезла, рубцовые структуры сформировались, улучшилось образование нормальных сосудов сетчатки)



Рисунок 4 – Результат лечения после витрэктомии: глазное дно практически не отличается от нормального

В заключение необходимо обсудить еще одну немаловажную тему. Для восстановления и формирования зрения успешного хирургического лечения недостаточно. Доношенный и недоношенный ребенок рождается незрячим, не умеющим видеть. Это происходит потому, что в период внутриутробного развития сетчатка не получает основного раздражителя – света, так как в утробе матери темно. После рождения на сетчатку попадает свет, она «просыпается» и передает определенные сигналы в мозг. Он в свою очередь «просыпается» и начинает развиваться. В дальнейшем ребен-

нок учится видеть в первый год жизни, так как в человеке заложена программа самообучения. Никто специально не учит ребенка ползать, ходить, разговаривать. Это в основном он делает самостоятельно или с поддержкой. Сами того не подозревая, мы помогаем ребенку научиться видеть: держим и перемещаем перед лицом погремушки, на кровати перед лицом размещаем движущиеся игрушки с музыкальным сопровождением. Изначально, до того момента, когда ребенок научился видеть, случается беда. Отслоенная сетчатка не способна передавать необходимую информацию в мозг, и он не развивается должным образом. Заложенная программа самообучения дает сбой и уже не возобновит работу никогда. После перенесенной отслойки сетчатки с успешным результатом лечения ребенка необходимо учить видеть – сначала свет, откуда и куда он перемещается. Потом обучают видеть проекцию света. Только потом начинают показывать отдельные контрастные объекты. Этот процесс происходит очень медленно, по сравнению с процессом, заложенным природой. Делать это надо обязательно, в противном случае ребенок никогда не начнет видеть самостоятельно. Как минимум проходит год с момента выполнения операции до появления каких-либо признаков предметного зрения. Это приходится делать только родителям, так как в нашей стране не существует каких-либо реабилитационных центров с таким направлением. Все остальные виды лечения, которые, как правило, предлагаются таким детям, имеют гораздо меньшее значение, а в некоторых случаях и вовсе бесполезны. Поэтому акцентировать внимание на так называемом «аппаратном лечении» не стоит. Силы и время пригодятся в другом направлении, которое обсуждалось. Позитивной иллюстрацией является пример, когда ребенок в пять лет впервые самостоятельно написал слово (рисунок 5).



Рисунок 5 – Пятилетний ребенок впервые самостоятельно написал слово

Список литературы

1. Баранов А. В. Первый опыт применения комбинированного лечения тракционной отслойки сетчатки при ретинопатии недоношенных (анти-VEGF терапия и витрэктомия). «За» и «против» / А. В. Баранов, Е. Е. Сидоренко, Р. Л. Трояновский // НЕВСКИЕ ГОРИЗОНТЫ-2018 : материалы науч. конференции офтальмологов с международным участием / СПбГПМУ. – СПб.: «Политехника-сервис», 2018. – С. 176–178.
2. Baranov A., Sidorenko E., Troyanovsky R. Anti-VEGF therapy and vitrectomy in the treatment of severe forms of ROP. 45th Annual Meeting of the European Paediatric ophthalmological Society 30 May-1 June 2019 National Library of Latvia, Riga, Latvia. Program and Abstract book. FP-6, p. 72–73. Riga 2019, Latvia. www.epos-focus.org/meetings
3. Баранов А. В. Дальнейшее накопление опыта применения Анти-VEGF терапии перед витрэктомией при тяжелых формах ретинопатии недоношенных / А. В. Баранов, Е. Е. Сидоренко, Р. Л. Трояновский // НЕВСКИЕ ГОРИЗОНТЫ-2020: материалы науч. конференции офтальмологов с международным участием / СПбГПМУ. – СПб.: ООО «Пиастр Плюс», 2020. – С. 276–278. www.epos2019.lv
4. Баранов А. В. Ретинопатия недоношенных – что делать родителям? // Смотри на мир. Специалисты о ретинопатии недоношенных : сборник / сост. Е. В. Осипова. – СПб.: Издательско-Торговый Дом «Скифия», 2020. — С. 22–31.
5. Сидоренко Е. Е. Новый метод лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов СЭФР / Е. Е. Сидоренко, Е. И. Сидоренко // НЕВСКИЕ ГОРИЗОНТЫ-2016: материалы научной конференции офтальмологов с международным участием / СПбГПМУ. – СПб.: «Политехника-сервис», 2016. – С. 264–265.
6. Сидоренко Е. Е. Ретинопатия недоношенных. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФ) / Е. Е. Сидоренко. // Смотри на мир. Специалисты о ретинопатии недоношенных : сборник / сост. Е. В. Осипова. — СПб.: Издательско-торговый дом «Скифия», 2020. – С. 32–38.
7. Смотри на мир. Специалисты о ретинопатии недоношенных : сборник / сост. Е. В. Осипова. — СПб.: Издательско-торговый дом «Скифия», 2020. – 100 с.