

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 05 августа 2022 года
Протокол №166

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АКТИВНАЯ РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
H 35.0	Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения
H 35.2	Другая пролиферативная ретинопатия

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год (пересмотр 2019 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

РН	—	ретинопатия недоношенных
ПКВ	—	постконцептуальный возраст
А-РН	—	агрессивная ретинопатия недоношенных
ЛКС	—	лазеркоагуляция сетчатки
ИА	-	ингибиторы ангиогенеза
ИВВИА	-	интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза
НБО	—	налобный бинокулярный офтальмоскоп
ЦНС	—	центральная нервная система
ППСТ	—	первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело
ДЗН	—	диск зрительного нерва
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УЗДГ	—	ультразвуковая допплерография глаза
КТ	—	компьютерная томография
СГМ	-	сцеженное грудное молоко
ОКТ	-	оптическая когеррентная томография
ПАС	-	персистирующая аваскулярная сетчатка
ДД	-	диаметр диска

1.4 Пользователи протокола: офтальмологи, неонатологи, педиатры.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Уровень Доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложногативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

1.7 Определение [1]:

Ретинопатия недоношенных – это тяжелая витреоретинальная патология глаза, развивающаяся только у недоношенных младенцев, под воздействием ряда факторов, нарушающих нормальное созревание сосудов сетчатки и остается одной из основных потенциально предотвратимых причин детской слепоты [1]. Аберрантный ангиогенез и развитие тяжелой пролиферативной витреоретинопатии при РН обусловлены особенностями развивающейся сосудистой системы сетчатки недоношенных младенцев.

1.8 Классификация [7]:

Согласно третьему пересмотру Международной классификации РН (ICROP-3, 2021 г.) активная РН характеризуется по локализации и протяженности патологического процесса, стадии заболевания, наличию «плюс» или «пре-плюс» болезни. Также отдельно выделяют А-РН, регресс РН, реактивацию РН и отдаленные осложнения РН [7].

Локализация патологического процесса в активной РН характеризуется в 3 зонах, располагающихся концентрично ДЗН. Границы каждой зоны определяются по отношению к диску зрительного нерва (рисунок 1).

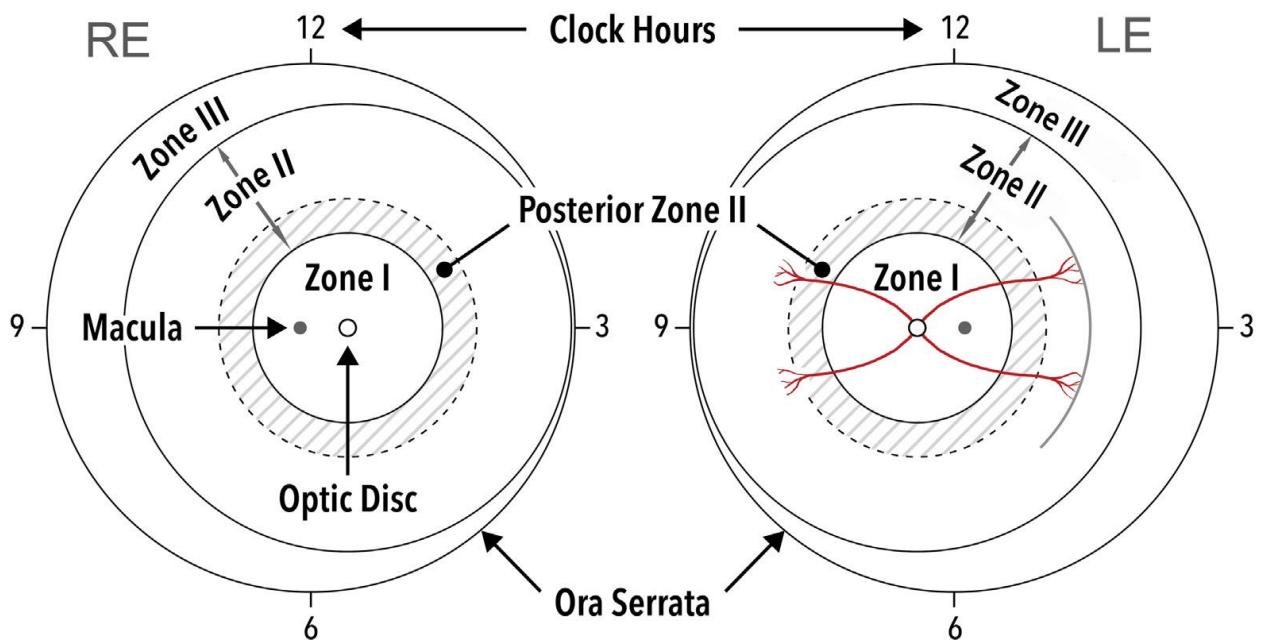
Зона I – представляет собой окружность, радиус которой равен удвоенному расстоянию от центра ДЗН до центра макулы.

Зона II – кольцевидный участок от края первой зоны шириной равной расстоянию до зубчатой линии с носовой стороны. Международный экспертный комитет по РН (далее-Комитет) рекомендует выделять кольцевидный участок шириной в 2 ДД, расположенный к периферии от границы зоны I, **как заднюю зону II**, чтобы подчеркнуть потенциально более тяжелое заболевание, чем РН, локализованная более к периферии.

Зона III - оставшийся серповидный участок сетчатки, расположенный с височной стороны к периферии от Зоны II.

Условно Зоны II и III рассматриваются как взаимно исключающие, так как анатомические ориентиры в некоторых случаях сложны для распознавания. Если васкуляризация сетчатки достигает зубчатой линии с носовой стороны, имеющиеся изменения с височной стороны определяются как в зоне III. Если в этом нельзя быть до конца уверенным, то предполагается, как зона II.

Рисунок 1 – Изображение локализации и протяженности РН.



Стадии активной РН

Стадии 1-3 активной РН определяются по наличию патологического процесса на границе васкуляризованной и аваскулярной сетчатки и характеризуются, как стадия 1 (демаркационная линия), стадия 2 (гребень), стадия 3 (экстрапетинальная неоваскулярная пролиферация или плоская неоваскуляризация).

При отсутствии признаков РН, Комитет рекомендует использовать определение «неполная васкуляризация», уточняя зону (напр. «неполная васкуляризация в зоне II»).

Стадия 1: *демаркационная линия* – тонкая белесоватая демаркационная линия, которая отделяет аваскулярную зону сетчатки от васкулярной. Линия характеризует

собой скопление веретенообразных клеток. Сосуды в области демаркационной линии расширены и извиты.

Стадия 2: *гребень (вал)* – объемный и проминирующий над плоскостью сетчатки, меняющий цвет от белесоватого до ярко-розового. Сосуды за валом резко расширены и извиты, отмечается их увеличение. Небольшие изолированные пучки неоваскулярной ткани на поверхности сетчатки, называемые «попкорн», могут быть центральнее вала. Пучки неоваскулярной ткани могут сливаться между собой и формировать раздвоение вала.

Стадия 3: экстрапаретинальная неоваскулярная пролиферация от гребня в стекловидное тело. Плоская экстрапаретинальная неоваскулярная пролиферация может наблюдаться при локализации заболевания в зоне I или задней зоне II без развития очевидного гребня или демаркационной линии. При этом значительно усиливается сосудистая активность в заднем полюсе глаза, более мощными становятся артериовенозные шунты на периферии, формируя протяженные аркады и сплетения. Экстрапаретинальная пролиферация может иметь вид нежных волокон с сосудами или плотной ткани, расположенных за пределами сетчатки над гребнем, увеличивается экссудация в стекловидное тело.

По тяжести стадия 3 подразделяется на легкую (3a), умеренную (3b) и выраженную(3c), в зависимости от распространения экстрапаретинальной фиброваскулярной ткани, инфильтрирующей стекловидное тело.

«Плюс» болезнь- признак, указывающий на тяжелое течение активной РН. Характеризуется резким расширением вен и извитостью артерий заднего полюса сетчатки, которая может нарастать по тяжести, сопровождаться расширением сосудов радужки, неоваскуляризацией радужной оболочки, ригидностью зрачка и экссудацией стекловидного тела, затрудняющим осмотр глазного дна.

Пре-плюс болезнь (далее «прет» болезнь) – промежуточная стадия, которая предшествует развитию «плюс» болезни и характеризуется сосудистой активностью заболевания. Характерно расширение и извивость сосудов сетчатки, недостаточно выраженных для диагноза «плюс» болезнь, но которые не считаются нормальными.

Наличие «плюс» или «пре-плюс» болезни отмечается рядом со стадией (РН активная зона II стадия 2 «+» или «прет»). Данные изменения оцениваются по состоянию сосудов в пределах зоны I.

Агрессивная ретинопатия недоношенных (A-RN) - быстро прогрессирующая, злокачественная форма заболевания характеризуется молниеносным течением и быстрым развитием вулканообразной отслойки сетчатки.

Определение задняя агрессивная РН (ЗАРН) ранее использовалось для характеристики тяжелой, быстропрогрессирующей РН, локализованной в задних зонах I и II. Понимая, что аналогичный процесс может быть локализован и за пределами задних зон сетчатки и у более зрелых недоношенных новорожденных,

особенно в регионах мира с ограниченными ресурсами, Комитет рекомендует использовать определение А-РН вместо ЗАРН.

Отличительной чертой А-РН является быстрое прогрессирование патологической неоваскуляризации и развитие тяжелой плюс-болезни без наличия характерных признаков классического стадийного течения РН. Ранним проявлением А-РН может быть наличие капиллярных аномалий центральнее границы васкулярной сетчатки - артериовенозных шунтов, похожих на расширенные сосудистые петли, обрамляющие зону повреждения сосудов и практически всегда имеющие возврат сосудистых петель к ДЗН. Характерно резкое расширение и извитость сосудов отмечается во всех 4 квадрантах, наличие множества артериовенозных шунтов по всей области сетчатки и быстрое развитие экстраперитинальной пролиферации, минуя классический переход I к III стадии. А-РН типично распространяется циркулярно и часто сопровождается циркулярным сосудом. При отсутствии лечения быстро прогрессирует до V стадии РН.

А-РН часто проявляется наличием характерных для III стадии обманчивой невыразительной сети плоской неоваскуляризации, которую не всегда можно разглядеть, используя линзу 28Д, офтальмоскопия с асферической линзой с большим увеличением (20Д) или флюоресцентная ангиография может быть более информативной.

Отслойка сетчатки при РН (стадии 4 и 5)

Отслойка сетчатки развивается при стадиях:

- 4 (частичная): 4а без захвата макулярной зоны;
- 4б с захватом области макулы;
- 5 (тотальная)

Признаками, указывающими на наличие отслойки сетчатки, являются потеря визуализации деталей сосудистой оболочки, зернистости пигментного эпителия и/или вид матового стекла соответствующее участку отслоенной сетчатки. Эктопия макулы и выпрямление сосудов характерный признак наличия периферической тракции.

Отслойка сетчатки при 4 стадии носит экссудативный или тракционный характер, и может развиться как при отсутствии своевременного лечения так и после лечения.

В ранний послеоперационный период после лазерной коагуляции сетчатки может наблюдаться частичная экссудативная отслойка сетчатки (4 стадия).

Тракционная отслойка сетчатки ассоциируется с прогрессирующей фибриваскулярной пролиферацией, помутнением стекловидного тела и может сопровождаться наличием липидного выпота и/или кровоизлияния под сетчаткой.

При А-РН возможно развитие тяжелой задней вулканоподобной тракционной отслойки сетчатки, обычно захватывающей макулу с участками прилежащей по

периферии сетчатки. Хотя клинически отслойка сетчатки похоже на воронкообразную отслойку при 5 стадии правильно относить данное состояние к стадии 4в, так как обработанная лазером периферические участки сетчатки прилежат, и отслойка сетчатки носит частичный характер.

Тотальная отслойка сетчатки характеризует 5 стадию РН и может быть классифицирована по конфигурации воронки: открытая-открытая (открытая спереди и сзади), открытая-закрытая (открытая спереди и закрытая сзади), закрытая-открытая (закрытая спереди и открытая сзади), закрытая-закрытая (закрытая спереди и сзади). При невозможности визуализировать задний отрезок характер отслойки сетчатки можно предположить по результатам ультразвукового сканирования.

Комитет рекомендует выделять следующие подкатегории 5 стадии РН: 5а – ДЗН просматривается при офтальмоскопии (открытая воронка); 5в – ДЗН не просматривается при офтальмоскопии по причине ретролентальной фиброплазии или отслойки сетчатки по типу закрытой воронки; 5с – характерные изменения для 5в стадии сопровождаются изменениями переднего отрезка (мелкая передняя камера, иридокорнеолентикулярные сращения, помутнение роговицы).

Протяженность РН - распространенность РН оценивается по часовым меридианам с 1-го по 12-й, при этом 12-тый часовой меридиан простирается от 12 до 1 часа.

Регресс РН.

Модель регресса активной РН при самопроизвольном регрессе отличается от регресса после лечения. Комитет выделил особенности регресса, связанных с васкуляризацией и периферические проявления РН. Первые признаки регресса, как правило, сосудистые и проявляются более быстро (уже на 1-3 день) после анти-VEGF терапии, чем после лазерной коагуляции (приблизительно 7-14 дней) или при самопроизвольном регрессе.

Признаками, указывающими на регресс РН являются:

- уменьшением выраженности «плюс» болезни, при этом дилатация и извитость сосудов могут регрессировать не одновременно (после анти -VEGF терапии дилатация сосудов нормализуется раньше, тогда как извитость сосудов может регрессировать гораздо позже или не наступить вообще);
- васкуляризация периферической сетчатки (при самопроизвольном регрессе или после анти -VEGF терапии);
- переход сосудов через демаркационную линию и гребень с дальнейшим прорастанием аваскулярной сетчатки, рост ретинальных сосудов в зону коагуляции;
- инволюция передней сосудистой мембранны хрусталика (*tunicavasculosalensis*);
- восстановление прозрачности оптических сред;
- рассасывание интракретинальных гемморагий;
- уплощением и побледнением неоваскулярной ткани;

- полное рассасывание или замещения активных проявлений РН рубцовой тканью.

Перечисленные признаки должны отмечаться, как минимум, на двух последовательных осмотрах.

Регресс РН может быть полным или неполным с сохранением патологических изменений сетчатки. На периферии могут сохраняться участки стойкой ПАС. ПАС после анти-VEGF терапии встречается чаще и распространяется на большую площадь сетчатки. Необходимо обязательно указывать локализацию (например, задняя зона II) и протяженность (например, носовая) ПАС.

Внедрение в практику анти-VEGF терапии создает новые вызовы. Клинические особенности и временные рамки характерные для регресса РН после анти-VEGF терапии отличаются от таковых после лазерного лечения. Для характеристики поздних фаз РН рекомендуется использовать 2 определения: (1) регресс – означает инволюцию и разрешение; и (2) реактивация – возврат признаков активной РН.

Реактивация РН

Реактивация РН после лечения характеризуется развитие новых очагов РН и сосудистых изменений.

При определении стадии патологического процесса при реактивации РН рекомендуется использовать примечание **реактивированная** (например, РН **реактивированная** стадии 2).

Реактивация чаще наблюдается после анти-VEGF терапии, чем при самопроизвольном регрессе, и не возникает после полной лазерной фотокоагуляции. Реактивация может наблюдаться на фоне полной или неполной регрессии РН.

Максимальный промежуток времени до реактивации после анти-VEGF терапии остается не известен, но согласно имеющимся данным, чаще всего реактивация происходит между 37 и 60 неделями ПКВ. Возможно, это зависит от вида и дозы использованного препарата. Если было сделано несколько инъекций анти-VEGF препарата существует риск развития реактивации РН в значительно поздние сроки. Признаки реактивации могут варьировать от развития демаркационной линии до признаков, характерных для 3 стадии заболевания с «плюс» болезнью. При реактивации может быть нарушено стадийное течение, характерное для активной РН. Сосудистые изменения при реактивации РН включают повторное расширение и/или извитости сосудов, характерных для «пре-плюс» и «плюс» болезни. Участки эктракоронарной васкуляризации могут выглядеть как фиброваскулярный гребень, могут прогрессировать, фиброзироваться, сокращаться и сопровождаться развитием тракционной отслойки сетчатки.

При документировании реактивации РН необходимо указывать наличие и локализацию нового участка РН, детализируя стадию, зону и протяженность с примечанием **реактивированная**. Например, наличие демаркационной линии при

реактивации РН будет отмечаться как «РН реактивированная стадия 1». При реактивации патологический процесс типично локализуется на месте первоначального гребня и/или на концах сосудов сетчатки или в любой другой зоне васкуляризированной сетчатки. Если имеются несколько участков реактивации РН, примечание реактивированная применяется к участку с более передней локализацией, как правило более активной. Прогрессирование реактивированной РН до 4 и 5 стадий связано с выпотом в стекловидное тело, развитием помутнения стекловидного тела и их фиброзным укорочением, образованием ретинальных разрывов.

Отдаленные осложнения РН

У недоношенных пациентов, даже если в анамнезе нет перенесенной РН, ряд аномалий могут привести к развитию осложнений:

- поздняя тракционная, регматогенная и, редко, экссудативная отслойка сетчатки. Отслойка сетчатки, без признаков активности РН должна расцениваться не как реактивация, а как осложнение;
- ретинонитис: из участка хронической тракции в результате регрессирования 3 стадии РН может распространяться без отслойки сетчатки до макулы и стать причиной снижения зрительных функций и нарушения поля зрения;
- персистирующая аваскулярная сетчатка: высокий риск развития зон истончений, разрывов, решетчатой дегенерации, ассоциируется с развитием отслойки сетчатки в отдаленном периоде;
- аномалии макулярной зоны включают в себя сужение фoveальной бессосудистой зоны, сглаженность или полное отсутствие фoveальной ямки, возможно связано с выраженностью активной РН и лучше визуализируются на флюоресцентной ангиографии или ОКТ;
- изменения сосудов сетчатки, включающие стойкую извитость, выпрямление сосудистых аркад с формированием эктопии макулы, серповидной складки сетчатки, часто наблюдаются аномальные недихотомические ветвления сосудов сетчатки, кольцевые соединения сосудистые аркады и телеангиэктомии, могут быть причиной рецидивирующего гемофтальма;
- глаукома может развиться у пациентов с перенесенной РН в отдаленный период наблюдения.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ: (принципы организации неонатального скрининга, мониторинга и диагностики РН):

2.1 Диагностические критерии скрининга РН:

Обязательному офтальмологическому скринингу РН подлежат недоношенные новорожденные рожденные с:

- массой тела до 2000 грамм

- гестационным возрастом до 34 недель,

- массой тела ≥ 2000 грамм, с отягощенным перинатальным и неонатальным анамнезом, тяжелым соматическим состоянием и имеющие признаки высокого риска развития РН

Наличие одного из выше перечисленных критериев достаточно для отбора ребенка в группу риска развития РН.

Первый скрининговый осмотр глазного дна осуществляется:

- на 30-31 неделе ПКВ у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 27 недель;

- на 4 неделе постнатального возраста у недоношенных новорожденных со сроком гестации ≥ 27 недель.

Повторные скрининговые осмотры глазного дна проводятся со следующей кратностью:

- не менее 1 раз в 3 дня: при подозрении на А-РН;

- не менее 1 раз в 7 дней:

неполная васкуляризация в зоне I или в задней зоне II,

имеются признаки «плюс» или «пре-плюс» болезни независимо от стадии и локализации,

3 стадия РН, независимо от локализации;

- 1 раз в 2 недели: при всех других обстоятельствах, пока не будут достигнуты критерии прекращения скрининга.

Скрининг РН (осмотры глазного дна) можно завершить при отсутствии риска развития тяжелых форм, угрожающих зрению РН:

Решение о завершении офтальмологического скрининга РН принимается при наличии одного из ниже перечисленных критериев (отсутствует риск развития тяжелых форм, угрожающих зрению РН):

1) полная васкуляризация сетчатки;

2) васкуляризация сетчатки до зоны III без предшествующих признаков РН в зонах I или II;

3) полный регресс РН.

Жалобы и анамнез: недоношенность.

Лабораторные исследования: необходимый обязательный минимум для проведения анестезиологического пособия при наличии показаний к лечению

Инструментальные исследования:

Офтальмологический скрининг РН проводится путем осмотра глазного дна при медикаментозно расширенных зрачках (с использованием мидриатических препаратов).

Для медикаментозного расширения зрачков используются комбинации препаратов в виде глазных капель 2,5% фенилэфрин и 0,5 % тропикамид (2 - х или 3-х кратные инстилляции с интервалом 15 мин.) или комбинированные препараты (фиксированные комбинации)

Осмотр глазного дна при скрининге РН проводится с помощью:

- непрямого налобного бинокулярного офтальмоскопа и бесконтактных асферических линз с оптической силой 20-28 диоптрий, для полной визуализации периферии сетчатки используются векорасширитель и склеродепрессор, подходящих для применения в неонатальной практике;
- цифровое фотографирование глазного дна на широкопольной ретинальной педиатрической камере.

Показания для консультации специалистов:

- консультации кардиолога, педиатра, невропатолога – с целью планирования проведения лазерного хирургического лечения.

2.2 Диагностический алгоритм: (приложение 1).

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Ретинобластома (экзофитный рост)	Лейкокория, экзофталм, выворот пигментной каймы, опухолевые узелки в радужке, расширение зрачка, псевдогипопион при распаде опухоли. Наследственная предрасположенность, двух сторонне поражение характерно только в 19,2 % случаях, при этом, обычно существует интервал между поражением глаз,	Биомикроскопия, офтальмоскопия, УЗИ органа зрения; УЗДГ органа зрения; Компьютерная томография	В анамнезе указание на недоношенность; Всегда двухсторонне поражение. Отсутствие наследственной предрасположенности. При РН компьютерная томография не дает результатов

	<p>который может достигать нескольких лет.</p> <p>Признаки на компьютерной томографии ретинобластомы - включают наличие очагов обызвествления в опухоли, расширение и затемнение глазницы, а также увеличение зрительного отверстия при прорастании опухоли в полость черепа.</p>		
Ретинит Коатса	<p>Поражает большей частью мальчиков (3:1), в 98% случаев заболевает один глаз.</p> <p>Доминирующим симптомом болезни Коатса, кроме характерных сосудистых проявлений (телеангиэкзазии, расширенные артериолы, капилляры и венулы, микро и макроаневризмы), являются проминирующие отложения твердого экссудата ярко-желтого цвета в слоях сетчатки и субретинальном пространстве, локализующиеся преимущественно в заднем полюсе.</p>	<p>Биомикроскопия, офтальмоскопия, УЗИ органа зрения</p>	<p>В анамнезе указание на недоношенность;</p> <p>Всегда двухсторонне поражение.</p>
Дисплазия сетчатки, болезнь Норри, синдром Вагнера	<p>наследственная предрасположенность (по рецессивному типу), поражение лиц мужского пола,</p>	<p>Биомикроскопия, офтальмоскопия, ДНК-диагностика</p>	<p>В анамнезе указание на недоношенность;</p> <p>Всегда двухсторонне поражение.</p> <p>Отсутствие (определение)</p>

	выраженные последствия увеита, быстроразвивающаяся катаракта. Заболевание, как правило, всегда заканчивается атрофией глазных яблок. Для большинства детей характерна умственная отсталость (60%) и глухота (30%).	специфических мутаций в гене - NDP).	генетической предрасположенности.
Кровоизлияния в стекловидное тело	Кровоизлияния на глазном дне, как правило, появляются у доношенных, с большим весом, новорожденных, сразу после рождения и являются результатом тяжелой родовой травмы. Изменения со стороны ДЗН в отрыве от характерных периферических проявлений, могут быть ошибочно расценены как проявления внутричерепной гипертензии и различных патологических состояний ЦНС с развитием застойного ДЗН	Офтальмоскопия, УЗИ органа зрения	В анамнезе указание на недоношенность; Всегда двухсторонне поражение.
Метастатический эндофталмит	Хориоретинальный очаг в заднем отрезке, с четкими границами, при воспалении могут быть стушеваны, с перифрокальным воспалением и экссудацией в стекловидном теле.	офтальмоскопия	В анамнезе указание на недоношенность; Всегда двухсторонне поражение.
Первичное персистирующее гиперпластическое	Микрофталм, мелкая передняя камера, удлиненные цилиарные	Биомикроскопия, Офтальмоскопия,	В анамнезе указание на недоношенность;

<p>стекловидное тело (ППСТ)</p> <p>отростки, катаракта. Наиболее надежными дифференциальными признаками считаются доношенность и одностороннее поражение.</p> <p>Патологические проявления при ППСТ выглядят как плотная, трубчатая масса, простирающаяся от хрусталика к сетчатке по направлению гиалоидного канала. Кровоизлияния при ППСТ преретинальные или субретинальные, часто с характерным уровнем крови.</p>	<p>УЗИ органа зрения</p>	<p>Всегда двухсторонне поражение.</p>
--	--------------------------	---------------------------------------

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации при активной РН являются:

- любая РН в зоне I с признаками "плюс" болезни;
- РН 3 стадии в зоне I с или без признаков "плюс" болезни;
- РН 2 или 3 стадии в зоне II с признаками "плюс" болезни

NB! Несмотря на то, что нет конкретных доказательств, позволяющих рекомендовать определенный временной интервал между выявлением показаний к проведению лечения и непосредственно проведением лечения, проведение лечения в течение 48-72 часов, этот временной интервал должен быть стандартом, к которому необходимо стремиться.

4.2 Показанием для экстренной госпитализации (в течение 24 часов) являются:

- агрессивная РН (любое проявление болезни).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [8-11, 14,16]:

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы): нет.

5.2 немедикаментозное лечение:

- режим – мать и дитя;
- диета – СГМ или грудное вскармливание;

5.3 медикаментозное лечение проводится:

- во время хирургического вмешательства транспупиллярной лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки – мидриатические препараты, увлажняющие капли.
- в послеоперационном периоде для предупреждения наслоений вторичной инфекции – антибиотики местного применения; с противовоспалительной целью – глюкокортикоиды;
- **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [22-26]**

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ введения	Разовая доза и кратность применения	Уровень доказательности
М – холинолитики пролонгированного действия, мидриатики	Фиксированная комбинация фенилэфрина гидрохлорид/ тропикамид - глазные капли	Инстилляции в конъюнктивальную полость	по 1 капле в каждый глаз, трехкратно с интервалом 15 минут за 40 мин до осмотра	B
Ингибитирующие ангиогенез	Ранибизумаб раствор для инъекций	Интравитреальное введение (0,2 мг) – 0,02 мл	от одной до трех интравитреальных инъекций	B
Глюкокортикоиды	Дексаметазон 0,1 % глазные капли	Инстилляции в конъюнктивальную полость	2 капли 6 раз в сутки после операции и далее по убывающей схеме 2 раза	B
Противомикробные препараты	Левофлоксацин глазные капли/ Офлоксацин глазные капли	Инстилляции в конъюнктивальную полость	2 капли 4 раза в сутки после операции – в течение пяти дней	C

5.4 Хирургическое вмешательство [17-20]: является основным общепризнанным способом лечения активной РН и профилактики развития тяжелых форм заболевания. Механизм воздействия коагуляции объясняется деструкцией ишемических зон аваскулярной сетчатки – источника ишемических стимулов. В результате коагуляции происходит перерождение сетчатки в тонкую глиальную ткань с атрофией пигментного эпителия, обнажением мембранны Бруха и атрофией подлежащих

сосудов хориоидеи, капилляров (образование хориоретинального рубца). Для эффекта воздействия необходимо заблокировать не менее 75 % аваскулярных зон.

• **Транспупиллярная лазеркоагуляция.** При транспупиллярной лазеркоагуляции с фиксацией на НБО, для иммобилизации век используются специальные векорасширители для новорожденных детей. В зависимости от диоптрийности асферической лупы (20 или 28 дптр) подбирается фокусное расстояние от глаза хирурга до сетчатки пациента и устанавливается фиксационная лазерная метка. Нужно добиться четкости изображения наводочной метки на сетчатке (регулируется путем изменения положения головы хирурга). Правильно сфокусированная на сетчатке метка имеет четкие границы, а при изменении фокусного расстояния «расплывается». Лазерный луч следует направлять перпендикулярно плоскости коагулируемой сетчатки. Коагуляты ставятся от вала к периферии, расстояние между коагулятами должно составлять 0,5-1 размер коагулята и занимать всю аваскулярную сетчатку (не менее 75 %). Лазерные коагуляты должны иметь округлую форму и бледную (не белую) окраску. При обширных аваскулярных зонах целесообразно проводить сливную коагуляцию. При агрессивной РН следует дополнительно проводить коагуляцию зон сосудистых аркад перед границей с аваскулярной сетчаткой. Следует отметить, что коагуляты в дальнейшем увеличиваются в размере, могут сливаться. Параметры коагуляции в каждом случае подбираются индивидуально и зависят от тяжести РН и длины волны лазерного излучения (532 нм и /или 810нм): мощность варьирует и в среднем составляет от 80 до 300 (400) мВт, время экспозиции – 0,2-0,3 сек. Число коагулятов зависит от площади аваскулярных зон и методики коагуляции

NB! Параметры коагуляции в каждом случае зависят от вида лазера и используемого оборудования. Транспупиллярная лазеркоагуляция проводится в условиях анестезиологического пособия.

• **Транспупиллярная лазеркоагуляция аваскулярной сетчатки**

Показания:

Абсолютными показаниями к проведению лазерной коагуляции сетчатки является:

РН I типа (высокий риск развития тяжелых форм):

- любая РН в зоне I с признаками "плюс" болезни;
- РН 3 стадии в зоне I с или без признаков "плюс" болезни;
- РН 2 или 3 стадии в зоне II с признаками "плюс" болезни
- агрессивная РН (любое проявление болезни);

Относительными показаниями к проведению лазерной коагуляции сетчатки являются:

- РН 3 стадии в зоне II без признаков "плюс" болезни;
- РН 1 и 2 стадии в зоне I без признаков "плюс" болезни.

Противопоказания: Отслойка сетчатки– 4 а-в и 5 стадия [9]

- **Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА)**

Интравитреальное введение ИА — хирургическая манипуляция перфорации склеры в области плоской части цилиарного тела инъекционной иглой с последующим введением в стекловидное тело лечебной субстанции. В результате создается наибольшая концентрация в тканях глаза (в стекловидном теле остается до 51,4 % лекарственного вещества, в сетчатку и сосудистую оболочку проникает 13,2 % введенной дозы). Проведение интравитреального введения ИА проводит офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций.

ИВВИА при активной РН проводится в условиях операционной с соблюдением принципов асептики и антисептики, требуемых для выполнения оперативных вмешательств в офтальмологии.

Рекомендуемая доза ингибитора ангиогенеза (Ранибизумаб) для недоношенных новорожденных составляет 0,2 мг и вводится в виде инъекции в стекловидное тело. Этот объем соответствует объему инъекции в 0,02 мл. Лечение активной РН у недоношенных новорожденных начинается с однократной инъекции в стекловидное тело глаза и может назначаться в оба глаза в один день. При этом ИВВИА на парный глаз проводится, как самостоятельное вмешательство. В течение шести месяцев после начала лечения допускается проведение до трех ИВВИА в один глаз, если есть признаки активности заболевания. Введение более трех ИВВИА в один глаз при активной РН не изучена [27].

Метод и путь введения ИВВИА

Интравитреальное введение. Вводить ранибизумаб должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций. Методика - прямая интравитреальная инъекция.

Данная методика распространяется раздельно для каждого глаза с соблюдением принципов асептики и антисептики, требуемых для выполнения оперативных вмешательств в офтальмологии.

При проведении данной процедуры происходит: размыкание артериовенозных шунтов по всей сетчатке, уменьшение сосудистой активности заболевания. По данным цифровой морфометрии улучшается состояние калибра ретинальных сосудов, уменьшение извитости и рассасывание множественных кровоизлияний, что в итоге приводит к регрессу заболевания.

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА)

Показания для проведения ИВВИА являются РН:

- зона I любая стадия с «плюс» - болезнью
- зона II - 3 стадия с «плюс» - болезнью
- зона 1-2: А-РН(любое проявление болезни)

Противопоказание:

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата;
- подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации;
- активное тяжелое интраокулярное воспаление [27].

5.5 Дальнейшее ведение:

- послеоперационное наблюдение имеет две цели: определение потребности в повторном вмешательстве и мониторинг регресса заболевания;
- первый осмотр после лазерной коагуляции сетчатки при РН проводится в первые сутки после операции. Еженедельные осмотры, по меньшей мере, продолжаются до выявления признаков снижения активности заболевания или ее регресса;
- повторное вмешательство после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза требуется, если нет признаков регрессии активной РН (выбор метода лечения имеет дифференцированный подход и зависит от наличия и протяженности экстрапетинальной пролиферации и сосудистой активности заболевания; общего состояния ребенка и возможности проведения анестезиологического пособия);
- повторное вмешательство после транспупиллярной лазеркоагуляции сетчатки обычно проводится через 7-14 дней после лечения, при отсутствии регресса РН;

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- уменьшение сосудистой активности в заднем полюсе глаза;
- исчезновение извитости, нормализации калибра ретинальных сосудов и начального регресса артериовенозных шунтов;
- продолжающийся рост ретинальных сосудов после ИВВИА в ранее аваскулярную зону или после ЛКС в зону лазерной коагуляции (ранее аваскулярную зону);
- на 14 сутки рассасывание и исчезновение ретинальных кровоизлияний, начальное уплощение демаркационного вала «вала», изменение его цвета до бледно-серого;
- на 30 сутки исчезновение «вала», полный регресс экстрапетинальной вазопролиферации (после ТПЛК).

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Шарипова Асель Усенбаевна – кандидат медицинских наук, ТОО «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней», заведующий отделом центра РН; ведущий преподаватель ОПО г. Алматы.

- 2) Тулетова Айгерим Серикбаевна - кандидат медицинских наук, директор филиала ТОО «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней» г. Нур-Султан.
- 3) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – клинический фармаколог (врач) Департамента по медицинским и регуляторным вопросам КФ “University Medical Centre”.
- 4) Саукенова Динара Маулютовна – врач – офтальмолог Департамента хирургии КФ “UniversityMedicalCentre”.
- 5) Смагулова Сабина Асылбековна - ТОО «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней» преподаватель отдела последипломного образования.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Утельбаева Зауреш Турсыновна – доктор медицинских наук, АО «Национальный медицинский университет», кафедра офтальмологии.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A. Characteristics of infant with severe retinopathy of prematurity in country with low, moderate and high levels of development: implication for screening programs. Pediatrics. 2005;Vol.115 No.5:518- 525.
- 2) Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. Ophthalmology 2015;122:200-210
- 3) G. Cavallaro et all. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge // Acta Ophthalmol. – 2014. - No 92. –P. 2–20.
- 4) International Committee for the Classification of ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity // Arch. Ophthalmol. – 1984.- Vol. 102.- P. 1130-1134.
- 5) International Committee for the Classification of the Late Stages of ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity II. The Classification of retinal detachment. // Arch. Ophthalmol. – 1987.- Vol. 105.- P. 906-912.
- 6) The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited// An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity // Arch Ophthalmol. - 2005. - Vol.123, № 7. - P. 991-999.

- 7) International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition.// Arch Ophthalmol. - 2021. - Vol.128, № 10. - P. 1-18.
- 8) Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes // Pediatrics. — 2000. — Vol. 105, № 2. — P. 295-310.
- 9) Good W.V. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity(ETROP) randomized trial // Trans.Am.Ophthalmol.Soc.—2004.—Vol.102.—P.233-248.
- 10) Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics 2005; 116(1):15-23.
- 11) Hussan N., Clive J., Bhandary V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997 // Pediatrics. – 1999. – Vol. 104, № 3. – P.26.
- 12) Хватова А.В., Катаргина Л.А. Состояние и перспективы исследований по проблеме ретинопатии недоношенных // Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных: материалы симпозиума. - М., 2000. – С. 3-15.
- 13) Сомов Е.Е. Ретинопатия недоношенных: Теория и современная практика //Невские горизонты: материалы юбилейной научной конференции, посвященной 75-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии.– Спб., 2010. – С. 400-406.
- 14) Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. American Academy of pediatrics/ Pediatrics. 2013. – N 1, V. 131.-P. 188-195.
- 15) Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Особенности течения и тактика лечения активных стадий ретинопатии недоношенных на современном этапе // Невские горизонты: материалы юбилейной научной конференции, посвященной 75-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии.– Спб., 2010. – С. 353-357.
- 16) Isenberg S, Everett S. Cardivascular effects of mydriatics in low-birth-weight infants. J Pediatr 1984; 105(1):111-112.
- 17) Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2000; 107(2):324-327.
- 18) Rezai KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005; 123(5):621-626*
- 19) Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity. UK Retinopathy of Prematurity Guideline, May 2008. Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine & BLISS.

Available

at:

<http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/ROP%20Guideline%20-%20Jul08%20final.pdf>

- 20) Autrata R, Krejcírová I, Senková K, Holoušová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. Eur J Ophthalmol. 2012;22(5):687–694. [PubMed]
- 21) Yichen Bai¹, Huanjie Nie², Shiyu Wei¹, Xiaohe Lu¹, Xiaoyun Ke¹, Xuejun Ouyang³, Songfu Feng¹. Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity. British Journal of Ophthalmology 2019; **103**: 10.1136/bjophthalmol-2019-314158
- 22) Kang HG¹, Choi EY¹, Byeon SH², Kim SS², Koh HJ², Lee SC², Kim M³. Intravitreal ranibizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: efficacy, anatomical outcomes and safety. Br J Ophthalmol. 2019 Sep;103(9):1332-1336.. [PubMed]
- 23) A. Stahl., D. Lepore., A. Fielder., B. Fleck., J. Reynolds M. F Chiang et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomized controlled trial. The Lancet 2019 Oct. Vol 394/ P 1551-1559.
- 24) Zhang G., Yang M., Zeng J. et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. Retina. 2017; 37: 710-717.
- 25) Stahl A., Krohne TU., Eter N. et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. JAMA Pediatrics. 2018; 172: 278-286.
- 26) Clinical Practice Guidelines for the Management of Retinopathy of Prematurity. Summarized Version, 2017

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ АКТИВНАЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Непрямая бинокулярная офтальмоскопия недоношенных новорожденных целевой группы риска (масса тела при рождении до 2000 грамм; гестационным возрастом менее 34 недель)

Первый скрининговый осмотр:

- на 30-31 неделе ПКВ у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 27 недель
- на 4 неделе постнатального возраста у недоношенных новорожденных со сроком гестации ≥ 27 недель.

