

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ле Хоанг Тханг

**ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВОВ РЕТИНОПАТИИ
НЕДОНОШЕННЫХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ
АНГИОГЕНЕЗА**

3.1.5 - Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент,
Сидоренко Евгений Евгеньевич

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Этиология ретинопатии недоношенных	13
1.2. Патогенез ретинопатии недоношенных	31
1.3. Лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами ангиогенеза	34
1.4. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных и частота ее рецидивов после введения ингибиторов ангиогенеза.....	41
1.4.1. Бевацизумаб	42
1.4.2. Ранибизумаб	48
1.4.3. Афлиберцепт.....	51
1.4. Заключение	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	56
2.1. Общая характеристика материала	56
2.2. Дизайн исследований.....	60
2.3. Клинические и биохимические методы исследования	61
2.4. Методы офтальмологической диагностики.....	63
2.5. Лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза.....	66
2.6. Статистическая обработка результатов	69
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	70
3.1 Клиническая характеристика обследованных больных	70
3.1.1. Клиническая характеристика основной группы	72
3.1.2. Клиническая характеристика группы сравнения	78
3.2. Различия в демографических данных пациентов двух групп	81

3.3. Разница клинических и лабораторных показателей между двумя группами пациентов.....	86
3.4. Частота рецидивов ретинопатии недоношенных после интравитреальной инъекции афлиберцептом в зависимости от гестационного возраста.....	89
3.5. Частота рецидив ретинопатии недоношенных после интраокулярной инъекции афлиберцепта, в зависимости от массы тела ребенка при рождении	94
3.6. Влияние показателей ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга ребенка на развитие ретинопатии недоношенных	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113

ВВЕДЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) является вазопролиферативным заболеванием, поражающим ткани глаз недоношенных и особенно глубоконедоношенных новорожденных с предельно низкой массой тела и малым гестационным возрастом. Сегодня такую РН называют «трагедией на всю жизнь» [50]. Современные достижения медицины в последние годы увеличивают шансы на выживание глубоко недоношенных детей, что приводит к росту случаев ретинопатии недоношенных. Ретинопатия недоношенных включена в программы скрининга недоношенных детей практически во всех странах мира. Каждый год в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей, и из-за ретинопатии недоношенных более 30 000 из них лишаются зрения или становятся слабовидящими [8, 13, 16, 29, 64]. Особенно беспокойным является факт того, что даже в настоящее время большое количество пациентов в возрасте от 25 до 35 лет лишаются зрения из-за ретинопатии недоношенных [7].

Лечение РН, к сожалению, является большой проблемой и существующие методы не удовлетворяют требованиям клиники. С 80-х годов 20 века для лечения РН применяли криопексию аваскулярной зоны сетчатки. Однако, в настоящее время этот способ уже не является лучшим методом лечения из-за множества недостатков. Криопексия считается травматичной методикой, процедурой сложной и сопряженной с риском системных осложнений, а также и с риском развития побочных эффектов [73, 75].

В большинстве стран лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) признана основным методом лечения РН и считается «золотым стандартом». Хотя этот метод лечения значительно вытеснил криотерапию, но существует большое количество осложнений, требующих утонения показаний к данному методу лечения (требуется дорогое и сложное оборудование, травматичность хирургического вмешательства, длительность операции, обширная зона

повреждения сетчатки и т.д.), имеет много отдаленных осложнений, а потому поиск более эффективных методов лечения РН остается актуальной задачей [34].

В последнее время новые возможности в лечении РН открывают препараты блокирующие патологический ангиогенез. Препараты, такие как пегаптаниб (Макуген), ранибизумаб (Луцентис), бевацизумаб (Авастин) и афлиберцепт (Эйлеа), которые успешно применяются в лечении возрастной и экссудативной макулодистрофии у совершеннолетних пациентов [32, 34, 37, 38, 41, 106, 111, 120].

Лечения РН ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаб и ранибизумаб) дали обнадеживающие результаты применения [34, 141, 145]. Новый препарат афлиберцепт имеет ряд преимуществ, открывая возможность избегать ряда осложнений и получать более лучшие результаты лечения. Данные о том, что период полураспада афлиберцепта превышает почти в два раза период полураспада бевацизумаба и ранибизумаба создают надежды на более высокую его эффективность [74, 80].

Однако в детской офтальмологии опыт интравитреального введения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (СЭФР) ограничен, и их использование все еще находится на стадии исследований и разработок. Данные о результате исследований препаратов данной группы в области детской офтальмологии являются ограниченными и оценки препаратов эффективности противоречивы. Существующие публикации охватывают только небольшое количество исследований, которые характеризуются раздробленностью и противоречивыми данными. Кроме того, методика ведения пациентов и профилактика рецидивов до конца не разработаны. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования, которые являются основной целью нашей работы.

Степень разработанности проблемы

В ряде исследований были обнаружены случаи низкой эффективности однократной инъекции ингибитора СЭФР афлиберцепта у недоношенных детей с РН и возникшего в последующем рецидива РН [34, 77]. Нашей кафедрой, участвующей в 4 международных клинических исследованиях, внесен существенный вклад в решении данной этой проблемы, но остаётся еще много не решенных вопросов. Недостаточный объем международного опыта применения афлиберцепта, а также отсутствие анализа причин рецидивов РН после интравитреального введения афлиберцепта стали основной мотивацией для проведения наших работ.

Цель исследования

Улучшить эффективность лечения ретинопатии недоношенных детей путем изучения факторов риска рецидивов ретинопатии недоношенных после введения ингибиторов ангиогенеза.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска рецидива ретинопатии недоношенных, выделить группы пациентов с повышенным риском рецидива ретинопатии недоношенных.
2. Исследовать влияние сопутствующей патологии (родоразрешение путем кесарева сечения, показатели шкалы Апгар, постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях, лазеркоагуляция сетчатки, площадь поверхности тела, окружность груди) на частоту рецидива ретинопатии недоношенных после введения интравитреального введения афлиберцепта.
3. Определить влияние гестационного возраста ребенка на эффективность лечения, сроки и частоту рецидива ретинопатии недоношенных после интравитреального введения афлиберцепта.

4. Изучить влияние веса ребенка на частоту и время рецидивов ретинопатии недоношенных и эффективность ее лечения афлиберцептом.
5. Разработать меры профилактики рецидивов ретинопатии недоношенных после инъекций афлиберцепта.
6. Провести анализ причин рецидивов ретинопатии недоношенных после инъекций ингибиторов ангиогенеза.

Научная новизна результатов исследований

1. Впервые в мире определены факторы риска рецидива РН после интравитреального введения афлиберцепта. Самыми значимыми факторами, влияющими на частоту рецидива, являются гестационный возраст и вес ребенка при рождении. У глубоко недоношенных и маловесных детей чаще развивается РН, лечение менее эффективно и с большей частотой возникают рецидивы РН после инъекций ингибиторов ангиогенеза.
2. В наших исследованиях отмечено, что на частоту рецидивов РН влияет вес ребёнка на момент первой инъекции афлиберцепта, отражающий динамику увеличения массы тела.
3. Более раннее время рецидива в группе маловесных детей подтверждает, что РН разнообразна и ее течение у маловесных детей протекает тяжелее.
4. Предложен курс ведения экстремально недоношенных детей после инъекции афлиберцепта. Курс лечения ингибиторами СЭФР может состоять из 2 инъекций, реже больше. Повторная инъекция не вызывала осложнений. При наличии факторов риска рецидива РН необходимо: 1) проводить одновременно инъекции в оба глаза (при наличии двустороннего процесса), для повышения эффективности лечения афлиберцепта, 2) надо быть готовым к повторной инъекций в этой группе детей для чего необходимо проводить тщательный контроль за ними в первые 2 месяца с осмотром глазного дна.

Теоретическая и практическая значимость работы

Отмечено большое количество факторов риска рецидива РН. Проведенные исследования указывают, что разброс в оценке эффективности лечения и частоты рецидивов нельзя проводить без учета факторов риска. Так частота рецидивов после инъекции афлиберцепта у детей с массой тела до 900 г в 5 раз чаще чем у детей с весом более 1200 г. Очевидно, что это служит причиной больших разбросов в оценке метода лечения.

Большинство исследований проведенных нами предназначены практическому здравоохранению. Они определяли факторы риска возможного рецидива, нацеливали на их выявление, рекомендуя особые условия наблюдения после инъекции, предлагая также меры профилактики рецидивов: одновременно вводить ингибиторы СЭФР в оба глаза для повышения эффективности лечения РН, проводить регулярные осмотры до завершения ангиогенеза.

Методология и методы исследований

Диссертационная работа построена на последовательном применении методов научного исследования. Исследование выполнено в формате когортного ретроспективного сравнительного исследования, включающего клинические, инструментальные и статистические методы. После интравитреального введения ингибитора СЭФР были проведены клинические и офтальмологические наблюдения за детьми при сравнительном одноцентровом контролируемом клиническом исследовании. Современные методы сбора, хранения и анализа данных применялись в ходе исследования, а также строго соблюдались критерии отбора пациентов в соответствии с поставленными целями исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение РН и эффективность ее лечения зависят от степени недоношенности новорожденного ребенка.

2. Факторами риска рецидива РН недоношенных после ее стабилизации афлиберцептом являются: степень недоношенности (4 степень), гестационный возраст (<27 недель), масса тела при рождении (900 г), время О2 поддержки (более 5 суток), колебания показателей газового состава крови и рН (оптимальный уровень сатурации = 89-94%), многоплодная беременность, переливание крови, обвитие пуповиной, ИВЛ ($p < 0,001$).

3. Доказано, что такие факторы, как родоразрешение путем кесарева сечения, шкала Апгар через 1 минуту, 5 минут, поддержка СиПАП в первые дни жизни, проведение лазерной коагуляции сетчатки, площадь поверхности тела и окружность грудной клетки на момент инъекции, не имеют статистически значимого влияния на вероятность рецидива РН.

4. При наличии факторов риска рецидива РН рекомендовано:

- Проводить одновременно инъекции в оба глаза (при наличии двустороннего процесса), что повышает эффективность лечения афлиберцептом;

- Необходимо предупредить родных о возможной повторной инъекции у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела;

- Проводить осмотр глазного дна каждые 7 дней в течении первых 2 месяцев после оперативного лечения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена значительным и репрезентативным объемом данных, включая выборки исследований и количество детей, подвергнутых обследованию. Исследования проводились с использованием современных высокоинформативных методов, а также

применялись надлежащие статистические методы обработки данных. Статистический анализ данных проводился с использованием программы SPSS Statistics (аббревиатура англ. «Statistical Package for the Social Sciences» - «статистический пакет для общественных наук»), версия 26.0, разработчик - IBM компания, США.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении большого клинического материала и теоретических положений последних лет по проблеме РН. В работе использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и рекомендованы к защите на совместном межкафедральном совещании кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также на конференциях и съездах «Особенности ведения недоношенных детей во Вьетнаме. Методы лечения РН», секция офтальмологии «Мультидисциплинарный подход при лечении офтальмологических заболеваний у детей» (XIV Научно-практическая конференции «Детская медицина - 12 шагов в будущее», Москва, 2023), «Причины рецидивов ретинопатии недоношенных после введения ингибиторов ангиогенеза (афлиберцепта)» (XVI Российский общенациональный офтальмологический форум, Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 работы опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности «3.1.5. Офтальмология». Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам №5, №7 паспорта научной специальности «офтальмология (медицинские науки)».

Внедрение результатов работы

Основные положения и выводы диссертации включены в программу лекционного цикла и практических занятий кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Практические результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику врачей отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы (НПЦ ДП ДЗМ) и офтальмологического отделения в Российской детской клинической больнице (РДКБ) - филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автор активно участвовал в выборе направления диссертационного исследования, определении цели и задач исследования, а также разработке экспериментальных и клинических методик для их достижения.

Автором лично проведен набор пациентов, клиническое и инструментальное обследование: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, УЗИ глаз (А-сканирование, В-сканирование), забор и обработка результатов биохимических, клинического анализа крови

пациентов, участие в процессе приготовления интравитреальных инъекций ингибиторов СЭФР детям с активными формами РН.

Автором выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, статистическая обработка, представление результатов, сопоставление с ранее опубликованными работами. Автор также внёс значительный вклад в подготовку научных публикаций. Общий личный вклад автора составил 90%.

Объем и структура диссертационной работы

Работа состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 157 источников: 64 отечественных и 93 зарубежных, и приложения. Диссертация изложена на 132 страницах, иллюстрирована 40 рисунками и 9 таблицами. Диссертация изложена на русском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология ретинопатии недоношенных

Ретинопатия недоношенных (РН) — вазопролиферативное заболевание сетчатки, поражающее детей с низкой массой тела при рождении и недоношенных. РН является ведущей причиной детской слепоты во всем мире, а совсем недавно в странах с низким и средним уровнем дохода возникла «третья эпидемия» РН. Этот рост заболеваемости связан с увеличением количества отделений интенсивной терапии новорожденных, доступных для обеспечения кислородом и улучшения выживаемости новорожденных. Сегодня болезнь рассматривается врачами как «трагедия на всю жизнь», или «глобальная проблема здравоохранения» [10, 11, 12, 43, 44, 45, 48, 52, 53, 54, 56, 59, 60]. Мировая детская офтальмология добилась значительных успехов в диагностике и лечении, но около 20% детей с РН по-прежнему имеют множество проблем со зрением. Кроме того, у некоторых пациентов даже в более взрослом возрасте возникают осложнения со стороны сетчатки.

По статистике ежегодно во всем мире рождается преждевременно около 15 миллионов малышей (нормальный срок беременности 37-42 недели). Из них около 20 000 детей будут слепыми из-за РН и еще 12 300 будут слабовидящими [4, 13, 16, 29, 64].

Работа неонатологов и педиатров играют важную роль в профилактике, выявлении и лечении РН. Географические различия в эпидемиологии РН наблюдались во всем мире в течение последних нескольких десятилетий из-за региональных различий в неонатальной помощи.

За последнее десятилетие неонатальная помощь в мире претерпела некоторую эволюцию. Усилилась централизация и внедрение новых методов лечения, включая токолитическую терапию для остановки сокращений матки, антенатальное введение кортикостероидов матерям при преждевременных родах

и лечение недоношенных детей сурфактантом для ускорения созревания легких плода. Эти достижения способствовали увеличению числа выживших в отделениях интенсивной терапии новорожденных [72]. Зафиксировано увеличение в 10 раз частоты выживаемости у глубоко недоношенных новорожденных. В период с 1940-х г. до 2003 г. значительно увеличилась выживаемость детей с массой тела менее 1000 г. при рождении. В 1940-х годах эта выживаемость составляла всего 8%, в то время как в 2003 году она значительно повысилась и достигла 78% [55, 61, 62].

Согласно мировой статистике, 19-47% недоношенных детей подвержены риску развития РН, 5-16,1% таких детей нуждаются в лазерном лечении и 15-20% из них имеют проблемы с умственным развитием [112, 113, 114]. Во многих исследованиях также сообщается, что недоношенные дети, зачатые методом экстракорпорального оплодотворения, имеют высокую степень РН [46, 49, 55].

Сидоренко Е.И. отмечал, что в Российской Федерации частота преждевременных родов возросла с 53,4 на 1000 живорождений в 1985 г. до 59,2 на 1000 живорождений в 2000 г. [50].

Отчеты, составленные в Москве, свидетельствуют о более чем 20% увеличении числа недоношенных детей в период с 2007 по 2010 годы, причем 34,7% из них находятся в зоне риска развития РН [1, 4, 7, 9, 12, 15].

Отчеты по всему миру также дают аналогичные результаты по частоте РН, как в Канаде - 16,2%, в Турции - 23% и в Кувейте - 37,8%. Данный показатель варьируется в диапазоне от 9% до 45.9%, а у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000 г. этот показатель достигает от 69% до 90%. 26% недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 27 недель в Бельгии имеют РН, в Швейцарии этот показатель составляет 73%, а в Австрии - 16%. 10% детей с гестационным возрастом менее 29 недель в Австралии и Новой Зеландии страдают от этого заболевания, а в Норвегии этот показатель

составляет 33% для детей с гестационным возрастом до 28 недель [2, 43, 57, 78, 82, 84, 95, 100].

Согласно отчету Канадской неонатальной сети за 2021 год, у 53% младенцев, рожденных до 32 недели гестации (ГВ), РН развивается поэтапно, у 7–8% развивается тяжелая РН, а от 5% до 6% нуждаются в лечении [81]. В Москве 26% недоношенных детей имеют РН и 10-15% имеют проблемы со зрительными функциями [1, 5, 10, 12, 14, 16, 17, 18].

В развивающихся странах РН является ведущей причиной слепоты и нарушений зрения у детей с заболеваемостью 450 на 10 миллионов детей, что намного больше, чем в развитых странах (60 на 10 миллионов детей) [1, 11, 12, 57, 97, 101, 131].

Ретинопатия недоношенных — заболевание структур глаза у недоношенных детей, поэтому по предложению Сидоренко Е.И., целесообразно ее называть «офтальмопатия недоношенных» [50]. Точный механизм заболевания до конца не известен, но было выявлено множество взаимодействующих факторов. Для более глубокого понимания патогенеза РН необходимо изучить процесс полноценного ангиогенеза глаза у недоношенных. Ключевым фактором, определяющим клинические симптомы данного заболевания, является аномальное развитие сосудов сетчатки. Очевидно, что нормальная сосудистая сеть сетчатки в первую очередь подавляется, а во вторую очередь следует неконтролируемый рост. Чем больше незрелость детей, тем обширнее площадь аваскулярной зоны на периферии сетчатки [60].

Кафедра офтальмологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, являющегося федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования, подведомственного Министерству здравоохранения Российской Федерации, внесла существенный вклад в изучение этой проблемы [19, 20, 21, 22, 23, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36,

37, 38, 39, 41, 51, 60, 63]. Кафедра в настоящее время активно занимается разработкой методики лечения РН с использованием препарата «афлиберцепт». Эта работа проводится в рамках двух международных исследований: «Firefleye» (фирма Байер) и «Butterfly» (США, фирма Регенерон).

РН является многофакторным заболеванием, и с тех пор, как это заболевание было описано Терри в 1942 году, было выявлено множество факторов риска. Наиболее важные из них будут упомянуты ниже.

Легочная недостаточность, требующая вспомогательной вентиляции, а также оксигенотерапии, была известным фактором риска с 1950-х годов. Колебания напряжения кислорода в артериальной крови, а также гипоксия и гипероксия могут иметь серьезные последствия, поскольку относительная гипероксия может привести к повреждению капилляров сетчатки, а последующая ишемия стимулирует вазопролиферацию.

На сегодняшний день основным фактором риска РН является степень незрелости ребенка. Как частота, так и тяжесть РН обратно пропорциональны гестационному возрасту и массе тела при рождении. Было показано, что за последнее десятилетие плохая послеродовая прибавка в весе и низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке в течение первых недель жизни являются важными предикторами РН [72].

Качество оказываемой помощи важно при развитии РН, так, дети, рожденные в крупных неонатальных отделениях, имеют более низкую частоту и тяжесть РН, даже несмотря на то, что дети, направляемые в эти отделения, часто являются менее здоровыми, а также более недоношенными.

Этническая принадлежность также связана с риском развития РН. Было обнаружено, что как азиаты, так и коренные жители Аляски более склонны к развитию тяжелой формы РН по сравнению с европеоидами, в то время как у темнокожих детей вероятность развития РН ниже, чем у белых детей [68].

Наконец, было предположение, что свет, вызывая повреждение сетчатки, генерирует свободные радикалы и тем самым провоцирует РН. Проспективное рандомизированное клиническое исследование не выявило значимой связи между защитой от света в раннем возрасте и развитием РН. Изучалось защитное действие витамин Е на РН в надежде на его подавление свободных радикалов, вызывающих повреждение сетчатки. Было показано снижение тяжести РН, но из-за серьезных побочных эффектов витамин Е в качестве профилактического средства не рекомендуется [135].

Через четыре десятилетия после того, как Терри впервые описал ретроретинальный фиброз, название болезни было изменено на ретинопатия недоношенных.

Международная классификация РН является заявлением, которое создает стандартную номенклатуру для классификации РН. В Чикаго, США, в 1984 г. Международный комитет по РН принял международную классификацию РН с целью оценки клинических проявлений этого заболевания. Первоначально он был опубликован в 1984 году, расширен в 1987 году и пересмотрен в 2005 году.

В марте 2019 года был создан международный экспертный комитет по РН, представляющий 17 стран и включающий 14 детских офтальмологов и 20 специалистов по сетчатке. На этой встрече они представили Международную классификацию РН, третье издание (ICROP3). ICROP3 сохраняет текущие определения, такие как зона (локация заболевания), стадия (появление заболевания в бессосудисто-сосудистом соединении) и распространение заболевания по окружности. Основные обновления в ICROP3 включают уточненные показатели классификации (например, задняя зона II, выемка, подкатегория стадии 5 и признание того, что существует непрерывный спектр сосудистых аномалий от нормы до плюс-болезни).

Обновления также включают определение «агрессивной РН» для замены термина «агрессивной задней РН» в связи с тем, что агрессивное заболевание

может возникать у более крупных недоношенных детей и за пределами задней части сетчатки.

Подробно описаны регрессия и рецидив РН с дополнительным описанием отдаленных последствий [90].

Для определения местоположения были определены три concentric зоны. Поскольку развитие сосудов сетчатки идет от зрительного нерва к зубчатому краю, зоны сосредоточены на диске зрительного нерва, а не на макуле. Согласно нашим данным, процесс локализовался в первой зоне сетчатки у 16% детей, во второй зоне - у 36% и в третьей зоне - у 48% обследованных детей.

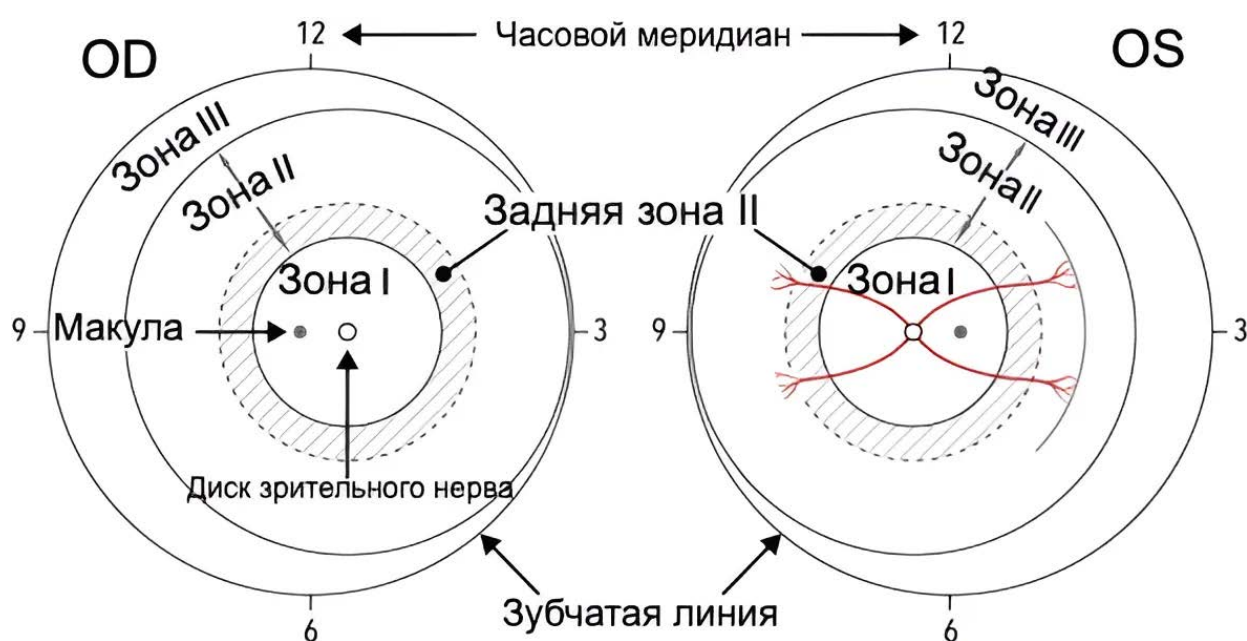


Рисунок 1 - Зоны сетчатки при ретинопатии недоношенных [90]

Зона I: область, ограниченная окружностью с центром в зрительном нерве. Радиус этой окружности равен двойному расстоянию от центра головки зрительного нерва до центра макулы.

Зона II: область, простирающаяся центробежно от края зоны I до окружности с радиусом, равным расстоянию от центра диска зрительного нерва до зубчатого края

Задняя зона II: область размером 2 диаметра диска, периферическая по отношению к границе 1 зоны.

Зона III: Остаточный височный серп сетчатки между 2 зоной и зубчатой линией.

Зона основана на самой задней зоне (поскольку сетчатка может быть васкуляризирована в разной степени в разных областях сетчатки, т. е. назальная, височная, верхняя или нижняя) [90].

Оценка распространения патологического процесса проводится по часовой стрелке, в соответствии с меридианами на циферблате. Определение стадии процесса основывается на выявлении степени васкуляризации.

Существует 5 стадий РН, которые различаются по степени выраженности изменений на сетчатке.

Преретинопатия недоношенных определяется у недоношенных детей с нарушением васкуляризации сетчатки (стадия 0).

Первая стадия характеризуется наличием демаркационной линии, которая представляет собой тонкую плоскую полосу, разделяющую васкулярную и аваскулярную зону сетчатки. При первой стадии сосуды расширены и извиты, процесс сопровождается проявлением артериовенозных шунтов. Данная стадия формируется от нескольких дней до нескольких недель (Рисунок 2).

Перед демаркационной линией сосуды сетчатки умеренно извиты. На периферии сетчатки ретинальные сосуды расширены и извиты, образуя аномальный ход сосудов. Важно отметить, что сосудистые аркады могут прекращать патологический рост самопроизвольно. У недоношенных детей аваскулярная зона проявляется большей площадью, протяженность ее зависит от степени незрелости ребенка (Рисунок 3).



Рисунок 2 - 1 стадии ретинопатии недоношенных [107]

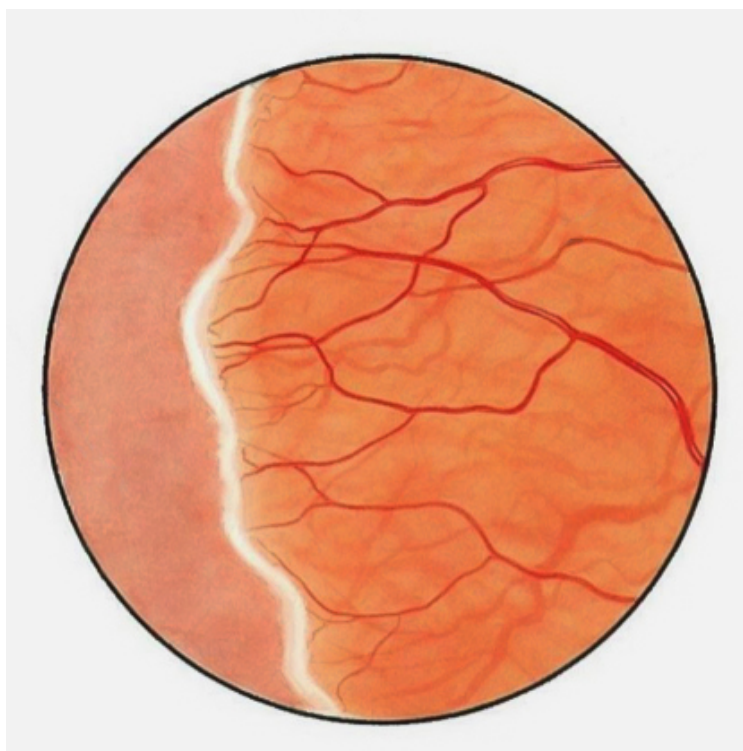


Рисунок 3 - Демаркационная линия и аваскулярная зона в 1 стадии ретинопатии недоношенных [133]

Вторая стадия характеризуется наличием ограничительного элемента между васкулярной и аваскулярной зоной. Вал проминенции формируется от демаркационной линии и приподнимается над плоскостью сетчатки, имея определенную высоту и ширину. Вал проминенции может изменить оттенок с белого на розовый, и сосуды могут вплотную подходить к валу проминенции. При гистологическом исследовании этот процесс проявляется усилением гиперплазии веретенообразных клеток, что приводит к утолщению ткани на периферии сетчатки. После этого момента изменения сетчатки могут протекать в двух вариантах. В первом случае, клетки формирующие артерио-венозные шунты, претерпевают дифференцировку в нормальные эндотелиальные клетки капилляров. Эти клетки начинают проникать и снабжать кровью аваскулярную зону сетчатки. Во втором случае, незрелые сосуды активно развиваются и прорастают в стекловидное тело. Это приводит к развитию третьей стадии РН. Этот процесс может занимать значительное время. Тем не менее, в случае плюс-болезни (молниеносной РН), это может происходить в течение всего нескольких дней (Рисунок 4).

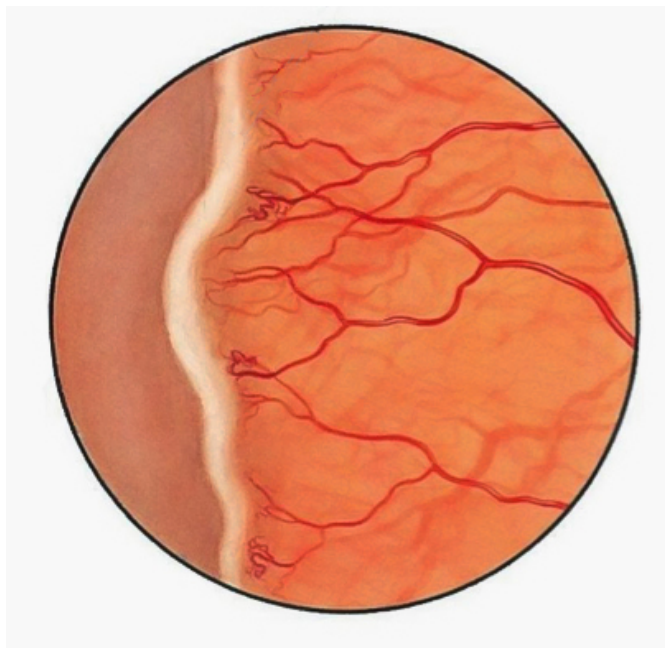


Рисунок 4 - 2 стадия РН, характеризующаяся формированием вала и проминенции [133]

Во второй стадии белый или серый вал формируется на месте демаркационной линии. Это вал приподнимается над поверхностью сетчатки. Сосуды перед валом расширены и умеренно извиты образуя на концах структуры, напоминающие «щетки» (Рисунок 5).

На данной стадии может возникать перифокальный отек стекловидного тела. В большинстве случаев, при первой и второй стадиях РН, наблюдается самопроизвольный регресс на сетчатке.



Рисунок 5 - 2 стадия ретинопатии недоношенных [107]

Третья стадия характеризуется экстраретинальной фиброваскулярной пролиферацией, которая проявляется в виде неоваскуляризации с распространением новообразованных сосудов от вала пролиферации в стекловидное тело. Эта экстраретинальная пролиферация формирует прорастание фиброзной ткани в стекловидное тело по мере того, как

пролиферация становится более обширной. Неоваскуляризация может агрессивно протекать с вовлечением зоны I или задней зоны II, при отсутствии вала пролиферации или демаркационной линии, и также считаться 3-й стадией заболевания. Экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация возникает на месте вала пролиферации (Рисунок 6). Согласно нашим данным, у 43% пациентов была РН 3 стадии.



Рисунок 6 - 3 стадия ретинопатии недоношенных [107]

«Пороговая» стадия – стадия 3, плюс-болезнь с протяженностью экстраретинальной пролиферации равной 5 непрерывных или 8 в совокупности с промежутками часовых меридианов на глазном дне. Когда ретинопатия недоношенных достигает так называемой «пороговой» стадии, врач-

офтальмолог принимает решение о проведении операции - лазерной коагуляции сетчатки. На сегодняшний день исследования показали низкую эффективность ЛКС при дальнейшем увеличении экстраретинального роста ткани. До достижения пороговой стадии возможен самопроизвольный регресс заболевания. После развития третьей стадии этот процесс приобретает необратимый (Рисунок 8).



Рисунок 7 - 3 стадия ретинопатии недоношенных, «пороговая стадия»

[107]

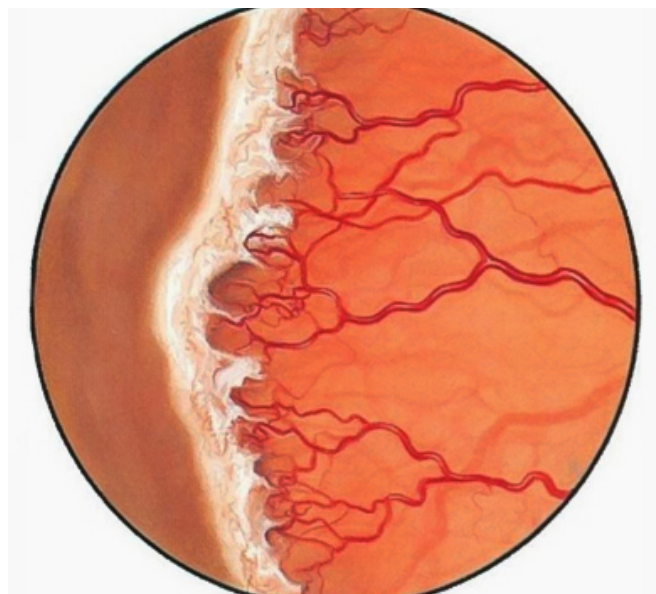


Рисунок 8 - 3 стадия ретинопатии недоношенных, пороговая стадия имеет выраженную экстраретинальную пролиферацию [133]

Экссудация в стекловидное тело и экстраретинальная пролиферация сосудов с усилением сосудистой активности развивается на месте сформировавшегося вала. Перед этим валом сосуды сетчатки обычно расширены, извиты с неправильным ростом, иногда с образованием «щеток» на концах. Это приводит к образованию артериовенозных шунтов. В таких случаях также имеется вероятность самопроизвольного регресса заболевания.

Четвертая стадия РН характеризуется частичной отслойкой сетчатки, вызванной экссудацией, тракцией или комбинацией обоих факторов. Эта стадия включает 4А стадия - отслойка сетчатки без затрагивания центральной зоны, 1 зоны сетчатки и 4В стадия - отслойка сетчатки, включающая центральную зону сетчатки (Рисунок 9). Отслойки сетчатки 4 стадии обычно имеют вогнутую форму и в большинстве случаев ориентированы по окружности. Отслойка сетчатки обычно начинается в месте фиброваскулярного прикрепления к васкуляризированной сетчатке, а степень отслойки зависит от степени имеющейся неоваскуляризации [92].



Рисунок 9 - 4 стадия ретинопатии недоношенных, характеризующаяся формированием отслойки сетчатки [107]

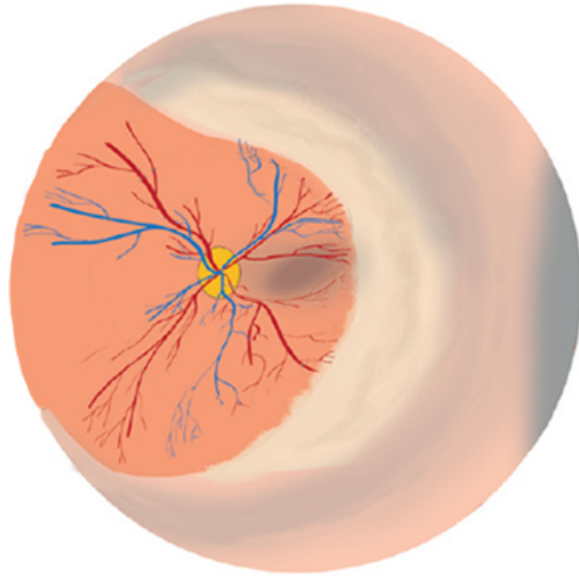


Рисунок 10 – 4А стадия ретинопатии недоношенных, характеризующаяся формированием отслойки сетчатки на периферии [107]

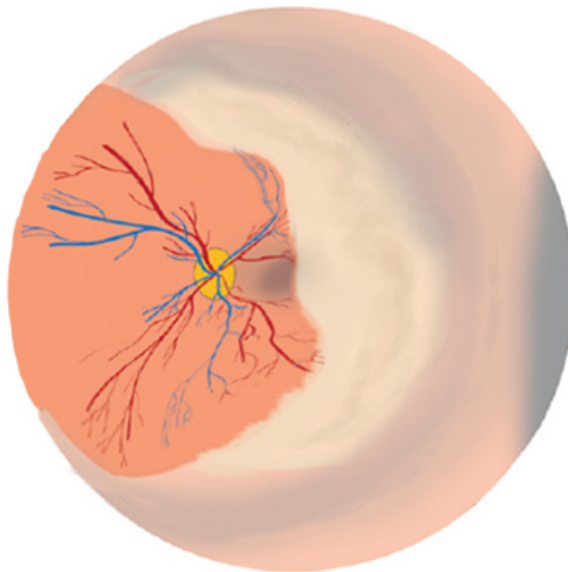


Рисунок 11 - 4В стадия ретинопатии недоношенных, характеризующаяся формированием отслойки сетчатки в макулярной зоне [107]

Пятая стадия характеризуется полной отслойкой сетчатки. Отслойка сетчатки обычно имеет тракционную форму и обычно воронкообразную форму. Конфигурация самой воронки используется для подразделения этой стадии в зависимости от того, открыты ли передняя и задняя части или нет [92]. В самой

последней Международной классификации РН, 3-е издание (ICROP3), рекомендуется разделить стадию 5 на 3 конфигурации:

- + Стадия 5А: диск зрительного нерва виден при офтальмоскопии
- + Стадия 5В: диск зрительного нерва не виден закрытой воронкообразной отслойкой, и
- + Стадия 5С: воронкообразная отслойка сопровождается аномалиями переднего сегмента (например, смещением передней линзы, выраженным обмелением передней камеры, иридокапсулярными спайками, капсульно-эндотелиальной адгезией с центральным помутнением роговицы или их комбинацией) [90]. УЗИ (В-сканирование) может быть информативным, но не обязательным, для классификации стадий 5В и 5С РН.

В одном и том же глазу может присутствовать более одной стадии, стадия для глаза в целом определяется наиболее тяжелой стадией. (Рисунок 12).



Рисунок 12 - Ретинопатия недоношенных 5 стадии с формированием воронкообразной отслойки сетчатки [133]

Степень заболевания оценивается путем регистрации пораженной зоны в часовых меридианах по секторам сетчатки.

В Международной классификации РН, 3-е издание (ICROP3), рекомендуется оценивать сосуды в пределах зоны I [90].

Дополнительные признаки повышенной венозной дилатации и артериальной извитости центральных сосудов сетчатки, которые могут нарастать, включать активность сосудов радужной оболочки, плохое расширение зрачка и помутнение стекловидного тела, в первоначальной классификации относились к плюс-болезни [91]. Таким образом, необходимо наблюдать всех пациентов с подозрением на РН, в том числе пациентов с плохим расширением зрачков после местного применения мидриатиков, чтобы исключить плюс-болезни и, что более важно, агрессивную РН (АРН) [90].

Плюс-болезнь определяется минимальной степенью сосудистой дилатации и извитости, которые должны присутствовать по крайней мере в 2 квадрантах [93]. Существует целый спектр аномальной дилатации и извитости тяжелой формой которой является плюс-болезнь.

Пре-плюс болезнь позже была описана как сосудистые аномалии заднего отрезка глаза, при которых сосудистая активность менее выражена чем при плюс-болезни, но демонстрируют большую извитость артерий и расширение вен, чем в норме [90, 117].

Задняя агрессивная РН (ЗАРН) была признана быстро прогрессирующей, тяжелой формой и добавлена в пересмотренную международную классификацию в 2005 г. [117]. Характерными признаками этого типа РН являются центральная локализация (зона I или задняя зона II), плюс-болезнь, может прогрессировать до 5-й стадии при отсутствии лечения. Этот быстро прогрессирующий тип РН также называют «Rush-болезнью». Есть сосудистые петли и нет четкой демаркационной линии или вала пролиферации.

Флуоресцентная ангиография глазного дна может более четко очертить сосудистые изменения при этом заболевании [146].

Глаза, в которых РН развивается с преимущественным поражением, как ЗАРН, могут иметь тонкие сосуды в 1 зоне на ранней стадии заболевания. Глаза с ЗАРН часто демонстрируют форму заболевания 3-й стадии, но может наблюдаться экстраретинальная неоваскуляризация, как при классической РН 3 стадии [90]. В последней Международной классификации РН, 3-е издание (ICROP3), термин «агрессивная РН» (АРН) заменил заднюю агрессивную РН (ЗАРН). Это решение было принято «из-за растущего признания того, что агрессивное заболевание может возникать у более глубоко недоношенных детей и за пределами задней части сетчатки». Отличительной чертой АРН является быстрое развитие патологической неоваскуляризации и тяжелой плюс-болезни без наблюдаемого прогрессирования через типичные стадии РН. АРН также включает агрессивные функции, отмеченные в ЗАРН, с периферийными изменениями.

В последней Международной классификации РН, 3-е издание (ICROP3), был введен термин регресс заболевания, который относится к самопроизвольному регрессу заболевания. Регрессия может быть полным или частичным, при сохранении картины аномалий сетчатки [90]. Признаки сосудистой регрессии включают снижение плюс-болезни, васкуляризацию в периферических аваскулярных зонах сетчатки, инволюцию сосудистой оболочки хрусталика, лучшее расширение зрачка и уменьшение ретинального кровоизлияния. Тракции, оказываемые эпиретинальной мембраной, могут вызывать блокаду аксоплазматического тока, что приводит к образованию ватообразных экссудатов. Эти экссудаты, как правило, самостоятельно разрешаются через несколько дней после удаления эпиретинальной мембраны.

В последней Международной классификации РН, 3-е издание (ICROP3), был введен термин реактивация, который относится к рецидиву признаков

острой фазы, но не обязательно должен быть рецидивом ретинопатии 1 типа [90]. Наблюдается чаще после лечения с использованием ингибиторов ангиогенеза, чем спонтанно, может возникать после неполной или полной регрессии исходной РН. Реактивация может не проходить через обычную последовательность стадий острой фазы заболевания. Сосудистая реактивация включает рецидив пре-плюс болезни или плюс-болезни сосудистой активности. Могут возникать новые сосудистые аркады, которые могут быть относительно тонкими по сравнению с сосудистой активностью при агрессивной форме РН. Эпиретинальные кровоизлияния могут возникать по ходу аркад экстраретинальных сосудов. Экстраретинальные сосуды могут выглядеть как фиброваскулярный гребень, который может прогрессировать до фиброза и тракционной отслойки [109, 156].

На кафедре офтальмологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова проведено исследование биохимии стекловидного тела, которое выявило, что РН с локализацией в 1 зоне представляет особую форму заболевания, которая отличается от РН с локализацией сосудов в зоне 2 и 2 стадии [3, 4, 6].

На сегодняшний день известно более 200 факторов риска развития РН, представляющих собой факторы, нарушающие нормальный ретинальный ангиогенез у глубоконеодоношенных детей и инициирующие патологические процессы в незрелой сетчатке. Считается, что в основе РН лежит незрелость плода, как функциональная, так и морфологическая. Также было проведено множество исследований факторов риска во время беременности, связанных с РН. К таким факторам риска относятся: внутриутробные факторы риска, такие как преэклампсия, угроза выкидыша и заболевания почек у беременных; интранатальные факторы риска, такие как раннее излитие околоплодных вод, преждевременные роды и кровотечения при беременности; и постнатальные

факторы риска, такие как респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия и врожденная пневмония и анемия, а также миодистрофии и малые аномалии развития сердца. Почти у всех недоношенных детей в 22 раза больше проблем со здоровьем (включая проблемы со зрением), чем у доношенных детей [11, 18, 66, 67, 79, 99, 103, 104, 105, 108, 140, 143, 144].

1.2. Патогенез ретинопатии недоношенных

Благодаря большим успехам в изучении РН постепенно раскрывается патогенез этого заболевания. Учеными выдвинуто более десяти теорий, таких как дисбаланс факторов регулирующих ангиогенез, окислительный стресс и влияние свободных радикалов, нарушение взаимоотношений во внутренних слоях сетчатки, роль кислорода и воспалительных цитокинов, нарушение нейроваскулярного взаимодействия, изменения в метаболизме. Но в настоящее время все большее внимание многих исследователей уделяется роли факторов роста эндотелия сосудов в формировании РН [71, 77, 96, 132].

На кафедре офтальмологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова на основании многолетних научных исследований, предложен патогенез РН профессором Сидоренко Е.И. в 2000 г., где основная причина отводится гипероксигенации и незрелой системы защиты в связи с чем, повышается риск ауторегуляции сосудов. Он подчеркивает, что диффузия кислорода небольшая и его распространение находится в сильной зависимости от гемодинамики глаза, на которую, в свою очередь, оказывает влияние ауторегуляция сосудов. Этот процесс способен менять калибр сосудов, вплоть до их исчезновения, регулируя постоянство парциального напряжения кислорода в тканях.

При избыточном поступлении кислорода к тканям гипероксический драйв суживает сосуды, уменьшает количество сосудов на площади, снижая приток

кислорода к тканям [50]. Несостоятельная ауторегуляция не может сохранить нормальный уровень кислорода в крови и тканях, и избыточный кислород разрушает гипоксией индуцированный фактор (ГИФ-1), который неустойчив к кислороду и быстро им разрушается. ГИФ-1 является важным фактором активации системы борьбы с циркуляторной гипоксией и низкий его уровень не может стимулировать выработку эндотелиального фактора роста сосудов (СЭФР или VEGF). В связи с чем задерживается ангиогенез. Этому так же способствует агрессивная роль стекловидного тела, которое служит депо кислорода, которое поддерживает атаку кислорода на сетчатку еще в течение 6 часов после прекращения оксигенации [39]. В норме при циркуляторной гипоксии включаются факторы системы борьбы с циркуляторной гипоксией. Убедительно доказана роль гипоксией индуцированного фактора (ГИФ-1 α , 1 β), факторов роста эндотелия сосудов (СЭФР), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), плацентарного фактора роста (ПФР). При циркуляторных расстройствах, вызванных инфарктом, инсультом, РН циркуляторная гипоксия способствует накоплению гипоксией индуцированного фактора, который стимулирует всю систему борьбы с циркуляторной гипоксией и в первую очередь выработку СЭФР. Последний соединяется с рецепторами на эндотелии сосудов и вместе с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) и плацентарного фактора блокируют трансаминазу и приводят к деполяризации сосудистых стенок, усилению активности эндотелиальных клеток, их миграции за пределы сосудов и образованию новых сосудов [39].

При РН в течение 3-4 недели жизни детей, в первой доклинической ангиоспастической стадии РН [40, 45] несостоятельная ауторегуляция вызывает избыточный ангиоспазм даже при нормальном парциальном напряжении кислорода в крови, нарушая гемодинамику и в конечном итоге приводит к тотальной циркуляторной гипоксии во всех частях сетчатки. Гипоксия приводит к накоплению ГИФ-1, отсроченному и избыточному выделению СЭФР, и

стимуляции патологического ангиогенеза. При этом отмечается повышение уровня СЭФР до и выше 1300 пг/мл и четко проявляются его свойства в виде расширения и извитости сосудов, повышения их проницаемости, что проявляется транссудацией, экссудацией и геморрагиями [26].

Кроме этого, нарастающая циркуляторная гипоксия, вызванная ангиоспазмом, стимулирует формирование вала.



Рисунок 13 - Схема патогенеза ретинопатии недоношенных [28, 48]

1.3. Лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами ангиогенеза

Криопексия аваскулярной зоны сетчатки, используемая с 1988 года для лечения РН, сейчас используется ограниченно. Способ содержит много недостатков. Криопексия считается травматичной процедурой, зачастую технически сложной в выполнении и сопряженной с высоким риском возникновения системных осложнений [73, 75].

Лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки считается «золотым стандартом» в лечении активной формы РН с 1990-х годов [122]. Хотя лазерная терапия является достаточно безопасным и эффективным средством лечения РН почти во всех случаях активной стадии заболевания [152], но результат этой терапии во многом зависит от процесса, от техники проведения терапии, от квалификации и опыта врача. Существует большое количество осложнений, требующих уточнения показаний к данному лечению (травматичная, имеет много отдаленных осложнений, длительность операции, обширная зона повреждения сетчатки и т.д.). Следовательно, поиск более эффективных методов лечения РН остается актуальной задачей [34]. Лазеркоагуляция сетчатки вызывает рубцевание сетчатки и повреждение слоев сетчатки. В результате зрительная функция в этой области сетчатки будет нарушена, что также повлияет на поле зрения пациента. Кроме того, многие исследования показывают, что лазеркоагуляция сетчатки увеличивает скорость прогрессирования миопии в дальнейшем, развитие поздней закрытоугольной глаукомы... Кроме того, процесс проведения лазеркоагуляции сетчатки может воздействовать на другие структуры и отделы глазного яблока, вызывая, например, задние синехии, деформирование зрачка, катаракту, экссудацию сосудов и отслойку сетчатки [33, 110, 128].

Чжоу Р., Чжан С., Гу С. и др. (2018) обнаружили, что антагонисты аденозиновых рецепторов A2A обладают способностью воздействовать на аваскулярную сетчатку, избирательно уменьшая неоваскуляризацию, снижая

апоптоз в гипероксической фазе кислородиндуцированной РН, не влияя на физиологическое развитие сосудов сетчатки [157]. Другое исследование Чена Дж.Ф., Чжана С., Чжо Р. и др. (2017) обнаружили три подтипа аденозиновых рецепторов (A1R, A2A, A2B) [86]. Однако специальных исследований влияния антагонистов аденозиновых рецепторов на лечение РН не проводилось.

Группа индийских ученых исследовала связь ренин-ангиотезиновой системы с РН. Они отметили повышенный уровень компонентов ренин-ангиотензиновой системы, СЭФР и ГИФ-1 α/β сетчатке и стекловидном теле пациентов с кислородиндуцированной РН. Одновременно в модели кислород-индуцированной ретинопатии использовались ингибитор ангиотензин превращающего фермента (АПФ) и блокатор ангиотензиновых рецепторов. Результаты сравнивались с бевацизумабом. Результаты продемонстрировали, что АПФ и модель кислород-индуцированной ретинопатии также обладают положительным потенциалом в лечении РН [130].

Клетки сетчатки «Мюллера» участвует в ангиогенезе, продуцируя эндотелиальные факторы роста сосудов (СЭФР) и участвуя в защите целостности нейронов. Исследования Ле Ю.З. показали, что количество клеток Мюллера прямо пропорционально концентрации СЭФР. Можно предположить участие клетки Мюллера в развитии РН. Однако нет никаких отчетов, конкретно демонстрирующих эту связь [123].

Модулятор протеинкиназы С (бриостатин) также является одним из веществ, изученных на модели изучения РН. Ученые обнаружили, что после введения мышам бриостатина сосудистая сеть сетчатки уменьшала степень извитости и уменьшала амплитуда волны «b» электроретинографии [70]. Однако исследований, показывающих связь протеинкиназы С с прогрессированием РН у людей, не проводилось.

Фактор роста плаценты (ПФР) также представляет интерес, так как он также участвует в патологическом ангиогенезе. Немецкие ученые сравнили эффекты

ингибитора ПФР и ингибитора СЭФР на мышинной модели РН тоже. Результаты показали, что эффект ингибитора ПФР, приводящий к ингибированию патологической неоваскуляризации, был аналогичен эффекту ингибитора СЭФР. Однако физиологический ангиогенез после введения препаратов ингибитора ПФР замедлялся, что приводило к значительной площади аваскулярной зоны после введения этого препарата [110].

Выше представлены результаты новых исследований факторов, повышающих вероятность развития РН. Успех этих исследований может помочь ученым найти новые методы лечения этого заболевания.

В настоящее время традиционные методы лечения РН (лазерная коагуляция сетчатки, криокоагуляция) демонстрируют множество нежелательных осложнений, таких как образование рубцов сетчатки в виде периферической хориоретинальной дистрофии сетчатки, повышенная частота близорукости, влияние на поле зрения и т. д. Альтернативные методы лечения РН, как инъекции ингибиторов СЭФР, очевидно, способны разрешать эти осложнения [127].

В начале 1970-х годов Джуд Фолкман предположил, что существует вещество, вырабатываемое опухолями, которое обладает способностью стимулировать ангиогенез и способствовать росту опухоли. С тех пор ученые изучили и выделили этот ангиогенный фактор и установили, что эти факторы роста фибробластов обладают кислотными (ФРФ-1) и основными свойствами (ФРФ-2).

Ингибиторы неоваскулярной пролиферации были впервые изучены в 1978 году, и на сегодняшний день проведено множество исследований по их использованию.

В 1989 году в одном из исследований было описано выделение фактора роста эндотелиальных клеток сосудов (СЭФР). Это эндотелиальный митоген из фолликулярных клеток гипофиза (вещество, которое может стимулировать клеточный митоз). В другом исследовании также описан фактор проницаемости

сосудов, продуцируемый опухолевыми клетками. Позже ученые подтвердили, что эти два фактора представляют собой одно и назвали фактором роста эндотелия сосудов.

С 1994 года Миллер Дж. В., Адамис А. П., Шима Д. Т. и др. обнаружили, что фактор роста эндотелия сосудов, вырабатываемый гипоксической сетчаткой, стимулирует неоваскуляризацию. Это открыло новый этап в изучении сосудистых заболеваний сетчатки. В статье, опубликованной в Американском журнале патологии, описывается случай ишемия сетчатки у приматов, приведшей к образованию диффундируемой молекулы и образованию неоваскуляризации радужной оболочки. В то время они еще не было определено, точно ли, что это за фактор, а лишь полагали, что сосудистый эндотелиальный фактор роста может быть катализатором аномального образования новых кровеносных сосудов в глазу. В другой статье сообщалось, что концентрации СЭФР во внутриглазной жидкости были намного выше у пациентов с неоваскуляризацией глаза, чем у пациентов без неоваскуляризации. Таким образом, авторы сделали вывод о роли СЭФР в процессе неоваскуляризации глаз [121].

Первым препаратом, использованным для ингибирования СЭФР, был бевацизумаб (авастин). Это искусственное антитело может блокировать все изоформы СЭФР. Компания Дженентех (Южный Сан-Франциско, Калифорния) начала изучать беваксизумаб для лечения рака в 1997 году. Бевацизумаб моноклональное антитело, которое подобно ранибизумабу связывает все СЭФР-изоформы на поверхности эндотелиальных клеток, препятствует связыванию фактора роста с его рецепторами 1 и 2 типа. Исследования препарата прошли три этапа. Фаза 1 показала, что это препарат обладает минимальной токсичностью, фаза 2 показала, что медиана выживаемости пациентов, получавших бевацизумаб в сочетании с фторурацилом и лейковорином (21,5 месяца), была выше, чем у пациентов, получавших только фторурацил и лейковорин (13,8

месяца), а исследование 3 фазы показало, что комбинированное лечение бевацизумабом и иринотеканом, фторурацилом, лейковорином увеличивало среднюю продолжительность жизни пациентов. 26 февраля 2004 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA-США) одобрило использование бевацизумаба для лечения рака толстой кишки в сочетании с химиотерапией [121].

В офтальмологии препараты против СЭФР используются для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (влажная форма ВМД). Пегаптамиб (Макуджен) был одним из первых препаратов ингибитор СЭФР для лечения неоваскулярной ВМД. Это РНК-аптамер, который связывается с рецептором СЭФР 165 и деактивирует его. Эта терапия после исследования и разработки Айтех Фармасьютикалс (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк) стала первой антинеоваскулярной терапией, одобренной FDA 17 декабря 2004 года для лечения неоваскуляризации глаз [121].

Благодаря минимальным системным побочным эффектам бевацизумаб, как показали многочисленные исследования, эффективен при лечении влажной формы ВМД, значительно улучшая зрительную функцию пациента. Однако изначально предполагалось, что бевацизумаб имеет большой размер молекулярной массы, что затруднит его диффузию в хориоидею сетчатки. Компания Дженентех создала усеченный вариант и модифицировала взаимодополняющий домен бевацизумаба, и он получил название ранибизумаб (Lucentis). Интравитреальное введение препарата «ранибизумаб» блокирует формирование новых сосудов и одновременно снижает проницаемость уже существующих сосудов. Ранибизумаб избирательно связывается с различными изоформами СЭФР, препятствуя взаимодействию фактора роста с рецепторами на поверхности клеток. Это приводит к угнетению неоваскуляризации, снижению пролиферации сосудов и уменьшению опосредованной проницаемости сосудов, вызванной СЭФР. Исследования фазы 3 подтвердили,

что ранибизумаб имеет фармакокинетику, сходную с бевацизумабом, и также эффективен при влажной форме ВМД со значительным улучшением зрения пациентов в двух исследованиях: MARINA и ANCHOR. На основании приведенных выше данных 30 июня 2006 г. FDA одобрило ранибизумаб для лечения влажной формы AMD [121].

Афлиберцепт действует как растворимая «рецептор-ловушка», которая взаимодействует с рецепторами 1 и 2 типа СЭФР. Это позволяет связываться со всеми изоформами СЭФР-А, СЭФР-В и ПФР. Препарат является гибридным белком, содержащим Fc-фрагмент человеческого ИФР-1, и производится с использованием рекомбинантной ДНК-технологии. Регенерон Фармасьютикалс Инк. (Территаун, Нью-Йорк) разработали афлиберцепт — рекомбинантную гибридную мозаичную гликопротеиновую ловушку, состоящую из второго домена иммуноглобулина рецептора СЭФР-1, третьего домена иммуноглобулина рецептора СЭФР-2 и Fc-фракции человеческого IgG1. Афлиберцепт прочно связывается с рецепторами СЭФР и вызывает их инактивацию. Считается, что этот препарат способен сильнее связываться с рецепторами СЭФР, чем препараты против СЭФР предыдущих поколений. Аффинность связывания афлиберцепта составляет около 0,5 пмоль/л, что в 100 раз выше, чем у ранибизумаба и бевацизумаба (50 пмоль/л). Сродство СЭФР с афлиберцептом в 140 раз выше, по сравнению с бевацизумабом и ранибизумабом, и афлиберцепт обладает почти в 2 раза более продолжительным действием в глазу. Клинические исследования показали, что афлиберцепт обладает более высокой эффективностью по сравнению с другими ингибиторами СЭФР. Это объясняется тем, что афлиберцепт блокирует СЭФР в стекловидном теле [121].

После лечения РН ингибиторами СЭФР (бевацизумаб и ранибизумаб) были получены обнадеживающие результаты [34, 141, 145]. Кроме того, новый

препарат афлиберцепт имеет ряд преимуществ, открывая возможность избежать ряда осложнений и получить лучшие результаты лечения [74, 80].

Однако, в детской офтальмологии интравитреальное введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (ингибитор СЭФР) находится еще в стадии поиска и разработок, значительно скромнее опыт по их использованию. Данные о результатах исследований этих препаратов в области детской офтальмологии ограничены и имеют противоречивую оценку. Публикации по данной теме в основном отдельные и разрозненные. Методика ведения пациентов не полностью разработана, и профилактика рецидивов остается недостаточно изученной. Все перечисленное требует проведения дальнейших клинических исследований.

Лечение РН ингибиторами ангиогенеза продолжается более 10 лет [24]. Отмечено успешное конкурирующее с существующими методами лечение РН. Лазерная коагуляция демонстрирует эффективность на уровне 87,5 - 92%, криокоагуляция - 40%, а интравитреальные введения афлиберцепта достигают 96,2% эффективности при лечении РН [65].

Кафедра офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в настоящее время активно занимается разработкой методики лечения РН с использованием препарата афлиберцепт. Эта работа проводится в рамках двух международных исследований: «Fireflye» (фирма Байер) и «Butterfly» (США, фирма Регенерон). Но надо признать, что еще продолжается разработка и изучение метода. Метод еще не стал общепризнанным в мире и исследования продолжаются [35, 37, 41, 42, 47]. Остаются открытыми вопросы дозирования препаратов, хотя большие успехи в лечении (превышающие более 90%) позволяют признать дозу 0,5/0,025 высокоэффективной и считать ее основной.

Ингибиторы неоваскулярной пролиферации были впервые изучены в 1978 году, и на сегодняшний день проведено множество исследований по их использованию. В 1989 году в исследовании описано выделение фактора роста

эндотелиальных клеток сосудов (СЭФР). Это эндотелиальный митоген из фолликулярных клеток гипофиза (вещество, которое может стимулировать клеточный митоз. Считается, что при РН причиной патологического неуправляемого ангиогенеза является избыточное количество фактора роста эндотелия сосудов (СЭФР). Препараты ингибиторы-СЭФР позволяют блокировать патологический ангиогенез.

Преимущества этих препаратов у пациентов с РН были продемонстрированы быстрой регресса заболевания, физиологическим ростом сосудов сетчатки в аваскулярной зоне сетчатки, меньшей степенью близорукости и отсутствием потери поля зрения на периферии, а также отсутствием необходимости проведения длительного анестезиологического пособия недоношенному ребенку, простота операции. Тем не менее, остается много вопросов по использованию препаратов ингибиторов СЭФР у недоношенных детей, таких как выбор препарата, концентрация и дозировка препарата, возможность системного всасывания, безопасности, эффективности и наличия рецидивов [94, 137, 147].

Большее число исследований демонстрирует положительное влияние ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов, на лечение диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации. Применяя эти достижения, ученые всего мира приступили к изучению применения ингибиторов СЭФР при лечении РН [139]. Кроме того, ингибиторы СЭФР используются при ряде других заболеваний глаз у детей, включая болезнь Коатса, а также ретинобластоме [154].

1.4. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных и частота ее рецидивов после введения ингибиторов ангиогенеза

Отмечена высокая эффективность лечения ингибиторами ангиогенеза ретинопатии недоношенных которая составила более 90%. Однако в настоящее время накопилось много сообщений, посвященных проблемам рецидива РН

после инъекций ингибиторов ангиогенеза. Это подтверждает актуальность данной проблемы.

В последней Международной классификации РН, 3-е издание (ICROP3), был введен термин рецидив, который относится к рецидиву заболевания с признаками течения острой фазы, но не обязательно должен быть рецидивом РН 1 типа [90].

Чианг М.Ф., Куинн Дж.Е., Филдер А.Р. и др. описали реактивацию и регрессию РН и распределяли ее по стадиям и времени возникновения. Регресс заболевания относится к остановке патологического сосудистого процесса в глазу недоношенного ребенка с дальнейшим физиологическим ростом сосудов сетчатки в аваскулярную зону сетчатки, в то время как реактивация означает рецидив признаков острой фазы заболевания. Авторы указывают, что регресс заболевания наступает через 1-3 дня после проводимой терапии с использованием ингибиторов СЭФР, чем после лазерной фотокоагуляции эффект после который возникает через 5–10 дней. Предложено различать раннюю реактивацию до 4 недели и позднюю после 4 недели. Реактивация может произойти после полного или неполного регресса заболевания. Она может появляться в виде демаркационной линии, как реактивация 1 стадии. Реактивация с переходом в 4 и 5 стадию РН связана с выраженной экссудацией с вовлечением стекловидного тела, формированием фиброзных включений, отслойкой сетчатки [90].

1.4.1. Бевацизумаб

По данным зарубежных авторов при интравитреальном введении бевацизумаба при РН отмечена частота рецидивов в большом диапазоне – от 3,8 до 41%.

Херстер Р. и др., используя интравитреальное введение бевацизумаба, отмечали рецидивы в 4% случаев в среднем через 16 недель после инъекции. В

случае интравитреального введения ранибизумаба, наблюдалась более высокая частота рецидивов и составляла 60% в раннем периоде в среднем 7 недель. Авторы пришли к выводу, что развитие РН не определяется только СЭФР [115].

Уоллес Д.К., Дин Т.В., Хартнетт М.Э. и др. отмечали, что при интравитреальном введении бевацизумаба из 61 исследуемого глаза в 25 (41%) глазах возник рецидив процесса, причем в 3 глазах был ранний рецидив на 4 недели, в 11 глазах поздний рецидив РН позже 4 недель наблюдения и в 11 глазах сохранялась аваскулярная зона сетчатки. Авторы изменили дозировку при повторном лечении в случае раннего и позднего рецидива: в 2 из 11 глаз ввели интравитреально 0,25 мг бевацизумаба, в 4 из 16 глаз 0,125 мг, 8 из 24 глаз 0,063 мг, и в 10 глазах 0,031 мг. К 6 месяцам скорректированного возраста в 56 из 61 исследуемого глаза наблюдалась регрессия РН с нормальными задними полюсами, в одном исследуемом глазу развилась отслойка сетчатки 5-й стадии, а 4 младенца умерли от ранее сопутствующих заболеваний. Таким образом повторные инъекции были успешными, но после первой инъекции отмечен рецидив в 41% случаев [151].

Минц-Хиттнер Х.А., Гелонек М.М. и Чуанг А.З. представили анализ интравитреальной монотерапии бевацизумабом у 241 ребенка (471 глаз). Частота рецидивов составила 8,3% (20/241) для младенцев и 7,2% (34/471) для глаз. Основной причиной рецидива РН является агрессивная форма ретинопатия недоношенных в анамнезе. Рецидив возникал к 45–55 неделе в 90,0% (18/20) для младенцев и 94,1% (32/34) для глаз. Авторы отмечают положительное воздействие повторного интравитреального введения бевацизумаба, но физиологическая васкуляризация сетчатки протекала медленно [127].

Фридман С.Ф., Герчинович А., Уоллес Д.К. и др. применяли различные дозы для лечения РН1 типа: при начальных дозах от 0,004 мг до 0,25 мг. Частота рецидива в течении 12-месяцев наблюдения при всех опробованных дозах (до

0,004 мг) были одинаковыми. Однако отмечались тенденции к более ранней рецидивам при очень низких дозах [102].

Валикодат Н.Г., Чианг М.Ф. и Чан Р.В.П. пришли к выводу, что в многочисленных исследованиях сравнивалась частота рецидива между различными ингибиторами СЭФР и лазерной коагуляцией аваскулярной зоны сетчатки. Ингибиторы СЭФР используемые для лечения РН, включают интравитреальное введение бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, пегаптаниб и конберцепт. Хотя было показано, что интравитреальное введение ингибиторов СЭФР имеет более высокую скорость рецидива по сравнению с лазером, интравитреальные инъекции легче выполнимы и они вызывают меньше осложнений. Частота рецидива после интравитреального введения бевацизумаба варьируется от 4 до 14%, ранибизумаба от 4,3 до 52%, афлиберцепта 7,7%, пегаптаниба 11,7%, и конберцепта от 0 до 16,7%. Эффекты уровней ингибиторов СЭФР могут быть временными, учитывая короткий период полувыведения этих агентов, что потенциально увеличивает риск рецидива. Было показано, что уровни СЭФР в сыворотке снижаются после интравитреального введения бевацизумаба и ранибизумаба [148].

Лин К.П., Ляо П.Дж., Ван Н.К. и др. представили свои исследования, включающие 176 младенцев (340 глаз). Средняя продолжительность наблюдения составила $197,3 \pm 110$ недель. Общая частота рецидивов после лечения составила 44 из 340 глаз (12,9%). В группе, получавшей интравитреальное введение бевацизумаба, частота рецидивов составила 10,0%, за ней следовали группа, получавшей лазеркоагуляции сетчатки (18,0%) и группа, получавшей интравитреальное введение ранибизумаба (20,8%). Однако, эти показатели существенно не различались ($p = 0,0528$). В группе лечения ингибитором СЭФР рецидив РН был более поздним (бевацизумаб $43,4 \pm 3,5$ недели и ранибизумаб $42,3 \pm 2,0$ недели) по сравнению с группой лечения лазеркоагуляцией сетчатки ($9,5 \pm 2,8$ недели, $p = 0,0058$). Средний интервал рецидива от первоначального

лечения в группе лечения лазеркоагуляцией сетчатки составил $3,6 \pm 1,4$ недели по сравнению с $8,8 \pm 3,9$ недели и $8,3 \pm 1,6$ недели в группах лечения бевацизумабом и лечения ранибизумабом соответственно ($p = 0,0001$). Факторы риска рецидива РН включали ранний постконцептуальный возраст на момент начала лечения ($p = 0,0160$), локализацию процесса в 1 зоне ($p = 0,0007$), низкую оценку по шкале Апгар ($p = 0,0297$) и многоплодие ($p = 0,0285$). Не было значительной разницы в формировании отслойки сетчатки между тремя группами (лазеркоагуляция сетчатки: 3/61, 4,9%; бевацизумаб: 2/231, 0,9%; и ранибизумаб: 1/48, 2,1%; $p = 0,2701$) [124]. Таким образом, необходимо более длительное наблюдение за младенцами, получавшими ингибиторы СЭФР, особенно у пациентов со значительными факторами риска, такими как ранний постконцептуальный возраст на момент начала лечения, РН с локализацией в 1 зоне, низкая оценка по шкале Апгар и пациенты из многоплодных родов.

Ивахаси К., Утамура С., Куниеси К. и др. представили, что интравитреальная терапия бевацизумаба снижала активность РН во всех исследованных глазах. Однако в 14 глазах (17,5%) наблюдался рецидив. Частота рецидивов в группах, получавшей бевацизумаб, и ранибизумаб составила 13,5% и 20,9% соответственно ($p = 0,556$). Результаты исследований показали, что постконцептуальный возраст <35 недель при терапии ингибиторами СЭФР ($p = 0,014$) и задняя агрессивная форма РН ($p = 0,044$) были значимо связаны с рецидивом РН. Сывороточный СЭФР был значительно понижен в 1 ($p < 0,001$) и 7 ($p = 0,012$) день после интравитреального введения ранибизумаба и вернулся к уровню до инъекции к 14 дню ($p = 0,210$) [118].

В исследовании Джанга Дж.Х., Кана Ю.К., Пака Х.С. и др. включили 70 детей (131 глаз) с РН 1 типа и 24 ребенка (45 глаз) с формой ЗАРН. Инъекция ингибитора СЭФР была выбрана в качестве основного лечения у 74,05% детей с РН 1 типа и у 88,89% детей с формой ЗАРН. Инъекция ингибитора СЭФР была выбрана, когда РН располагалась в зоне I или задней зоне II, а лазерная

коагуляция аваскулярной зоны сетчатки была выбрана, когда РН располагалась во 2 зоне. Дозы инъекций ингибитора СЭФР варьировались и имели тенденцию быть выше в группе с формой ЗАРН. Младенцы с задней агрессивной формой РН в 2,08 раза чаще нуждались в дополнительном лечении, чем дети с РН 1 типа. При рецидиве РН в качестве дополнительного лечения предпочтение отдавалось лазерной хирургии. В подгруппе РН 1 типа, получавшей бевацизумаб (n=39 глаз), зона РН при первичном лечении с локализацией в 1 зоне составляла в шести глазах, заднюю 2 зону в 10 глазах и 2 зону в 21 глазу. Инъекционная доза бевацизумаба составляла 0,625 мг/0,025 мл на 12 глазах, 0,5 мг в 12 глазах, 0,375 мг в 6 глазах и 0,2 мг в 10 глазах. Для полного исчезновения плюс-болезнь потребовалось $11,6 \pm 8,4$ дней после инъекций. При контрольном обследовании рецидивов РН наблюдалась в 10 глазах (7,63%), средний срок от первичного лечения до повторного лечения составил $38,6 \pm 9,8$ дней. Во всех случаях рецидивов РН в качестве повторного лечения проводилась лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки, прогрессирования отслойки сетчатки не наблюдалось [119].

Ху Дж., Блэр М.П., Шапиро М.Дж. и др. изучали рецидивы после лечения РН. Средний возраст рецидива, потребовавшего лечения, составил 49,3 недели (минимум 37 недель; максимум 69 недель) постконцептуального возраста. Среднее время между начальным лечением и рецидивом, требующим лечения, составило 14,4 недели, (минимум 4 и максимум 35 недель). В пяти глазах развилась отслойка сетчатки (4 глаза - стадия 5, 1 глаз - стадия 4А). Возраст на момент отслойки сетчатки варьировался от 49 до 69 недель постконцептуального возраста (в среднем от 55 до 58,4 недель). Ни в одном глазу, подвергнутому лазерному лечению по поводу рецидива РН, не наблюдалось отслоения сетчатки [116].

Согласно исследованию Чена Т.А., Шилдса Р.А., Боднара З.Х. и др., бевацизумаб вводили в 92 глаза с РН (46 пациентов). В 3 глазах (3,3%) развилась

полная васкуляризация сетчатки. В 89 глазах полная васкуляризация не завершилась, в 39 глазах (43,8%) наблюдалась только стабилизация патологического роста сосудов, в 34 глазах (38,2%) — остановка патологического роста сосудов с агрессивной активностью, а в 16 глазах (18,0%) — рецидив РН. В глазах с рецидивом РН наблюдались большие аваскулярные зоны. Это исследование также показало, что гестационный возраст является прогностическим фактором нарушения в сосудистой системе сетчатки после интравитреальной инъекции бевацизумаба. [89].

В исследование Миргорбани М., Рашидиния А., Ясери М. и др. были включены 865 глаз у 441 пациента. Средний гестационный возраст и масса тела при рождении составили 28 ± 4 недели и 1121 ± 624 г соответственно. Первичная неудача лечения и рецидива произошли в 35 глазах (4,0%) и 33 глазах (3,8%) соответственно. Рецидивирующая РН наблюдалась значительно чаще у детей с РН зоны 1 до лечения, чем у детей с РН зоны 2 (7,6% против 3%, $p < 0,01$). Пациенты с РН зоны 2 до лечения достигли зоны 3 быстрее, чем пациенты с РН зоны 1 до лечения (142 ± 152 дня против 181 ± 174 дня, $p < 0,01$). Однако время до полной васкуляризации сетчатки существенно не различалось между группами ($p = 0,10$) [129].

Лоренц Б., Штигер К., Ягер М. и др. отметили, что Регрессия активной РН наблюдалась в 19 из 27 глаз (70%) после интравитреального введения бевацизумаба, включая 100% глаз с РН задней зоны 2 и 80% глаз с РН зоны 1, но только 25% глаз с ЗАРН. Ранний рецидив (11%, все задние агрессивные РН) наблюдался в течение 1 недели и поздний рецидив (18%) наблюдался через 9–12 недель. Полноценное формирование сосудов завершилось в 87,5% глаз к 9 неделе после интравитреального введения бевацизумаба [125].

Таким образом, при интравитреальном введении бевацизумаба при лечении РН разными авторами в мировой практике выявлен большой диапазон частоты рецидивов - от 3,8 до 41%. Было обнаружено множество факторов, влияющих на

рецидив РН, таких как гестационный возраст, масса тела при рождении, ЗАРН, низкая оценка по шкале Апгар, многоплодие. Многие исследования также показывают, что повторное интравитреальное введение бевацизумаба не наносит существенного вреда общему состоянию детей.

1.4.2. Ранибизумаб

Современные исследования показали, что частота рецидивов РН после интравитреального введения ранибизумаба колеблется от 2,3 до 83%.

В исследовании, проведенном Вонгом Р.К., Хубшманом С. и Цуй И., было замечено, что у 6 младенцев (10 глазных), получавших интравитреальное лечение с использованием ингибиторов СЭФР, во всех этих 10 случаях наблюдалась первоначальная регрессия РН. Однако у 5 из 6 глаз, которые проходили лечение ранибизумабом (в среднем через 5,9 недель после начала лечения), рецидив РН проявлялся. В 1 из 4 глаз, получавших бевацизумаб, также наблюдался рецидив [153].

Исследование в Гонконге было пробным на малом количестве больных с большим количеством осложнений. Четырем пациентам было проведено интравитреальное введение ранибизумаба в восемь глаз. В пяти глазах (62,5%) наблюдалась регрессия заболевания. У трех глаз (37,5%) из пяти с начальной регрессией был отмечен рецидив. Через 22 месяца внутриглазной инъекции ранибизумаба, других глазных или системных осложнений не было выявлено [85]. Это исследование показало, что лечение РН интравитреальной инъекцией ранибизумаба было связано с высоким риском рецидива, более высоким, чем тот, о котором сообщалось в исследовании бевацизумаба BEAT-ROP. Тщательный мониторинг после инъекции важен для предотвращения рецидива. В большинстве случаев необходимо последующее лазерное лечение.

Чен С.Н., Лиан И., Хван Ю.К. и др. сообщили о хороших результатах, полученных у 37 пациентов (72 глаза), которым были проведены

интравитреальные инъекции бевацизумаба (41 глаз) и ранибизумаб (31 глаз) в качестве первичного лечения РН 1 типа. В обеих группах была отмечена регрессия заболевания. Рецидив РН был отмечен только в одном глазу, в котором использовался бевацизумаб [88].

Кастельянос М.А., Шварц С., Гарсиа-Агирре Г. и др. представили показательный отчет о шести глазах, у которых было проведено только интравитреальное введение ранибизумаба. Полное разрешение неоваскуляризации после единичной инъекции во всех глазах и на периферии сетчатки полностью развиты физиологические кровеносные сосуды [83].

Лю Дж., Чжан Ц., Чен К.Л. и др. отметили, что рецидив РН произошёл в 32 (64%) из 50 глаз через $7,9 \pm 2,7$ недель после интравитреального введения ранибизумаба. У 94% глаз наблюдались рецидивы в период от 2,5 до 12,0 недель после начала лечения. Рецидив РН возникал в среднем к 8-й неделе. Рецидив, на старом месте возникал значительно раньше, чем рецидив на новом сосудистом крае ($4,5 \pm 1,4$ недели против $9,1 \pm 2,0$ недели после интравитреального введения ранибизумаба, $P < 0,001$). Независимые факторы риска рецидива включали обширную неоваскуляризацию сетчатки ($P = 0,005$) и потребность в кислороде после интравитреального введения ранибизумаба ($P = 0,016$) [126].

Бассиуни Р.М., Гаафар В.М., Эль Нокраши А. и др. обследовали 2318 младенцев с РН. 115 (5%) младенцев (216 глаз) получили интравитреальное введение ранибизумаба в среднем постконцепционном возрасте $38 \pm 3,1$ недели. Средний гестационный возраст детей составил $30 \pm 2,5$ недель, масса тела при рождении была равна $1290 \pm 355,2$ г. Начальный регресс РН был отмечен во всех исследованных глазах. Однако у 3 пациентов через $9,6 \pm 2,9$ недели рецидив РН наблюдался на 5 глазах (2,3%). На этих глазах отслойки сетчатки не наблюдалось. Была проведена вторая интравитреальная инъекция ранибизумаба, и во всех пяти глазах наблюдалась регрессия с полной васкуляризацией сетчатки [76].

В исследовании Штала А., Брюндера М.К., Лагреса В.А. и др., у 9 детей, получавших интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,12 мг, были достигнуты положительные результаты. У одного ребенка в группе лечившихся инъекциями ранибизумаба произошел поздний рецидив активной РН [142].

78 младенцев были включены в исследование Ся Ф., Лю Дж., Пэна Дж. и Чжао П. В общей сложности 54,3% пациентов с рецидивирующей РН смогли достичь полной васкуляризации после повторных интравитреальных введений ранибизумаба. Гестационный возраст (ГВ) > 29 недель, временное соотношение ДВ/ДФ (расстояние от центра диска зрительного нерва до границы васкуляризированной сетчатки / расстояние от центра диска зрительного нерва до фовеа) ≥ 3 на момент первой интравитреального введения ранибизумаба и ДВ/ДФ $\geq 3,6$ на момент второй интравитреального введения ранибизумаба были потенциальными предикторами полной васкуляризации сетчатки после монотерапии интравитреального введения ранибизумаба [155].

В исследование Арамбуло О., Диб Г., Итурральде Дж., Брито М. и Фортеса Фильо Дж.Б. были включены 43 ребенка (85 глаз). Средняя масса тела при рождении и гестационный возраст составил 1276 ± 302 г и $29,7 \pm 2,0$ недели соответственно. Средний постконцепционный возраст на момент постановки диагноза РН составил $36 \pm 2,7$ недели, а на момент лечения - $37,2 \pm 2,2$ недели. Во всех 85 глазах наблюдалась полная регрессия плюс-болезнь после одной интравитреального введения ранибизумаба. У двенадцати детей (29,2%) развилась полная васкуляризация периферической сетчатки обоих глаз. У двадцати двух детей (43 глаза - 53,6%) наблюдался рецидив РН в среднем через $7,1 \pm 3$ недели (диапазон 3-15 недель) после интравитреального введения ранибизумаба, и им потребовалось спасательное лазерное лечение периферической аваскулярной сетчатки [69].

В заключение следует отметить, что частота рецидива РН после интравитреального введения ранибизумаба выше, чем у бевацизумаба. Это

можно объяснить разным периодом полувыведения этих двух препаратов. После лечения РН интравитреальной инъекцией ранибизумаба необходим мониторинг и, возможно, комбинированное лазерное лечение.

1.4.3. Афлиберцепт

Частота рецидивов РН после интравитреального введения афлиберцепта зафиксирована во многих исследованиях в мире на уровне 7,7-30%.

В 2015 году Абдельрахман Г.С. и др. впервые ввели интравитреальный афлиберцепт в дозе 1 мг/0,026 мл в качестве монотерапии 15 недоношенным новорожденным с высоким риском предпороговой РН. Пролечено 26 глаз с благоприятным результатом в 25 случаях (96,2%) после однократной интравитреальной инъекции афлиберцепта [65].

Согласно исследованиям Салмана А.Г. и Саида А.М., Авторы отмечают, что 23 глаза (88,5%) оставались стабильными после интравитреального введения афлиберцепта в течение всего периода наблюдения, дальнейшего лечения не потребовалось, а рецидивов в первый год не наблюдалось. В двух глазах (7,7%) (2/26) наблюдался рецидив плюс-болезни через 21 неделю, а в другом - через 19 недель, оба были на стадии 2 с локализацией в зоне I, и им была сделана еще одна инъекция афлиберцепта. И после этого рецидива не было [136].

Сидоренко Е.Е. и Сидоренко Е.И. провели исследование результатов инъекций афлиберцепта на 259 глазах детей с РН. Авторы отмечают регрессию заболевания у всех больных в течение 3–4 дней после интравитреального введения афлиберцепта: уменьшение сосудистой активности, нивелирование экссудативного и геморрагического компонента и исчезновение неоваскуляризации радужки. Полная васкуляризация глазного яблока развилась к 65-70 неделям постконцептуального периода у всех пациентов. В 19,70% случаев потребовалось повторное введение ингибиторов СЭФР [42].

В 2019 г. в Индийском журнале офтальмологии было опубликовано исследование Васумати Ведантама по лечению РН афлиберцептом, в дозе 0,025 мл/1 мг. Отмечено снижения активности РН в 100% после первой недели, 32,6% глаз не имели рецидивов РН и полностью развилась сосудистая сеть сетчатки [149].

Результаты исследований Вурала А., Перенте И., Онура И. У. и др. были опубликованы в журнале международной офтальмологии в 2019 году. Авторы контролировали эффективность лечения РН с помощью флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии (ОКТ). До лечения отмечена на ангиографии диффузная плоская неоваскуляризация с просачиванием жидкости и аномальным ветвлением сосудов на уровне мелких артериол во всех глазах (100%). Регресс заболевания наблюдался на 34 глазах (94,4%) в первую неделю при бинокулярной непрямой офтальмоскопии. Ранний рецидив РН на оставшихся двух глаз ребенка потребовал повторного введения афлиберцепта. Поздний рецидив РН выявлен в 19,4% глаз и ни в одном из них не потребовалось лечения в течение 12 мес. наблюдения. При этом васкуляризация наблюдалась в 3 зоне в 83,3% глаз. При ОКТ-исследовании в среднем постконцепционном возрасте 43,4 недели выявлены: кистозный макулярный отек в четырех глазах у двух детей (11,1%), физиологическая макулярная зона в 30 глазах у 15 детей (83,3%). Согласно последним анализам ОКТ, созревание макулы было полным во всех глазах [150].

Экинчи Д.Ю. и Вурал А.Д. изучали эффективность двух разных доз афлиберцепта для лечения РН. Они исследовали 32 глаза у 16 пациентов из группы низких доз (0,4 мг/0,01 мл) и 42 глаза у 21 пациента из группы стандартных доз введения афлиберцепта (1 мг/0,025 мл). На момент первоначального лечения васкуляризация была в 1 зоне в 26 глазах (81%) в группе низких доз и в 14 глазах (33%) в группе стандартных доз. Степень регрессии составила 94% и 100% соответственно ($p = 0,184$). Отслойка сетчатки

произошла в 1 глазу в группе низких доз и в 2 глазах после рецидива РН в группе стандартной дозы. Рецидив наблюдался в 9 (28%) глазах в группе низких доз и в 10 (24%) глазах в группе стандартных доз после полного регресса заболевания ($p = 0,845$). Через 6 месяцев васкуляризация достигла 3 зоны в 12 глазах (38%) в группе низких доз и в 24 глазах (57%) в группе стандартных доз ($p = 0,017$) [98].

В мире проведено не так уж много исследований рецидивов РН после интравитреального введения афлиберцепта. Приведенные данные также противоречивы. Частота рецидивов колеблется от 7,7 до 30%. Исследований факторов, связанных с рецидивом РН после интравитреального введения афлиберцепта, не проводилось. Афлиберцепт – новый препарат, однако он показал положительные эффекты при лечении других заболеваний глаз в целом и РН в частности.

1.4. Заключение

Таким образом, появился новый метод лечения РН с использованием ингибиторов ангиогенеза, потенциально заменяющего лазерную коагуляцию сетчатки. Первые полученные результаты от этого метода лечения, несмотря на значительные дискуссии, являются положительными. В настоящее время важно определить эффективность новых методов лечения РН. Использование ингибиторов ангиогенеза расширило возможности лечения РН, и дальнейшее совершенствование этой методики обещает успешное будущее. Преимущества этого метода лечения по сравнению с традиционной лазерной терапией включают сокращение времени операции, отсутствие общей анестезии, возможность лечения при патологии переднего отрезка глаза, предотвращение необратимого разрушения и рубцевания периферии сетчатки, минимизацию изменений рефракции и нарушений гидродинамики глаза. Формирование сосудов происходит аналогично физиологическому формированию их в сетчатке недоношенного ребенка [42].

Методика новая, находится в стадии разработки, результаты проведенных исследований небольшие и даже - противоречивые. По афлиберцепту их еще меньше, так как его применение начато только с 2016 году [27]. Афлиберцепт имеет ряд преимуществ перед другими ингибиторами СЭФР препаратами при интравитреальном введении для лечения РН. Было показано, что аффинность афлиберцепта связывания с рецептором СЭФР ($K_d = 0,49$ пмоль/л) примерно в 100 раз выше, чем у ранибизумаба ($K_d = 46$ пмоль/л) и бевацизумаба ($K_d = 58$ пмоль/л). Многие исследования показали, что в дополнение к ингибированию СЭФР-А (фактор роста эндотелия сосудов), ПФР-1 и -2 (фактор роста плаценты) и СЭФР-В, афлиберцепт также обладает способностью поддерживать физиологическую регенерацию сосудов сетчатки. Афлиберцепт обладает высокой активностью и длительным воздействием, что может способствовать более ускоренной регрессии РН в тяжелых случаях и поддерживать эту регрессию [138].

В сентябре 2022 года органы здравоохранения Японии одобрили лечение РН внутриглазным введением афлиберцепта. В Берлине, 11 ноября 2022 г. – Комитет по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) принял положительное заключение в отношении препарата афлиберцепта для интравитреальной инъекции для лечения недоношенных детей с РН.

Исследования кафедры офтальмологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова входят в первую в мире тройку исследований этой патологии. Сидоренко Е.Е. и Сидоренко Е.И. провели исследование инъекций афлиберцепта в 2016 году на 604 глазах детей с РН. Кафедра офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в настоящее время активно занимается разработкой методики лечения РН с использованием препарата афлиберцепт. Эта работа проводится в рамках двух международных

исследований: «Firefleye» (фирма Байер) и «Butterfly» (США, фирма Регенерон). Авторы отмечают стабилизацию заболевания у всех больных в течение 3–4 дней после интравитреального введения афлиберцепта: уменьшение сосудистой активности, нивелирование экссудативного и геморрагического компонента и исчезновение радужной сосудистой оболочки. Полная васкуляризация глазного яблока развивалась к 65-70 неделям постконцептуального периода в 92,05% после одной инъекции. Повторные инъекции позволили получить положительные результаты в 99,67% случаев. Частота рецидивов РН по некоторым данным варьирует: от 7,95 до 19,75%. Исследователи отмечают, что представляет значительную сложность определить, какой из препаратов является более эффективным. [47]. Эффективность лечения зависит от нескольких факторов, включая общее состояние ребенка, наличие и тяжесть сопутствующей патологии, время начала лечения, дозировки препарата, которые индивидуально определяются в соответствии с весом и гестационным возрастом каждого пациента. Важность времени начала лечения заключается в определении местоположения СЭФР - в стекловидном теле или сетчатке, а также в различных механизмах блокировки СЭФР в стекловидном теле и сосудах сетчатки [42]. Авторы признают важность этих аспектов, однако на текущий момент накопленные знания не достаточны для полного ответа на все вопросы, и продолжающиеся дальнейшие исследования являются необходимыми.

До сих пор нет специальных исследований по оптимальной дозировке ингибиторов СЭФР для лечения РН, оценка эффективности очень разноречива, частота рецидивов и причины их не изучены, публикации разноречивы и малочисленные. Исследование причин рецидивов РН позволят снизить их количество и повысить эффективность лечения. Исследование этих вопросов составило основу нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика материала

Исследование проводилось в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы (клиническая база кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России) с 2021 по 2023 г.

Разработанный протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России № 215 от 21.02.2022.

Родители дали письменное информированное согласие на участие своих детей в исследовании, после того как им была предоставлена информация о заболевании и доступных методах лечения. Лазерную коагуляцию сетчатки в аваскулярных зонах в соответствии с приказом Минздрава России от 25 октября 2012 г. № 442н врачи рекомендовали родителям. Если родители отказывались лечиться этим методом, проводилось интравитреальное применение афлиберцепта.

Всего обследовано 446 глаза у 223 детей. Интравитреальные инъекции проводили одновременно в оба глаза в 100% случаев. Из этого количества пациентов обследовано 103 мальчика (50,49%) и 101 девочки (49,51%).

Исследование состоит из двух этапов: первый этап когортного ретроспективного сравнительного исследования факторов риска рецидива РН после одной инъекции афлиберцепта и второй этап проспективного наблюдения изучали эффективность лечения РН афлиберцептом и частоту РН рецидива в зависимости от наиболее значимых факторов риска таких как: степень недоношенности, вес, гестационный возраст.

На первом этапе изучали факторы риска рецидива РН у 101 пациента (51 мальчиков (50,5%) и 50 девочки (49,5%)) (Рисунок 14). Сформированы две группы: группа с рецидивом РН после интравитреального введения афлиберцепт и группа без рецидива. В группе пациентов с двумя и более внутриглазными инъекциями было 47 пациентов (46,53%), в группе только с одной инъекцией (группа сравнения) — 54 пациента (53,47%) (Рисунок 15).



Рисунок 14 - Количество обследованных и пролеченных глаз, в разбивке по полу на первом этапе

Ставились следующие задачи: оценить эффективность лечения после интравитреального введения ингибитора СЭФР (афлиберцепт) в дозе 0,5мг/0,0125мл и рецидивы РН в зависимости от демографических данных (пол, возраст, гестационный возраст, вес при рождении и его прибавка, рост, индекс массы тела), от лечения полученного до инъекции, срока от рождения до инъекции, от сопутствующих заболеваний, степени асфиксии, длительности кислородной поддержки у 47 недоношенных детей с активной стадией РН с локализацией в 1 и 2 зонах (94 глаза).

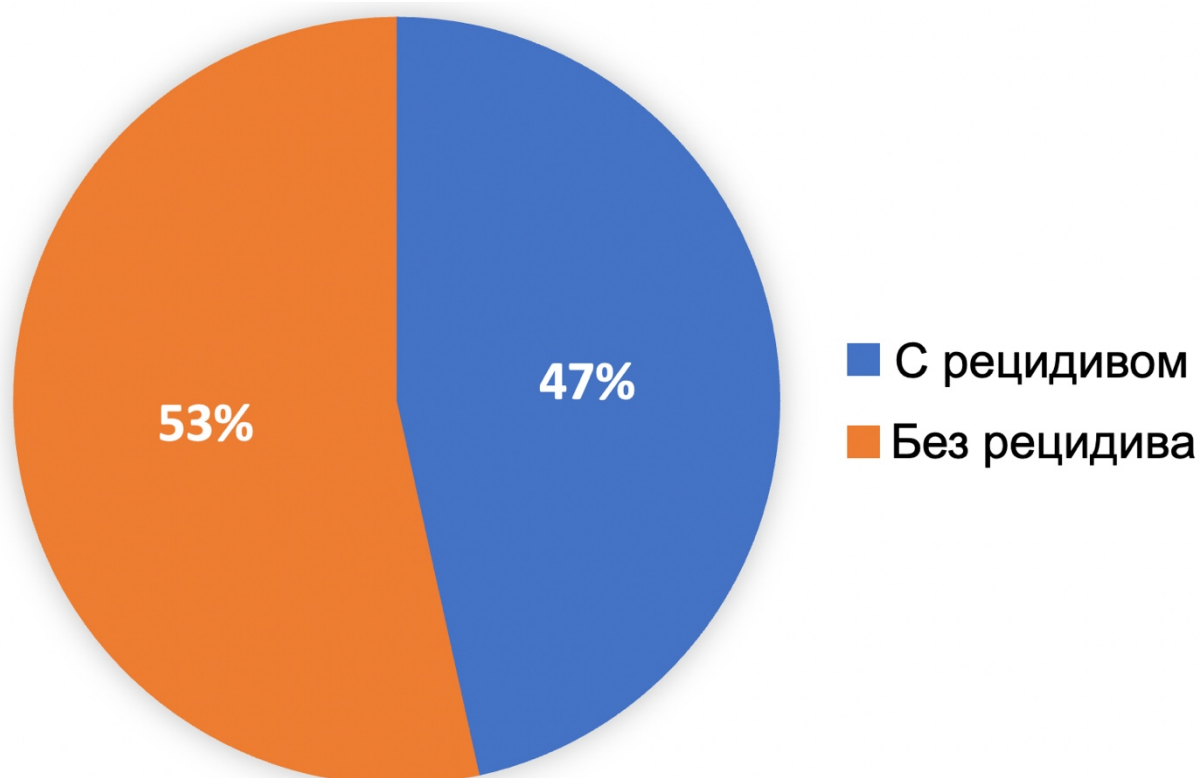


Рисунок 15 - Количество обследованных и пролеченных глаз, в зависимости от количества инъекций на первом этапе

Всем пациентам оценивали исходное состояния сетчатки пациента и проводился контроль общего состояния ребенка, включая оценку аппетита, сна, температуры тела, дыхательных движений, изменений частоты сердечных сокращений и артериального давления, визометрия: биомикроскопию переднего отрезка глаза и его придаточного аппарата, величина аваскулярной зоны сетчатки, непрямая бинокулярная офтальмоскопия, фоторегистрация глазного: степень активности процесса по международной классификации РН (ICROP), ультразвуковое А-сканирование, ультразвуковое В-сканирование, доплерография сосудов головного мозга: индекс резистентности в передней мозговой артериях (пма), скорость пма (см/сек), скорость вена Галена (см/сек), анализов крови и электролитов крови, нейросонография.

Критериями включения в исследование: недоношенный ребенок через 1-2 месяца после первой интравитреального введения афлиберцепта с активной стадией ретинопатии в 1 или 2 зонах (в сроки рецидива).

Критериями исключения из исследования: отказ хотя бы одного из родителей от интравитреальной инъекции, любая глазная или системная патология, наличие у ребёнка офтальмологических инфекционных процессов, которые могли бы затруднить интерпретацию результатов исследования, нарушения в сознании ребёнка (сопор, кома), нестабильная гемодинамика.

В течение первых 2-3 месяцев после интравитреальной инъекции афлиберцепта проводилось еженедельное обследование глазного дна. В дальнейшем осмотра проводили каждые 2 месяца до завершения ангиогенеза. На основании полученных данных выделены факторы риска рецидива РН после интравитреального введения афлиберцепта.

На втором этапе проспективного наблюдения изучали эффективность лечения РН афлиберцептом и частоту ее рецидива в зависимости от наиболее значимых факторов риска (степень недоношенности, вес, гестационный возраст). В исследование были включены пациенты, проходившие лечение ретинопатии недоношенных интравитреальным введением афлиберцепта в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в НПЦ специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы с 2020 по 2022 год (122 ребенка). В ходе исследований изучали частоту рецидивов в зависимости от гестационного возраста и веса ребенка при рождении и после интравитреального введения афлиберцепта, чтобы найти связь между этими факторами и рецидивами ретинопатии недоношенных.

2.2. Дизайн исследований

Было проведено когортное ретроспективное сравнительное исследование (Рисунок 16).

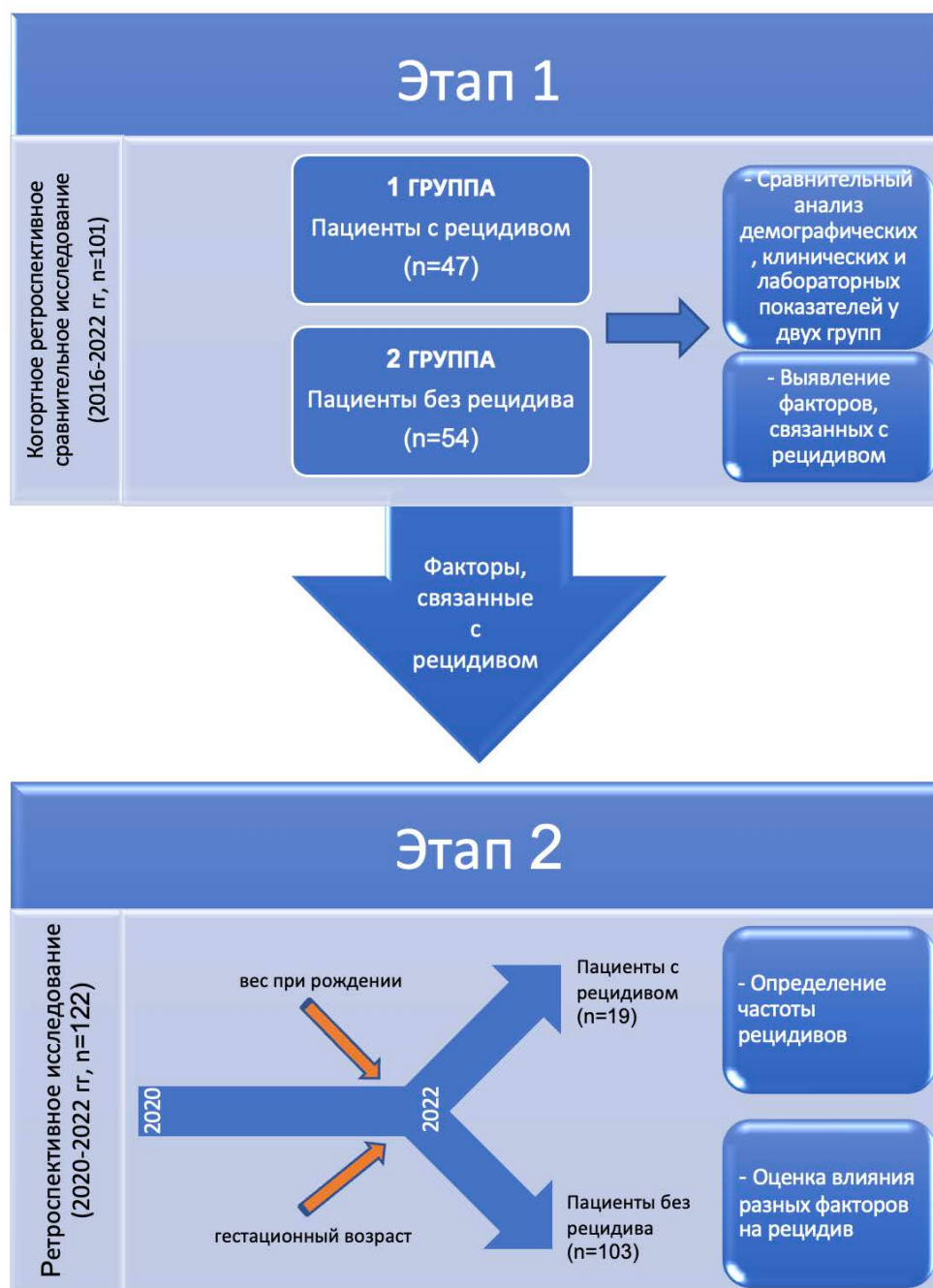


Рисунок 16 - Дизайн исследования (n=223). Количество пациентов с рецидивами составило 66: 47 (этап 1) и 19 (этап 2). Количество пациентов без рецидивов составило 157: 54 (этап 1) и 103 (этап 2)

2.3. Клинические и биохимические методы исследования

В лаборатории клинико-диагностических и генетических исследований НПЦ ДП ДЗМ проводились клинические и биохимические лабораторные исследования

1. Пробы крови детей анализировали на гематологическом анализаторе Пентра XL 80 фирмы от компании ООО «Хориба» (Рисунок 17).

2. Анализ на общий белок, мочевины, креатинин и мочевая кислота в крови проводили на многофункциональном автоматическом биохимическом анализаторе Дименция RxL MAX от компании ООО «Сименс» (рисунок 18).

3. Анализ электролитов крови проводился с использованием анализатора электролитов ИзиЛайт Плюс (Na/K/Cl) и стартового комплекта от компании ООО «Медика Корп.», США (Рисунок 19).



Рисунок 17 - Анализатор гематологический (Пентра XL 80, ООО «Хориба»)

Помимо лабораторных методов исследования, были проведены следующие параклинические обследования у детей: 1) определение частоты сердечных сокращений и частоты дыхания и 2) измерение артериального давления с

использованием специального детского тонометра, с определением значений систолического и диастолического давления.

Все пациенты проходили осмотр неонатологами и офтальмологами.



Рисунок 18 - Биохимический анализатор (Дименция RxL MAX, ООО «Сименс»)



Рисунок 19 - Анализатор газов крови и электролитов ИзиЛайт Плюс (Na/K/Cl)

2.4. Методы офтальмологической диагностики

Офтальмологическая диагностика недоношенных детей включала: определение визометрии, биомикроскопию, ультразвуковое исследование глаз, офтальмоскопию и осмотр на ретинальной камере.

Метод предпочтительного взора использовался для определения остроты визометрия [12, 16].

Проведено определение угла страбизма, фиксации и объема движений глазного яблока по Гиршбергу.

Использовали скиаскопические линейки ЛС-02 (Россия).

Для проведения непрямой бинокулярной офтальмоскопии, биомикроскопии использовался бинокулярный офтальмоскоп OMEGA 500 с DV1 Heine производства Германии (Рисунок 20), бесконтактная линза Heine с оптической силой 20D и диагностические линзы Volk QuadPediatric (США) после двукратного инстилляций мидриатиков (тропикамид глазные капли 0,5% и фенилэфрин гидрохлорид 10%) в течение 30 минут при условии мидриаза. В отделении реанимации и неонатологии перед инъекцией ингибитора СЭФР офтальмоскопия глазного дна у детей раннего возраста проводилась в положении лежа.

Клинический диагноз «активная РН» был установлен для всех пациентов на основе данных, полученных при непрямой офтальмоскопии (бинокулярные, налобные) и с помощью педиатрической ретинальной камеры Retcam Shuttle (USA) с помощью оптических контактных линз с углом обзора 130 градусов. (Рисунок 21). Благодаря своему компактному размеру и увеличенной площади контакта с роговицей, оптическая контактная линза - насадка позволяет осуществлять обследование аваскулярной зоны сетчатки и ее крайней периферии. Фоторегистрация осуществлялась на протяжении всего исследования.



Рисунок 20 - Офтальмоскоп не прямой бинокулярный, модель OMEGA 500

С помощью ультразвукового сканера А-Скан Плюс, Аккутом (США) проводилось одномерный режим ультразвукового исследования (измерение осевой длины глаза, толщины хрусталика, параметров передней камеры и размера стекловидного тела) (Рисунок 23).

Для оценки экзогенных внутриглазных структур использовался ультразвуковой сканер Б-Скан Плюс, Аккутом (США) (Рисунок 24).

Результаты Допплерографии сосудов головного мозга (индекс резистентности в передней мозговой артериях (пма), скорость пма (см/сек), скорость вена Галена (см/сек) были получены из истории болезни.



Рисунок 21 - Ретинальная педиатрическая камера Retcam Shuttle (США)

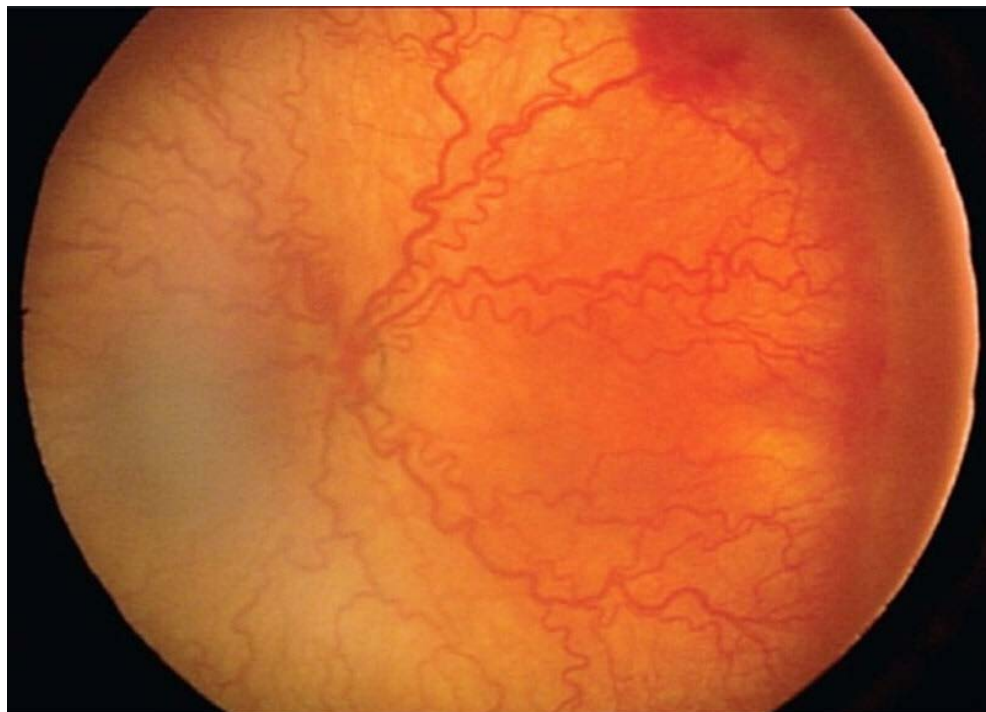


Рисунок 22 - Глазное дно фотографируется педиатрической ретинальной камерой

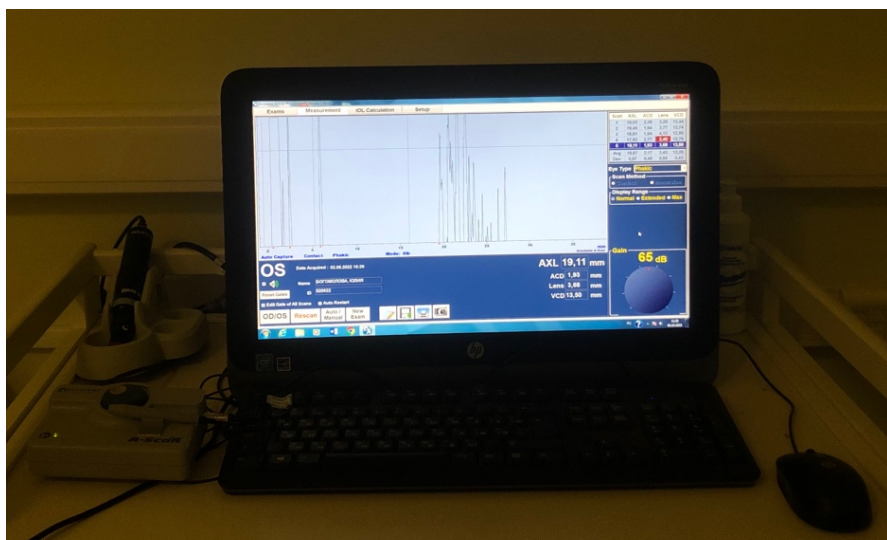


Рисунок 23 - Установка А-Скан Плюс, Аккутом (США)

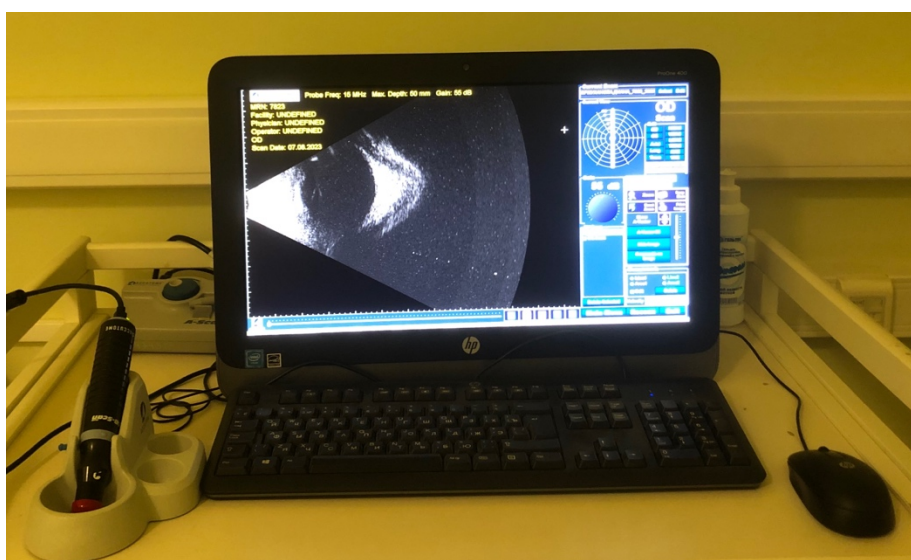


Рисунок 24 - Установка Б-Скан Плюс, Аккутом (США)

2.5. Лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза

Критериями, используемыми для оценки эффективности лечения РН ингибиторами патологического ангиогенеза, включались:

1. В ранее аваскулярных участках сетчатки присутствие физиологического ангиогенеза.

2. Патологический ангиогенез, пролиферация, экссудация, геморрагия, эпиретинальные мембраны и отслойка сетчатки уменьшаются.

За три дня до проведения инъекции ингибиторов СЭФР все новорожденные получали антисептик (раствор Пиклоксидин 0,05%) и антибиотики (раствор Левофлоксацин 0,5%) эпibuльбарно в оба глаза по 1-2 капли, 4 раза в день.

В операционном блоке интравитреальная инъекция проводилась с использованием специализированного оборудования для недоношенных детей.

Перед инъекцией дезинфицировались кожа в периорбитальной области антисептическим раствором (раствор Оценисепт), с последующим эпibuльбарным введением антибиотика (Рисунок 25)..

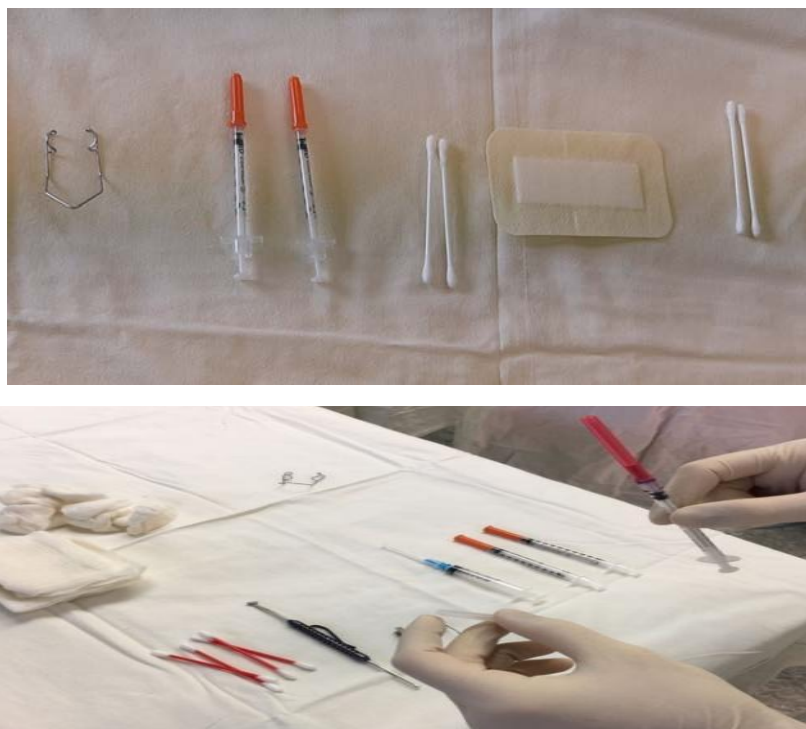


Рисунок 25 - Инструменты для интравитреальной инъекций

Интравитреальные инъекции ингибитора СЭФР осуществлялись в операционной с использованием 30G иглы и аппаратно-масочной анестезии. Анестезию проводили Севофлураном. В первой фазе анестезии интравитреальная инъекция выполняется в течение 2 минут на расстоянии 2 мм

кнаружи от лимба роговицы в носовом или нижнем темпоральном квадрантах (Рисунок 26).



Рисунок 26 - Интравитреальная инъекция ингибитора ангиогенеза

Интравитреальные инъекции проводились в оба глаза в случае двусторонней РН.

Антибактериальная мазь (например, тетрациклиновая глазная форма 1% или офлоксациновая глазная форма 0,3%) наносилась за нижнее веко после инъекции, после чего накладывалась стерильная повязка.

После операции пациенты находились под непрерывным наблюдением в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей для профилактики нежелательных лекарственных реакций.

После интравитреальной инъекции все пациенты получали эпibuльбарные инстилляци антисептика (0,05% пиклоксидин) и антибиотика (левофлоксацин 0,5%) в оба глаза в течение 7 дней. Дозировка составляла 1-2 капли, 4 раза в день. Антибиотиковая мазь закладывалась за нижнее веко пациента дважды в день в течение 5 дней.

В течение первых 2-3 месяцев после операции проводился еженедельный осмотр глазного дна. Затем осмотры проводились каждые 2 месяца до завершения ангиогенеза (до 65-70 ПКВ).

2.6. Статистическая обработка результатов

Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics (аббревиатура англ. «Statistical Package for the Social Sciences» - «статистический пакет для общественных наук»), версия 26.0, разработчик - IBM компания, США. Данные были представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего для непрерывных нормально распределенных переменных, в виде медианы и мин и макс значений для непрерывных данных, не распределенных нормально, а также в виде абсолютных значений и процентов для категориальных данных. Анализ нормальности проводился с помощью теста Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для парного сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для переменных, не имеющих нормальное распределение - U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные и пропорции сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного двустороннего критерия Фишера. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (например, значений показателя до первого лечения и после первого лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента. Для проверки различий между двумя связанными выборками переменных, не имеющих нормальное распределение, применялся W-критерий Уилкоксона. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика обследованных больных

В первый этап исследования, посвященный определению факторов риска возникновения рецидива РН после инъекций афлиберцепта проводился у 101 недоношенного ребенка (202 глаза). Пациенты были разделены на две группы: Получавшие две и более интравитреальные инъекции ингибиторов СЭФР (афлиберцепт) после рецидива РН (основная группа - 47 детей) и получавшие однократную интравитреальную инъекцию ингибитора СЭФР (афлиберцепт) с положительным эффектом (группа сравнения - 54 детей).

Из общего числа 101 детей, 51 ребенок (50,5%) был мальчиком, а в 49,5% случаев (50 человек) – девочки. 40 пациентов родились в результате самостоятельных родов и 61 ребенок родился путем кесарева сечения. В 21 случае беременность была многоплодная, рождались двойни. В 80 случаях развивалась одноплодная беременность. Гестационный возраст детей составлял от 23 до 34 (в среднем, $27,38 \pm 2,48$) недель. Масса тела при рождении составляла от 470 до 2700 г (в среднем, $1034,76 \pm 381,50$) г. Рост при рождении составлял от 22 до 48 см (в среднем, $35,64 \pm 4,51$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика общей группы пациентов

Мужск ого пола	Женск ого пола	Многоплод ной беременно сти	Одноплод ой беременно сти	Гестацион ный возраст, недель	Масса тела при рождении, г	Рост при рожден ии, см
51	50	21	80	$27,38 \pm 2,48$	$1034,76 \pm 381,50$	$35,64 \pm 4,51$

Оценка по шкале Апгар составляла от 1 до 7, медиана 5 (в среднем, $4,55 \pm 1,61$) на 1 минуте и от 2 до 8, медиана 6 (в среднем, $5,78 \pm 1,47$) на 5 минуте (Рисунок 27).

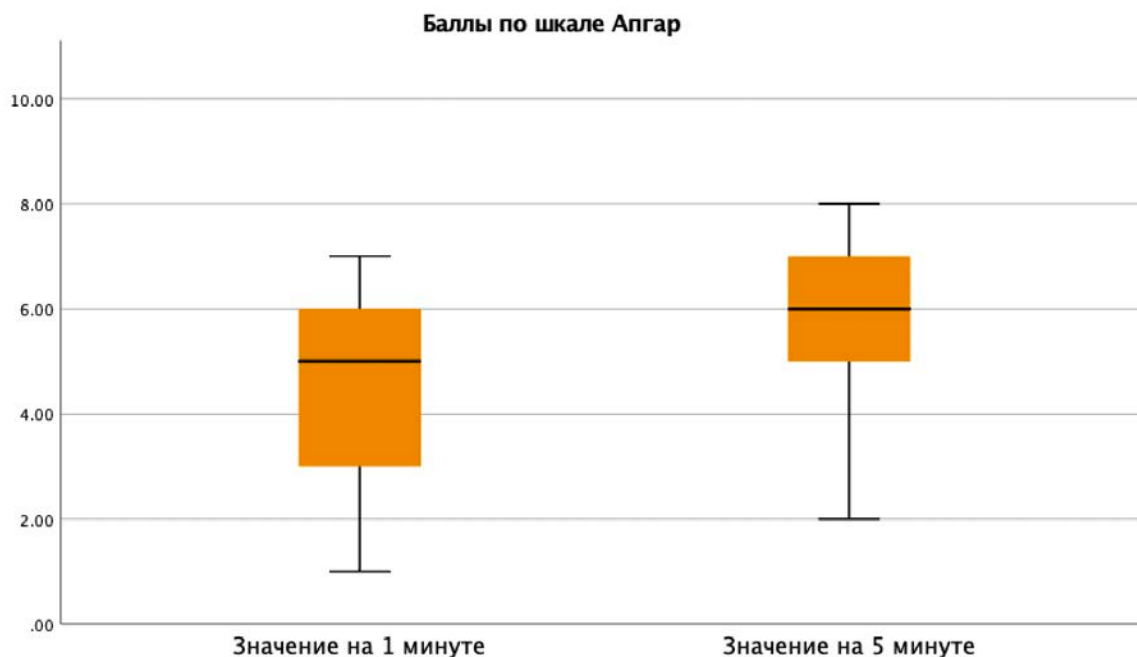


Рисунок 27 – Баллы по шкале Апгар всех обследуемых детей в сравнении с минимально допустимыми нормальными значениями (10 баллов)

Диаграмма «Баллы по шкале Апгар всех обследуемых детей в сравнении с нормой» показывает, что баллы по шкале Апгар у детей с РН были ниже нормы. Данная оценка выполняется обычно на первой-пятой минуте после рождения. 7-10 баллов отмечаются у новорожденных с хорошим состоянием (норма).

В основной группе, дети были кислород зависимые в 100% случаев, а в группе сравнения в 94,44% детей. Они находились на кислородной поддержке от 7 до 154 дней (в среднем, $48,8 \pm 31,18$ дней). Природный сурфактант Куросурф вводился 91,01% пациентов. Все пациенты получили лечение - интравитреальное введение ингибитора СЭФР афлиберцепт.

24 пациента (23,76%) также получали лазеркоагуляцию аваскулярных зон сетчатки до интравитреального введения ингибитора (из них 5 пациентов дважды получали лазеркоагуляцию) (Рисунок 28).

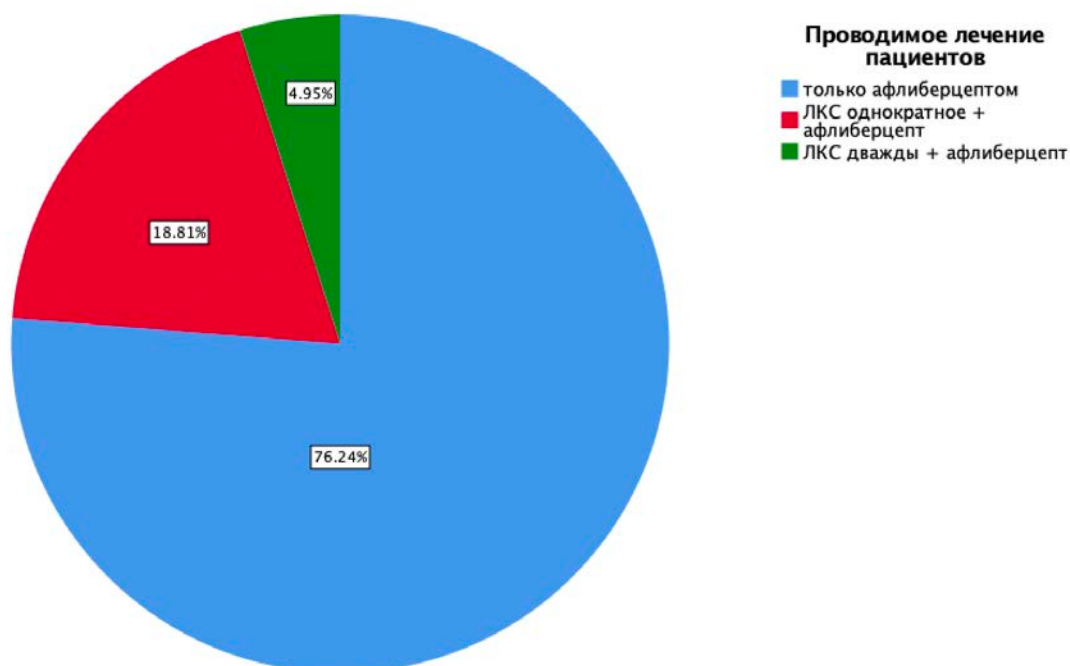


Рисунок 28 – Проводимое лечение пациентов интравитреальным введением ингибитора СЭФР

Таким образом, дети были глубоко недоношенными, маловесными (средний вес составил 1034,76 г), невысокими (средний рост составил 35,64 см), со средней или умеренной асфиксией при рождении (средний оценки по шкале Апгар составил 4,55 на 1 минуте и 5,78 на 5 минуте), нуждались в кислороде (на 100% из основной группы и из контрольной на 94,44%), в четверти случаев получили предварительно лазеркоагуляцию аваскулярных зон сетчатки (23,76% случаев).

3.1.1. Клиническая характеристика основной группы

Из 47 пациентов, получивших две и более интравитреальные инъекции ингибитора афлиберцепта: 23 мальчиков (48,94%) и 24 девочки (51,96%), 12 пациент - каждый 4-й (25,53%) был рожден от многоплодной беременности, 35 пациент (74,47%) от одноплодной беременности. В 46,81% (22 пациента) прошли самостоятельные роды и в 53,19% (25 пациента) путём кесарева сечения. Гестационный возраст был от 23 до 34 недели (в среднем, $26,15 \pm 2,15$ недель).

Масса при рождении составляла от 470 до 2700 г (в среднем, $916,71 \pm 348,27$ г). Рост при рождении составлял от 23 до 48 см (в среднем, $34,26 \pm 4,55$ см). Окружность головы при рождении колеблется от 17 до 27 см (в среднем $24,10 \pm 2,61$ см), окружность груди от 17 до 26 см (в среднем $21,55 \pm 2,44$ см). 7 детей с обвитием пуповиной. 34 ребенка (72,34%) не закричали сразу и всем им потребовались реанимационные мероприятия, респираторная поддержка после рождения. Оценка по шкале Апгар составляла от 1 до 7 (в среднем, $4,41 \pm 1,50$) на 1 минуте и от 2 до 8 (в среднем, $5,66 \pm 1,48$) на 5 минуте.

Количество дней, в течение которых пациенты получали кислородную поддержку, составляло от 7 до 154 дней, в среднем $62,08 \pm 33,08$ дней. При этом среднее время искусственного дыхания (искусственная вентиляция легких - ИВЛ) составлял $25,61 \pm 24,14$ дней, на ВЧИВЛ (высокочастотная искусственная вентиляция легких) - $3,03 \pm 5,90$ дней, на СИПАП (от английского языка Constant Positive Airway Pressure, CPAP — режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением) составлял $9,56 \pm 11,06$ дней и средняя продолжительность диффузионного кислорода у пациента составила $23,89 \pm 20,17$ дней. Все пациенты нуждались в препаратах для созревания легких (Куросурф).

В анамнезе больных было от 0 до 6 переливаний крови, в среднем $2,42 \pm 1,46$ раза, которые утяжеляют течение РН.

В основной группе после интравитреальной инъекции афлиберцептом 7 пациентов (14,89%) имели 1 лазеркоагуляция сетчатки и 4 пациента (8,51%) имели 2 лазеркоагуляции сетчатки. Помимо недоношенности, крайней незрелости, низкой массой тела при рождении (1,5-2,5 кг), очень низкой массой тела (1-1,5 кг), экстремально-низкой массой тела (до 1 кг) при рождении у пациентов отмечалось от 1 до 10 заболеваний (в среднем, $4,93 \pm 2,44$).

В основной группе количество внутриглазных инъекций афлиберцепта у детей колебалось от 2 до 4 раз (в среднем, $2,43 \pm 0,68$). Двукратно инъецировано

32 детям (68,1%), трехкратно – 10 детям (21,3%), четырехкратно – 5 детям (10,6%) (Рисунок 29).

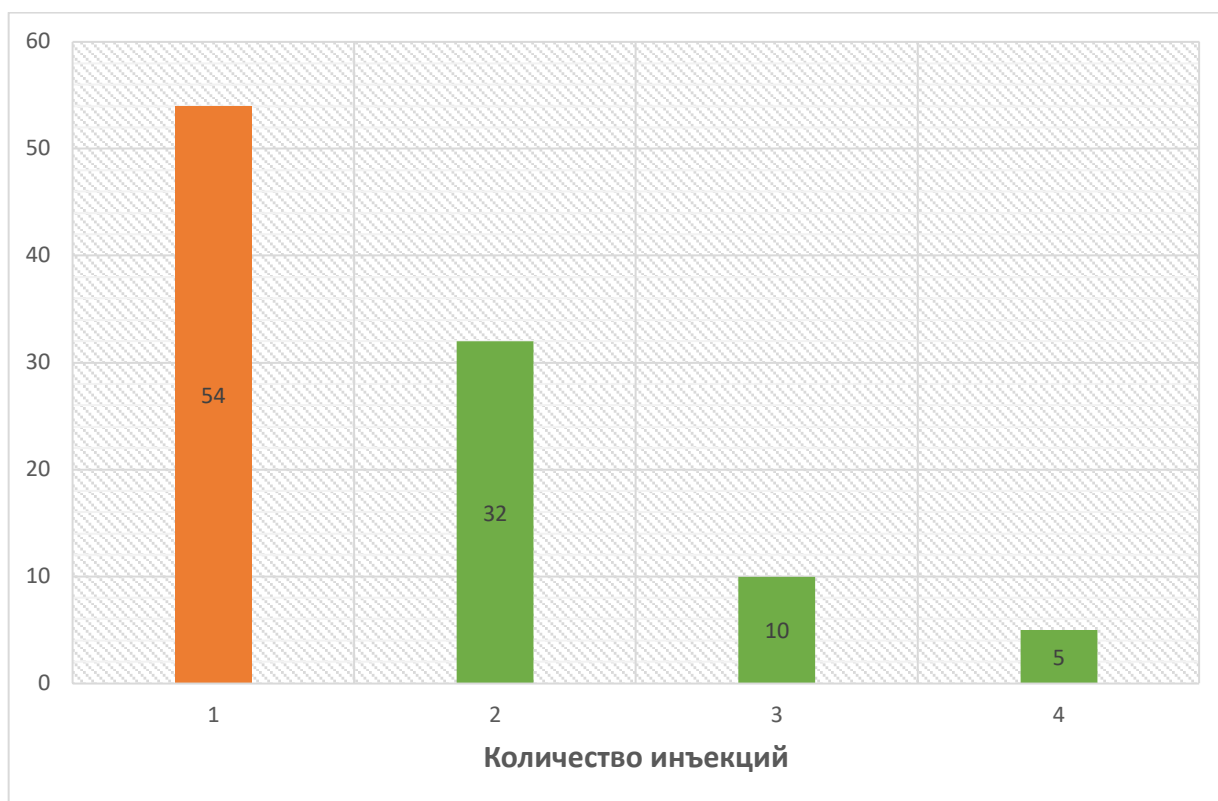


Рисунок 29 – Распределение пациентов по количеству внутривитреальных инъекций

Возраст детей на момент первого интравитреального введения ингибитора афлиберцепта составил от 5 до 15 недель (в среднем, $9,43 \pm 2,50$ недель) и постконцептуальный возраст составил от 32 до 44 недели (в среднем, $35,51 \pm 2,68$ недель). Масса тела на момент первого интравитреального введения ингибитора афлиберцепта составляла от 768 г до 3624 г (в среднем, $2003,61 \pm 678,23$ г). Их рост составлял от 35 см до 56 см (в среднем, $44,28 \pm 5,59$ см). Средний индекс массы тела (ИМТ) и площадь поверхности тела пациентов составили $10,71 \pm 1,86$ кг/кв.м и $0,16 \pm 0,04$ кв.м соответственно. Средняя окружность головы и окружность груди пациентов составили $29,64 \pm 2,95$ см и $28,14 \pm 3,20$ см соответственно.

Все пациенты имели РН обоих глаз и нуждались в лечении. Из 94 глаз, нуждающихся в лечении, 45 глаз (47,87%) имели плюс-болезнь. Из них: на

первом лечении (47 человек - 94 глаз) 2 переходящая в 3 стадию РН отмечалась у 9 глаз (9,57%), 3 стадия РН – у 34 глаз (36,17%), 4А стадия РН – у 5 глаз (5,32%), задней агрессивной формы - у 46 глаз (48,94%) (Рисунок 30). В этой группе 5 пациентов были с неоваскуляризацией радужки до лечения.

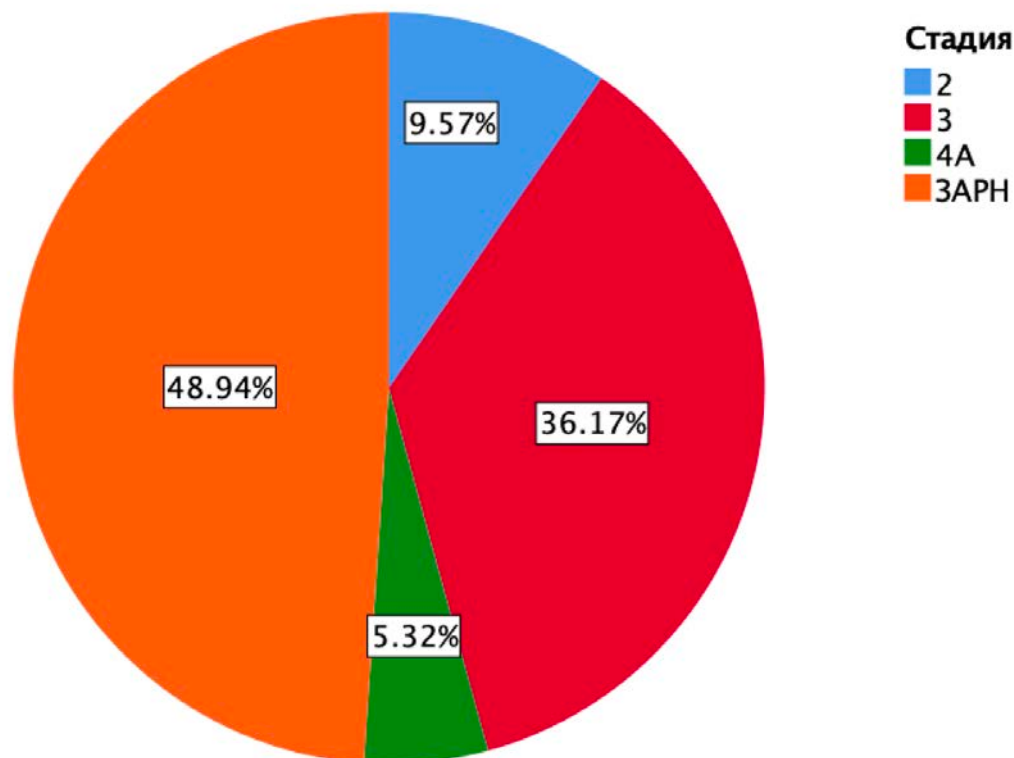


Рисунок 30 - Характеристика основной группы на первом этапе лечения по стадии РН

При первой инъекции РН локализовалась в 1 зоне у 74 глаз (78,72%). Во 2 зоне – 20 глаз (11,28%) (Рисунок 31).

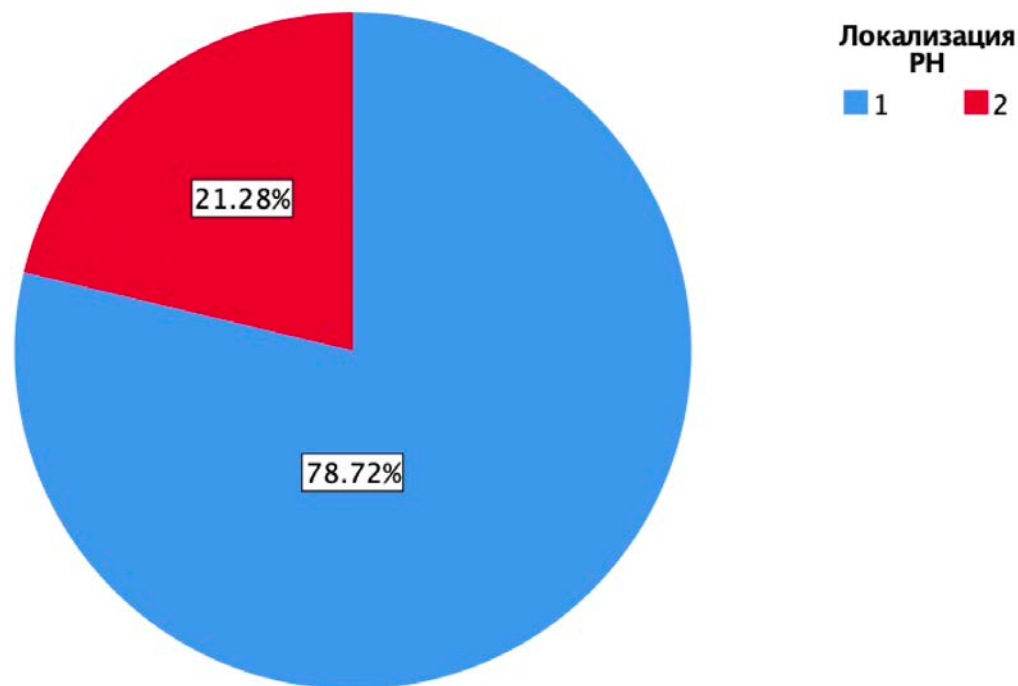


Рисунок 31 – Характеристика РН по локализации процесса в первом лечении.

Возраст детей на момент второго интравитреального введения ингибитора афлиберцепта составил от 10 до 40 недель (в среднем, $22,28 \pm 9,74$ недели) и постконцептуальный возраст составил от 33 до 67 недель (в среднем, $48,33 \pm 10,28$ недель). Масса тела составляла от 930 г до 6500 г (в среднем, $4383,59 \pm 1701,47$ г). Их рост составлял от 45 см до 82 см (в среднем, $54,44 \pm 6,43$ см). Средний индекса массы тела и площадь поверхности тела пациентов составили $14,58 \pm 2,59$ кг/кв.м и $0,25 \pm 0,06$ кв.м соответственно. Средняя окружность головы и окружность груди пациентов составили $36,44 \pm 2,21$ см и $35,23 \pm 2,98$ см соответственно.

При второй интравитреальной инъекции 3 пациента нуждались в лечении 1 глаза (6,38%) и 44 пациента нуждались в лечении обоих глаз (93,62%). Из 91 пролеченных глаз, 44 глаз (48,35%) имели плюс-болезнь.

У 47 человек (91 глаз), получивших повторную инъекцию афлиберцепта, в 4 глазах (4,40%) была отмечена 2 переходящая в 3 стадию РН, в 42 глазах (46,15%) - 3 стадия РН, в 5 глазах (5,49%) - 4А стадия РН, в 2 глазах (2,20%) - 4В

стадия РН, а в 2 глазах (2,20%) - 5 стадия РН. Задняя агрессивная форма была обнаружена в 36 глазах (39,56%) (Рисунок 32). В этой группе у 5 пациентов была неоваскуляризация радужки до лечения.

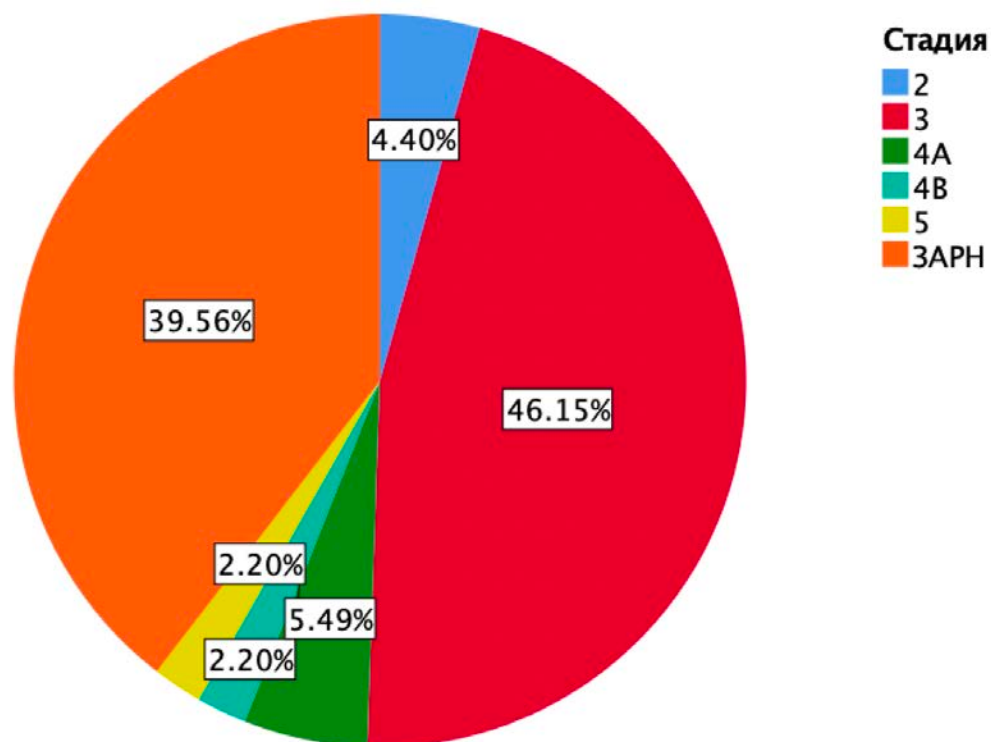


Рисунок 32 - Характеристика основной группы на втором лечении по стадии РН

При второй интравитреальной инъекции в 1 зоне локализовалась у 25 глаз (27,47%). Во 2 зоне – 66 глаз (72,53%) (Рисунок 33).

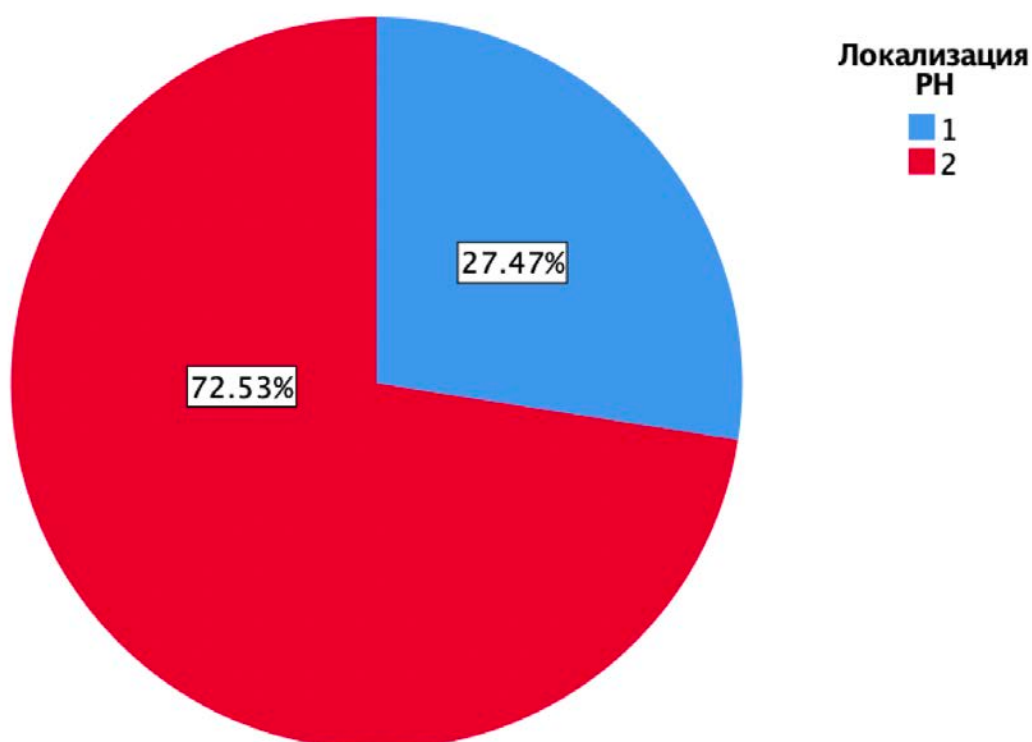


Рисунок 33 – Характеристика РН по локализации процесса на втором этапе лечения.

3.1.2. Клиническая характеристика группы сравнения

Среди 54 пациентов, получивших только одну успешную интравитреальную инъекции, было 28 мальчиков (51,85%) и 26 девочек (48,15%). 9 пациентов (16,67%) были рождены от двуплодной беременности, 45 пациента (83,33%) от одноплодной беременности. 18 детей (33,33%) родились самостоятельное, 36 детей (66,67%) родились путем кесарева сечения. Гестационный возраст был от 24 до 34 недели (в среднем, $28,43 \pm 2,27$ недель). Масса при рождении составляла от 480 до 2600 г (в среднем, $1149,63 \pm 378,54$ г). Рост при рождении составлял от 22 до 47 см (в среднем, $36,74 \pm 4,21$ см). Окружность головы при рождении колеблется от 26 до 35 см (в среднем $30,00 \pm 3,51$ см), окружность груди от 20 до 26 см (в среднем $24,43 \pm 2,23$ см). Нет детей с обвитием пуповиной. 37 ребенка (68,52%) не закричали сразу и всем им

потребовались реанимационные мероприятия, респираторная поддержка после рождения. Оценка по шкале Апгар составляла от 1 до 7 (в среднем, $4,67 \pm 1,57$) на 1 минуте и от 2 до 8 (в среднем, $5,88 \pm 1,46$) на 5 минуте (Рисунок 34).

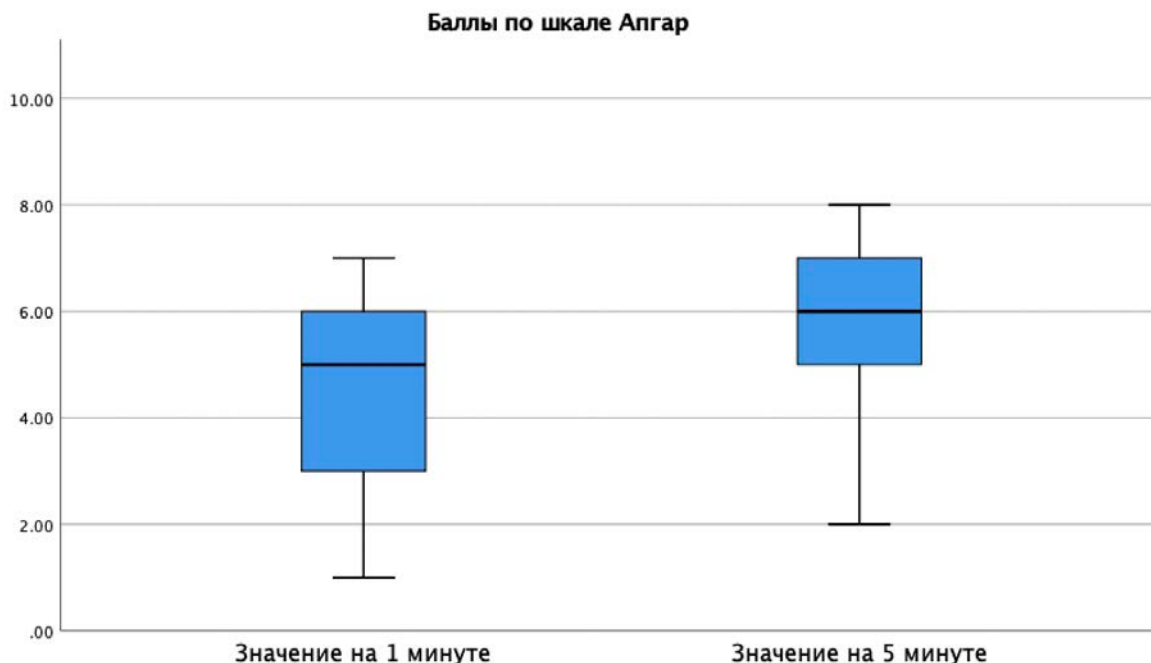


Рисунок 34 – Баллы по шкале Апгар обследуемых детей в сравнении с минимально допустимыми нормальными значениями (10 баллов)

В препаратах для созревания легких (Куросурф) нуждаются 45 пациентов (83,33%). 51 из 54 пациентов (94,44%) нуждаются в кислородной поддерживающей респираторной терапии после рождения. Из 51 пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке после рождения, количество дней, в течение которых пациенты получали кислородную поддержку, составляло от 7 до 90 дней, в среднем $34,74 \pm 21,82$ дней. При этом среднее время дыхания на ИВЛ составляло $12,68 \pm 13,60$ дней, на высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ) составляло $1,00 \pm 2,32$ дней, на СИПАП составляло $9,68 \pm 14,11$ дней, и средняя продолжительность диффузионного кислорода у пациента составила $11,38 \pm 15,64$ дней. В анамнезе больных было от 0 до 6 переливаний крови, в среднем $0,68 \pm 1,25$ раза. Среднее время искусственного дыхания в группе сравнения было меньше, чем в основной группе.

В этой группе после интравитреальной инъекции афлиберцептом 12 пациентам (22,22%) проведена 1 лазеркоагуляция сетчатки и 1 пациенту (1,85%) сделаны 2 лазеркоагуляции сетчатки до интравитреального введения ингибитора ангиогенеза (афлиберцепт). Помимо недоношенности, крайней незрелости, низкой массы тела, очень низкой массы тела, экстремально низкой массы тела при рождении у пациентов отмечалось от 1 до 11 сопутствующих заболеваний (в среднем, $4,94 \pm 2,23$ – меньше, чем в основной группе).

Постнатальный возраст детей на момент интравитреального введения ингибитора афлиберцепта составил от 3 до 22 недели (в среднем, $10,19 \pm 4,20$ недель) и постконцептуальный возраст составил от 33 до 49 недель (в среднем, $38,42 \pm 3,39$ недель). Масса тела на момент интравитреального введения ингибитора афлиберцепта составляла от 1450 г до 4984 г (в среднем, $2599,78 \pm 870,84$ г). Их рост составлял от 39,5 см до 63 см (в среднем, $46,41 \pm 5,33$ см). Средняя окружность головы и окружность груди пациентов составили $32,34 \pm 2,50$ см и $30,45 \pm 3,36$ см соответственно.

Все пациенты имели РН обоих глаз и нуждались в лечении. Из 108 глаз, нуждающихся в лечении, 44 глаза (40,74%) имели плюс-болезнь. Из группы сравнения (54 человек - 108 глаз) 2 стадия плюс РН – в 23 глазах (21,30%), 3 стадия РН – в 37 глазах (34,26%), 4А стадия РН – в 10 глазах (9,26%), 4В стадия РН – у 2 глаз (1,85%) и 5 стадия РН – у 6 глаз (5,56%) и задняя агрессивная форма была обнаружена у 30 глаз (27,78%) (Рисунок 35). В этой группе 2 пациентов с неоваскуляризацией радужки до лечения (3,70%). РН в 1 зоне локализовалась у 83 глаз (76,85%). Во 2 зоне – 25 глаз (23,15%).

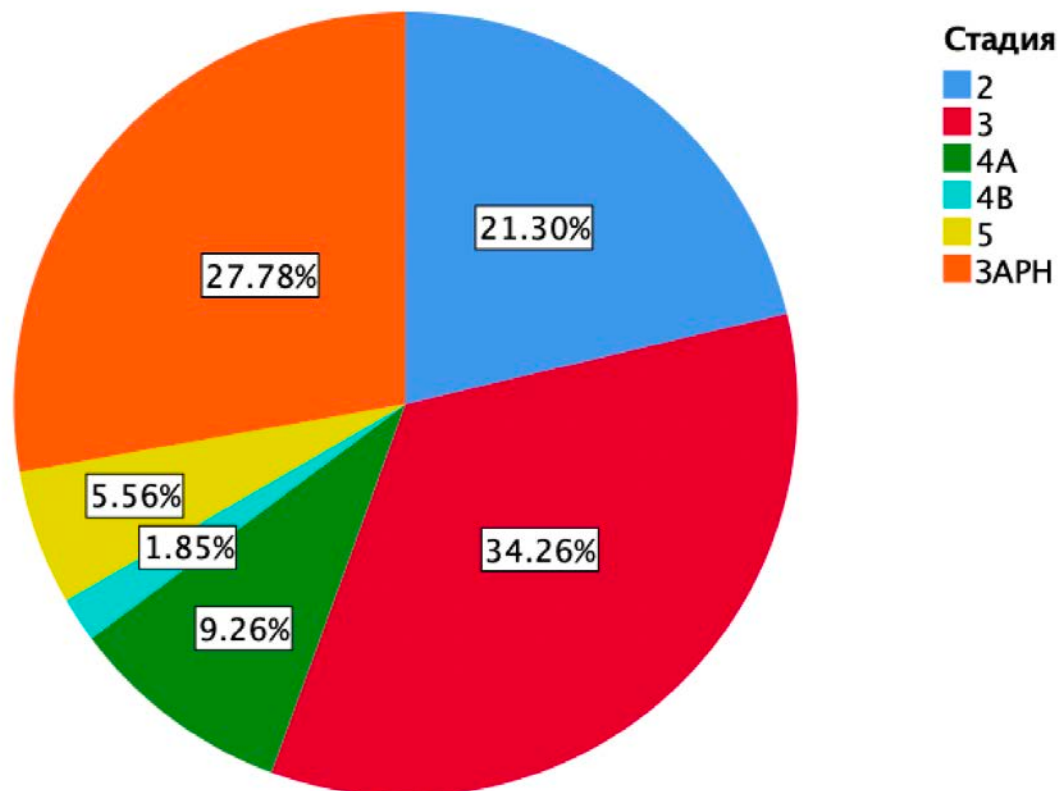


Рисунок 35 - Характеристика группы сравнения по стадии РН

3.2. Различия в демографических данных пациентов двух групп

При использовании программного обеспечения SPSS для сравнения категории между двумя группами пациентов мы обнаружили различия в демографических данных пациентов двух групп. Данные обобщены в таблице 2

Таблица 2 - Факторы риска рецидива РН после первой инъекции афлиберцепта

Категории	1 группа (было выполнено 2 или более инъекций)	2 группа (была выполнена 1 инъекция)	р-уровень значимости
Гестационный возраст (нед.)	26,15±2,15	28,43±2,27	<0,001
Родоразрешение путем кесарева сечения	46,81%	33,33%	0,167
Многоплодная беременность	25,53%	16,67%	0,273

Обвитие пуповиной вокруг шеи плода	11,11%	0%	0,012
Закричал сразу	27,7%	31,5%	0,675
Масса при рождении (г)	916,71±348,27	1149,63±378,54	0,002
Рост при рождении (см)	34,26±4,55	36,74±4,21	0,001
Окружность головы новорожденного (см)	24,1±2,61	30±3,51	<0,001
Окружность груди новорожденного (см)	21,55±2,44	24,43±2,22	0,019
Оценка по шкале Апгар 1 мин	4,4±1,50	4,67±1,70	0,425
Оценка по шкале Апгар 5 мин	5,64±1,46	5,88±1,46	0,428
Переливание крови (раз)	2,42±1,46	0,68±1,25	<0,001
Лазеркоагуляция сетчатки (раз)	0,32±0,63	0,26±0,48	0,590
Сопутствующие заболевания (кол-во)	4,93±2,44	4,94±2,23	0,850
Возраст перед 1 инъекцией (нед.)	9,43±2,5	10,19±4,20	0,297
Постконцептуальный возраст перед 1 инъекцией (нед.)	35,51±2,68	38,43±3,37	<0,001
Масса перед 1 инъекцией (г)	2003,61±678,23	2599,78±870,84	0,003
Рост перед 1 инъекцией (см)	44,28±5,59	46,41±5,33	0,092
Индекс массы тела перед 1 инъекцией (кг/кв.м)	10,71±1,86	12,01±1,86	0,005
Площадь поверхности тела перед 1 инъекцией (кв.м)	0,16±0,04	0,18±0,04	0,084
Окружность головы перед 1 инъекцией (см)	30,44±2,08	32,34±2,50	0,004
Окружность груди перед 1 инъекцией (см)	28,14±3,2	30,45±3,36	0,111

В группе пациентов с рецидивом средний гестационный возраст составил 26,15±2,15 недель, что ниже, чем в группе пациентов без рецидива, получивших только одну дозу афлиберцепта (28,43±2,27 недель) при $p < 0,001$.

В результате исследования установлено, что показатели при рождении массы тела, роста, окружности головы и окружности груди в основной группе составили 915,71±348,27 г, 34,26±4,55 см, 24,1±2,61 см и 21,55±2,44 см

соответственно, что было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($1149,63 \pm 378,54$ г, $36,74 \pm 4,21$ см, $30 \pm 3,51$ см, $24,43 \pm 2,22$ см) при $p < 0,02$. То есть, на эффективность лечения и частоту рецидива значительное влияние оказывают вышеперечисленные факторы риска.

В основной группе частота операций кесарева сечения составила 46,81%, что выше, чем в группе сравнения (33,33%) при $p = 0,167$ (разница статистически не значимая). Частоты многоплодной беременности в основной группе и в группе сравнения составили 25,53% и 16,67% соответственно, разница статистически не значимая ($p = 0,273$).

Пациентам основной группы было проведено больше переливаний крови, чем в группе сравнения с $p < 0,001$. В частности, пациенты с рецидивом ретинопатии недоношенных имели в среднем $2,42 \pm 1,46$ переливания крови в сравнении с пациентами без рецидива, где было сделано в среднем только $0,68 \pm 1,25$ переливание крови.

В основной группе 8 пациентам (17,02%) выполнялась лазеркоагуляция сетчатки (в среднем эта группа получила $0,32 \pm 0,63$ раз лазеркоагуляции сетчатки). В группе пациентов, получивших однократную интравитреальную инъекцию ингибитора афлиберцепта, 13 пациентов (24,07%) имели лазеркоагуляцию сетчатки (в среднем эта группа получила $0,26 \pm 0,48$ раз лазеркоагуляции сетчатки). Две группы не имеют различий по этому параметру с $p = 0,59$.

Отмечена разница в постконцептуальном возрасте пациентов при первой инъекции в двух группах. Средний постконцептуальный возраст в пересчете по основной группе составил $35,51 \pm 2,68$ недель, что ниже, чем у группы сравнения ($38,43 \pm 3,37$ недель) при $p < 0,001$.

Антропометрические показатели основной группы были ниже показателей группы сравнения на момент первой внутриглазной инъекции. Средняя масса и средний рост основной группы составили $2003,61 \pm 678,23$ г и $44,28 \pm 5,59$ см

соответственно, что ниже, чем у группы сравнения ($2599,78 \pm 870,84$ г и $46,41 \pm 5,33$ см соответственно) при $p = 0,003$ и $0,092$, в росте разница статистически не значима, p больше $0,05$. Результаты представлены в виде графика (Рисунок 36).

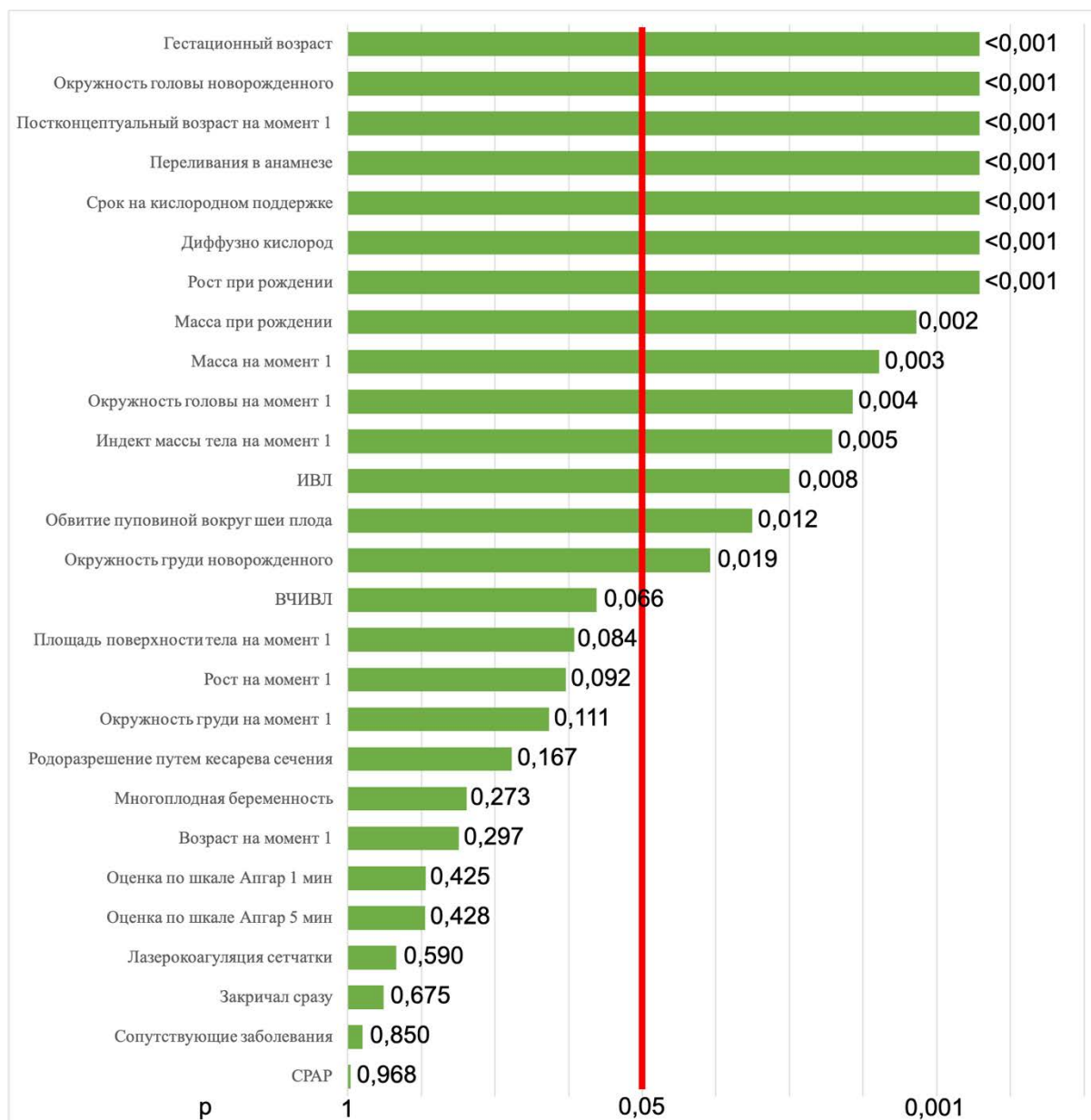


Рисунок 36 - Р-уровень значимости различий демографических данных пациентов двух групп

Таким образом, разница в гестационном возрасте, массе тела и росте тела при рождении между двумя группами показала, что чем более глубоко недоношенный ребенок (меньше гестационный возраст и меньше масса тела,

рост тела при рождении), тем выше риск необходимости повторных инъекций. Это свидетельствует о том, что показатели выживаемости после рождения детей основной группы более тяжелые, чем в группе сравнения.

В нашем исследовании также установлено, что в процессе выхаживания недоношенных количество дней поддерживающего кислородного лечения в основной группе было выше, чем в группе сравнения. Показатели процесса кислородной поддержки сравниваются в таблице 3.

Таблица 3 - Сравнение процесса кислородной поддержки

Категории	1 группа (было выполнено 2 или более инъекций)	2 группа (была выполнена 1 инъекция)	p-уровень значимости
ИВЛ (дней)	25,61±24,14	12,68±13,60	0,008
ВЧИВЛ (дней)	3,03±5,90	1±2,32	0,066
СиПАП (дней)	9,56±11,06	9,68±14,11	0,968
Кислородная маска (дней)	23,89±20,17	11,38±15,64	<0,001
Срок на O ₂ поддержке (дней)	62,08±33,08	34,74±21,82	<0,001

Сроки кислородной поддержки в группе пациентов с рецидивами РН были более продолжительными, чем в группе пациентов, получавших только одну инъекцию. Это указывает на то, что чем дольше пациент нуждается в кислородной поддержке, тем выше риск рецидива и необходимости многократных инъекций.

Частота многоплодной беременности в группе пациентов с рецидивом (с более чем двумя инъекциями) была выше, чем в группе только с одной инъекцией и недоношенные дети из этой группы подвергались повышенному риску рецидива РН.

Демографические показатели, которые оцениваются как факторы риска развития рецидива РН, были ниже и статистически значимы в исследуемой группе по сравнению с группой без рецидива, получившей только одну инъекцию афлиберцепта ($p < 0,05 - 0,001$). Это свидетельствует о том, что показатели выживаемости после рождения детей основной группы более тяжелые, чем в группе сравнения.

Длительность дополнительной оксигенации в основной группе было больше, чем в группе сравнения, что доказывает, что группа пациентов с рецидивом РН более зависима от кислорода, чем контрольная группа.

В группе пациентов с рецидивами больше детей рожденных путем кесарева сечения, им чаще проводились переливания крови, более низкие оценки по шкале Апгар, что подтверждает отрицательное влияние сопутствующих заболеваний на частоту рецидива РН.

3.3. Разница клинических и лабораторных показателей между двумя группами пациентов

Мы провели изучение различий клинических и лабораторных показателей между основной группой пациентов после первой интравитреальной инъекции и группой сравнения. До лечения наблюдались и записывались: частота дыхательных движений (ЧДД), пульс, в крови (рН, рСО₂, рО₂, ВЕ, сНСО₃-, уровень Нб, билирубин, общий белок), стадия РН, форма, локализация процесса, плюс-болезнь, неоваскуляризация радужки.

Исследование проводилось на 101 пациентах (202 глаз), имеющих в анамнезе тяжелые формы РН, потребовавших проведения лечения. Результаты были представлены в таблицу 4 и рисунок 37:

Таблица 4 – Разница клинических и лабораторных показателей между двумя группами пациентов

Категории	1 группа (было выполнено 2 или более инъекций)	2 группа (была выполнена 1 инъекция)	p-уровень значимости
ЧДД (/мин)	45,32±6,43	44,44±4,62	0,81
Пульс (/мин)	154,21±17,31	144,93±7,55	0,09
pH	7,348±0,044	7,372±0,030	0,012
pCO ₂	47±9,05	42,18±5,99	0,195
pO ₂	48,77±8,87	52,19±10,89	0,291
BE (ммоль/л)	-0,69±3,84	-0,33±2,00	0,993
cHCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	24,95±1,98	23,96±1,69	0,180
RBC (10 ¹² /л)	3,61±0,68	3,52±0,66	0,702
Уровень Hb (г/л)	107,73±18,42	106,82±17,38	0,750
Билирубин (мкмоль/л)	17,34±16,37	19,65±23,21	0,699
Общий белок (г/л)	47,41±6,80	46,21±5,31	0,494
Стадия РН	2: 9,57% 3: 36,17% 4А: 5,32% 4В: 0% 5: 0%	2: 21,30% 3: 34,26% 4А: 9,26% 4В: 1,85% 5: 5,56%	<0,001
ЗАРН форма	48,94%	27,78%	0,002
Локализация процесса	1: 78,72% 2: 21,28%	1: 76,85% 2: 23,15%	0,276
Плюс болезнь	Плюс: 47,87% Пре-плюс: 3,19%	Плюс: 40,74% Пре-плюс: 7,41%	0,316

Неоваскуляризация радужки до лечения	10,64%	3,70%	0,171
--------------------------------------	--------	-------	-------

Доказано, что в группе, где возник рецидив РН после первой инъекции афлиберцепта и потребовалась повторная инъекция, показатели отражают более тяжелое течение процесса в глазу и нарушении гомеостаза у детей. Тяжесть течения ретинопатии зависит от состояния организма и отягощенности соматической и неврологической патологией. Отмечено снижение рН крови ($7,348 \pm 0,044$ против группы сравнения $7,372 \pm 0,030$), понижение парциального давления кислорода и повышение CO_2 , что отражает накопление кислых продуктов обмена и гипоксию в тканях.

Прослежено более тяжёлое течение РН с преобладанием пограничных ее стадий - переходом 3 в 4 стадию с локализацией процесса в центральной зоне. Неоваскуляризация радужки отмечается в 3 раза чаще в группе склонной к рецидивам. Это хорошо демонстрирует следующий рисунок

Таким образом, наши исследования показали, что несмотря на небольшие размеры глаза, РН протекающая в нем, отражает генерализованный процесс нарушения ангиогенеза во всем организме, что стоит учитывать врачам. Тяжесть течения РН отражается на эффективности ее лечения ингибиторами ангиогенеза. Более низкие уровни рН крови в группе с рецидивом РН, отражают большее накопление кислых шлаков в организме ребенка ($7,348 \pm 0,044$ против группы сравнения ($7,372 \pm 0,030$, $p=0,012$)). Более низкое парциальное напряжение кислорода и повышенное содержание CO_2 отражают преобладание гипоксии в этой группе больных. Наши исследования позволяют рекомендовать учет этих показателей при прогнозе рецидива РН и требуют разработки методов коррекции этих сдвигов, что возможно сократит количество рецидивов в этой группе детей.

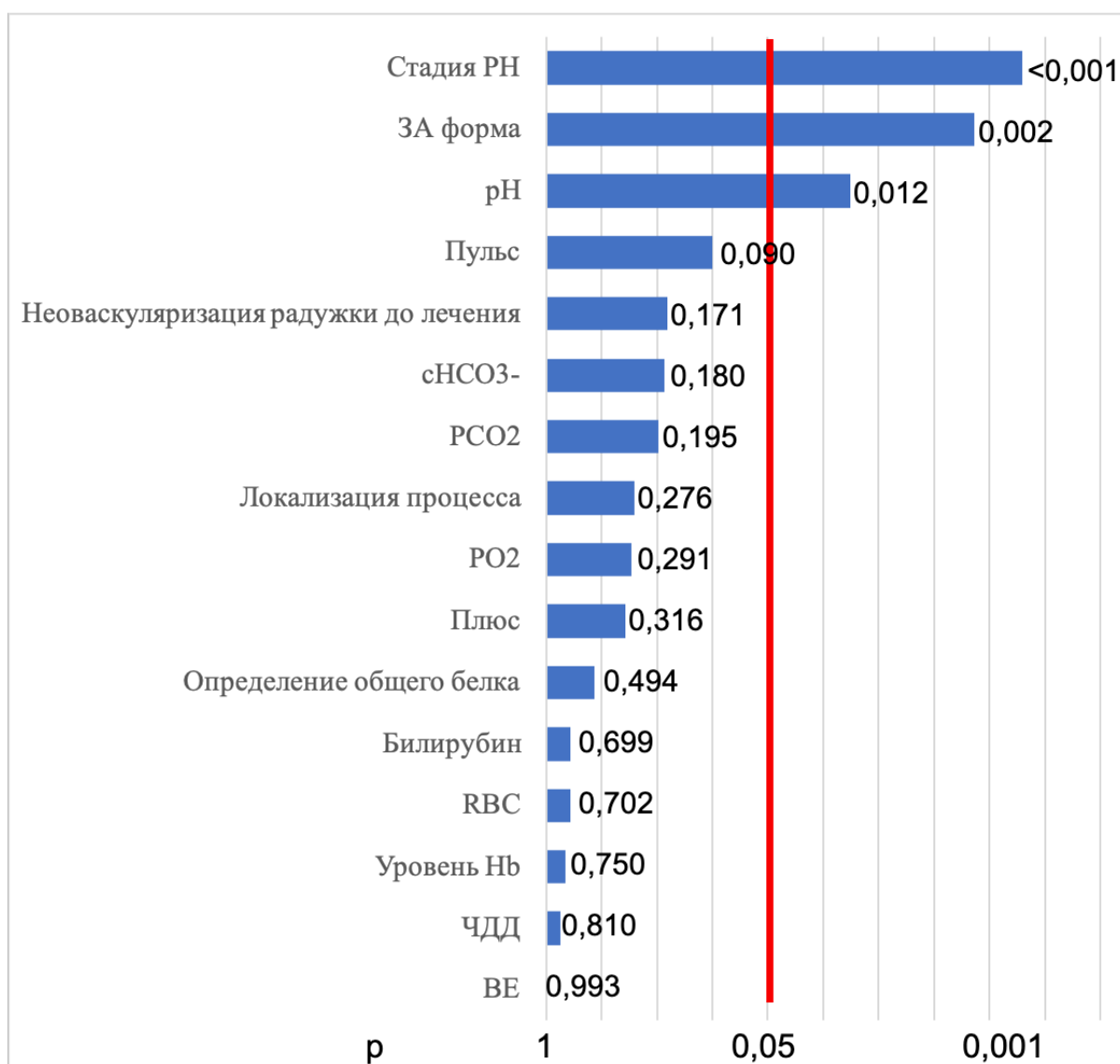


Рисунок 37 – Р-уровень значимости различий клинических и лабораторных показателей данных пациентов двух групп

3.4. Частота рецидивов ретинопатии недоношенных после интравитреальной инъекции афлиберцептом в зависимости от гестационного возраста

На втором этапе исследования, из всех 122 обследованных пациентов (244 глаз) в 37 глазах (15,16%) возник рецидив и потребовалось второе интравитреальное введение ингибитора СЭФР. Из 122 обследованных пациентов были выделены 3 группы в зависимости от гестационного возраста:

- 1-я группа: 35 пациентов (28,69%) имели гестационный возраст менее 27 недель,

- 2-я группа: 53 пациентов (43,44%) имели гестационный возраст от 27 до 29 недель и

- 3-я группа: 34 пациента (27,87%) имели гестационный возраст более 29 недель.

Все основные характеристики приведены в таблице 5.

Таблице 5 - Демографические характеристики по группам

Переменная	Все пациенты	Первая группа (гестационный возраст <27 недель)	Вторая группа (гестационный возраст ≤29 и ≥27 недель)	Третья группа (гестационный возраст >29 недель)	P
Количество пациентов (%)	122	35 (28,69)	53 (43,44)	34 (27,87)	
Количество глаз	244	70	106	68	
Количество мальчиков (%)	67 (54,92)	21 (60,00)	28 (52,83)	18 (52,94)	0,774
Гестационный возраст (нед.)					
<i>Среднее и стандартное отклонение</i>	28,04±2,51	25,17±0,95	27,91±0,84	31,21±1,38	<0,001 (a,b,c)
<i>Минимум- максимум</i>	23-34	23-26	27-29	30-34	
Масса (г)					
<i>Среднее и стандартное отклонение</i>	1112,39±382,68	790,91±175,46	1073,55±214,89	1503,85±403,18	<0,001 (a,b,c)

<i>Минимум-максимум</i>	485-2600	485-1180	590-1480	950-2600	
Рост (см)					
Среднее и стандартное отклонение	36,17±4,34	32,63±4,15	36,42±2,96	39,44±3,62	<0,001 (a,b,c)
<i>Минимум-максимум</i>	22-50	22-43	30-46	34-50	
Гестационный возраст на момент инъекции (нед.)					
<i>Среднее и стандартное отклонение</i>	37,61±3,33	36,29±3,22	37,71±3,00	38,82±3,52	0,007 (b)
<i>Минимум-максимум</i>	31-49	31-45	32-45	35-49	

a) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 2 группой.

b) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 3 группой.

c) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 2 группой и 3 группой.

На втором этапе исследования, средняя масса тела при рождении и средний рост тела составляли 1112,39±382,68 г (диапазон 485–2600 г) и 36,17±4,34 см (диапазон 22–50 см) соответственно. Средний возраст первой инъекции афлиберцепта в стекловидное тело составил 37,61±3,33 недели (от 31 до 49 недель). В целом демографические характеристики между исследуемыми группами различались с $p < 0,001$.

В группе с малым гестационным возрастом (менее 27 недель) частота рецидивов была самой высокой - 32,86%. За ней следовала группа с гестационным возрастом от 27 до 29 недель - 9,43%. Самая низкая частота рецидивов 5,88% отмечена в группе пациентов с большим гестационным возрастом (>29 недель) (почти в 6 раз меньше). Разница была статистически значимой при $p < 0,001$ (таблица 6).

Таблица 6 - Рецидивы и исходы после первоначального лечения

Переменная	Все пациенты	Первая группа (гестационный возраст <27 недель)	Вторая группа (гестационный возраст ≤29 и ≥27 недель)	Третья группа (гестационный возраст >29 недель)	P
Количество пациентов (%)	122	35 (28,69)	53 (43,44)	34 (27,87)	
Количество пациентов с рецидивом	19	12	5	2	
Количество глаз	244	70	106	68	
Количество глаз с рецидивом (%)	37 (15,16)	23 (32,86)	10 (9,43)	4 (5,88)	<0,001 (a,b,c)
Возраст на момент рецидива (нед.)					
Среднее и стандартное отклонение	45,89±5,48	45,92±5,33	45,60±2,51	51,50±10,61	0,05 (b,c)
Минимум-максимум	38-59	38-55	40-47	44-59	
Время рецидива (нед.)					
Среднее и стандартное отклонение	10,32±5,58	10,75±5,03	7,40±4,04	15,00±11,31	0,161
Минимум-максимум	2-23	4-23	2-13	7-23	

a) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 2 группой.

b) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 3 группой.

c) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 2 группой и 3 группой.

Возраст рецидива в трех группах составил 45,92±5,33 недель, 46,00±2,52 недель и 51,50±10,61 недели соответственно. Рецидив был раньше в группе с малым гестационным возрастом. Разница была статистически значимой ($p=0,05$).

Сроки рецидива после одной инъекции афлиберцепта так же зависели от гестационного возраста ребенка. Самое короткое время до рецидива после первоначального лечения было в группе гестационного возраста от 27 до 29

недель ($7,40 \pm 4,04$ недель) по сравнению с 1 и 3 группами ($10,75 \pm 5,03$ недель и $15,00 \pm 11,31$ недель соответственно). В этом исследовании большинство рецидивов РН наблюдались после первой инъекции в сроки между 5 и 15 недель, различия между группами показаны на кривой безрецидивной выживаемости Каплана-Мейера (Рисунок 38). Наклон был более крутым в группах с гестационным возрастом менее 27 недель и в группе с гестационным возрастом от 27 до 29 недель.

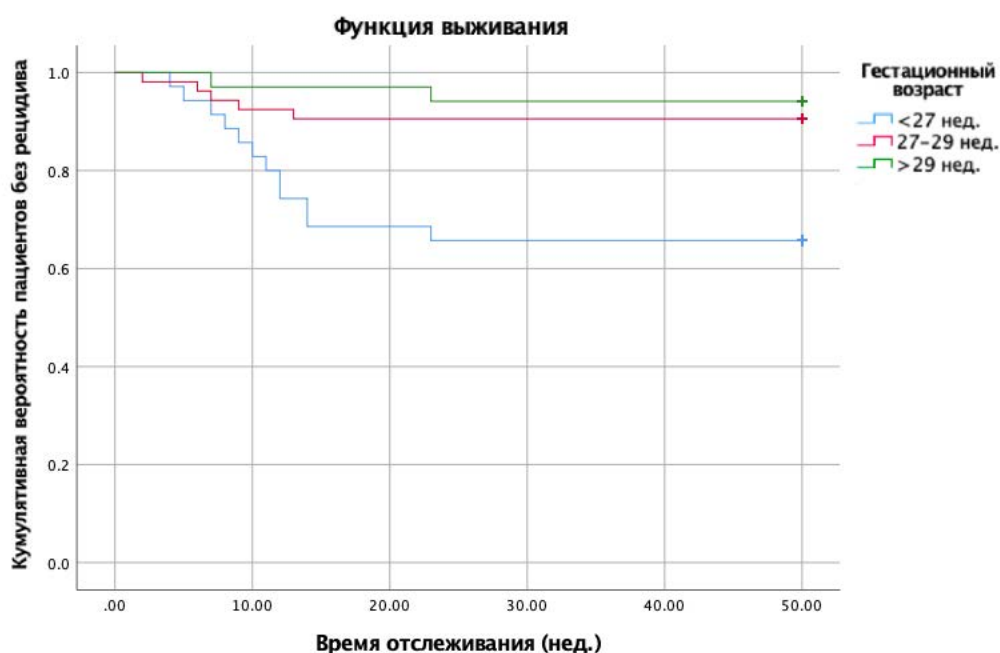


Рисунок 38 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера показывают частоту РН без проявления рецидива в трех возрастных группах.

Частота отсутствия рецидивов была выше в группе гестационного возраста более 29 недель, затем следовала группа гестационного возраста от 27 до 29 недель и группа с самым маленьким гестационным возрастом - менее 26-27 недель.

Таким образом, гестационный возраст играет важную роль в течении РН, в эффективности лечения, сроках и частоте ее рецидивов после инъекций афлиберцепта. Чем меньше гестационный возраст, тем выше частота рецидивов и быстрее возникновение рецидивов. Данный факт важно учитывать при прогнозе и оценке течения процесса, для выработки тактики лечения и

наблюдения за пациентами. Без учета такой зависимости идут противоречивые оценки эффективности метода лечения.

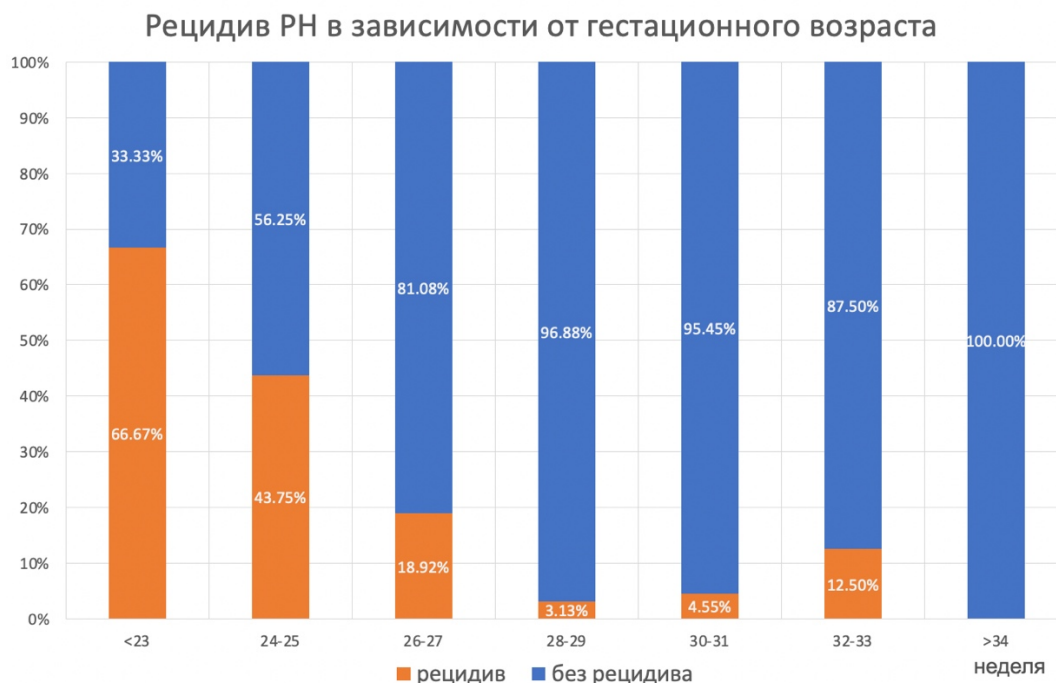


Рисунок 39 - Частота рецидивов РН после интравитреальной инъекции афлиберцептом в зависимости от гестационного возраста.

3.5. Частота рецидив ретинопатии недоношенных после интраокулярной инъекции афлиберцепта, в зависимости от массы тела ребенка при рождении

122 младенца (244 глаз) были разделены на 3 группы в зависимости от веса при рождении:

- 1-я группа: 37 детей (30,33%) имели вес при рождении менее 900 г,
- 2-я группа: 41 ребенок (33,61%) имели вес от 900 до 1200 г, а
- 3-я группа: 44 ребенка (36,07%) имели вес более 1200 г.

Средний гестационный возраст пациентов составлял $28,04 \pm 2,51$ недель (диапазон 23–34 недели), а средняя масса тела при рождении и рост составляли $1112,39 \pm 382,68$ г (диапазон 485–2600 г) и $36,17 \pm 4,34$ см (диапазон 22–50 см).

Все основные характеристики приведены в таблице 7.

Таблица 7 - Демографические характеристики по группам

Переменная	Все пациенты	Первая группа (вес ≤ 900 г)	Вторая группа (вес от 900 до 1200 г)	Третья группа (вес ≥ 1200 г)	p
Количество пациентов (%)	122	37 (30,33)	41 (33,61)	44 (36,07)	
Количество глаз	244	74	82	88	
Количество пациентов (%)	55 (45,08)	21 (56,76)	20 (48,78)	14 (31,82)	0,068
Гестационный возраст (нед.)					
Среднее и стандартное отклонение	28,04 $\pm$ 2,51	25,65 $\pm$ 1,36	27,80 $\pm$ 1,63	30,27 $\pm$ 1,89	<0,001 (a,b,c)
Минимум-максимум	23-34	23-28	25-32	27-34	
Масса (г)					
Среднее и стандартное отклонение	1112,39 $\pm$ 382,68	742,95 $\pm$ 130,48	1026,30 $\pm$ 78,97	1498,83 $\pm$ 335,13	<0,001 (a,b,c)
Минимум-максимум	485-2600	485-900	920-1190	1200-2600	
Рост (см)					
Среднее и стандартное отклонение	36,17 $\pm$ 4,34	32,24 $\pm$ 3,52	36,15 $\pm$ 2,61	39,50 $\pm$ 3,41	<0,001 (a,b,c)
Минимум-максимум	22-50	22-38	30-43	34-50	
Гестационный возраст на момент инъекции (нед.)					
Среднее и стандартное отклонение	37,61 $\pm$ 3,33	36,43 $\pm$ 3,02	37,17 $\pm$ 2,97	39,02 $\pm$ 3,45	<0,001 (b,c)
Минимум-максимум	31-49	31-45	33-45	32-49	

a) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 2 группой.

b) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 3 группой.

c) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 2 группой и 3 группой.

Из 244 глаз (122 исследованных пациентов) в 37 глазах (15,16%) возник рецидив после интравитреальной инъекции и им потребовалась повторная инъекция афлиберцепта.

Частота рецидива зависела от веса ребенка при рождении. Среди исследуемых групп наибольшая частота рецидивов (28,38%) была обнаружена в группе с низким весом (<900 г), за которой следовала группа со средней массой тела при рождении (от 900 до 1200 г) с частотой рецидивов 12,20%, а группа с массой тела при рождении более 1200 г имела самую низкую частоту рецидивов (6,82%). Разница была статистически значимой при уровне достоверности $p < 0,001$ (Таблица 8).

Таблица 8 - Рецидивы и исходы после первоначального лечения

Переменная	Все пациенты	Первая группа (вес ≤ 900 г)	Вторая группа (вес от 900 до 1200 г)	Третья группа (вес ≥ 1200 г)	p
Количество пациентов (%)	122	37 (30,33)	41 (33,61)	44 (36,07)	
Количество пациентов с рецидивом	19	11	5	3	
Количество глаз	244	74	82	88	
Количество глаз с рецидивом (%)	37 (15,16)	21 (28,38)	10 (12,20)	6 (6,82)	$<0,001$ (a,b,c)
Возраст на момент рецидива (нед.)					
Среднее и стандартное отклонение	45,89 $\pm$ 5,48	45,45 $\pm$ 5,66	46,00 $\pm$ 2,91	49,00 $\pm$ 8,66	0,05 (b,c)
Минимум-максимум	38-59	38-55	42-49	44-59	
Время рецидива (нед.)					
Среднее и стандартное отклонение	10,32 $\pm$ 5,58	9,82 $\pm$ 5,76	10,20 $\pm$ 3,27	12,33 $\pm$ 9,24	0,785
Минимум-максимум	2-23	2-23	6-14	7-23	

a) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 2 группой.

b) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 1 группой и 3 группой.

c) Имеется статистически значимая разница с $p < 0,05$ между 2 группой и 3 группой.

Выявлено, что частота рецидивов в 4 раза чаще встречается (у каждого 3-4 ребенка) у детей с очень малым весом при рождении (менее 900 г).

Важным вторым прогностическим фактором рецидива РН является вес при первой инъекции. Рецидивы возникали в группе, где средний вес на момент внутриглазной инъекции был в пределах $2003,61 \pm 678,23$ г, в сравнении с подгруппой сравнения (успешной после одной инъекции) - $2599,78 \pm 870,84$ г ($p=0,003$).

Время рецидива после инъекции так же зависит от веса недоношенного ребенка. Быстрее всего рецидива наступал в группе с малым весом <900 г ($9,82 \pm 5,76$ недель) по сравнению с подгруппой 2 - $10,20 \pm 3,27$ недель и подгруппой 3 - $12,33 \pm 9,24$ недель соответственно).

При этом различия между группами были показаны на кривой безрецидивной выживаемости Каплана-Мейера (Рисунок 39). Наклон кривой был более крутым в группах с массой тела при рождении менее 900 г и в группе с массой тела от 900 до 1200 г.

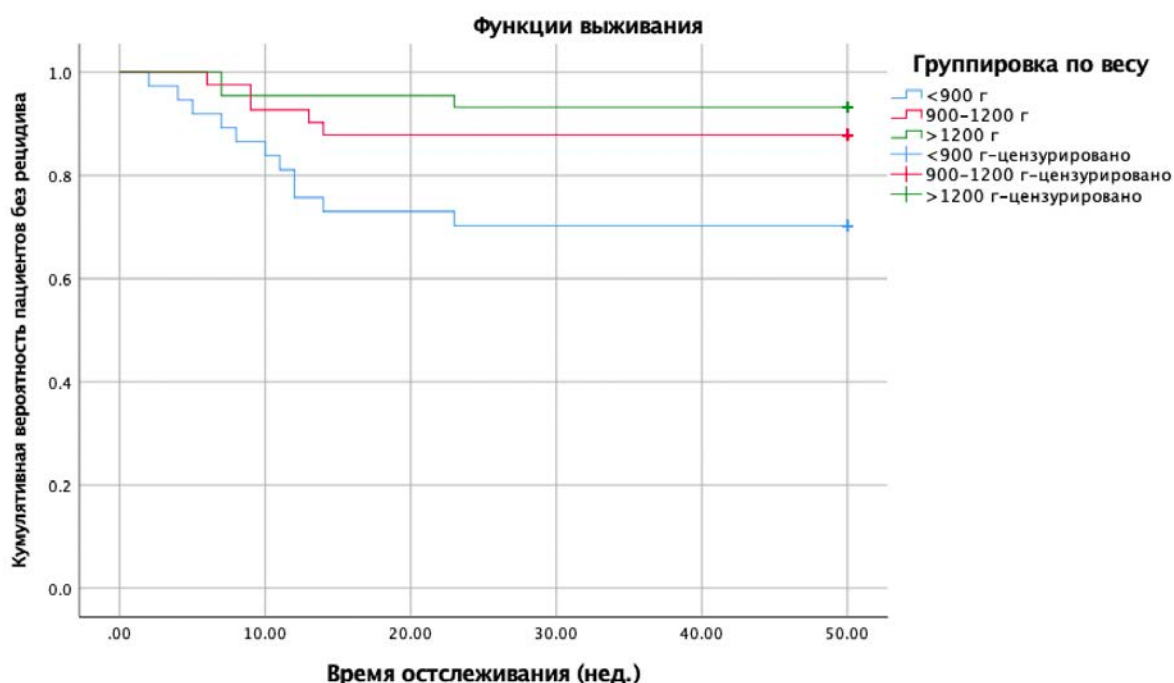


Рисунок 40 - Кривые выживаемости Каплана-Мейера показывают частоту безрецидивной РН для трех возрастных групп.

Безрецидивная РН была самой высокой в группе с весом при рождении более 1200 г через 25 недель, затем следовали группы веса от 900 до 1200 г и группа веса менее 900 г. Чем ниже вес, тем выше частота рецидивов и тем короче время до рецидива.

Таким образом, частота и время рецидивов зависели так же от веса ребенка ($p < 0,001$) при рождении, веса при первой инъекции. Наблюдение за весом дает много информации для оценки эффективности инъекции, прогноза рецидива и сроков ожидаемого рецидива. Изменение веса даже на 100 г меняет течение РН. Чем меньше масса тела при рождении, тем выше частота рецидивов РН. Рецидив РН встречается в 4 раза чаще (у каждого 3-4 ребенка) у детей с очень малым весом при рождении (менее 900 г). Частоту рецидива определяет так же вес ребенка во время первой инъекции ингибитора ангиогенеза. Вес определяет и время рецидива, возникая у детей с весом менее 900 г на 9- 10 неделе после первой инъекции.

3.6. Влияние показателей ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга ребенка на развитие ретинопатии недоношенных

Индекс резистентности сосудов (IR) выше 0,8 определен в нашей клинике (Сидоренко Е.И., Николаева Г.В.) как маркер развития активной РН [58]. Мы решили его исследовать как фактор прогноза рецидива РН после инъекции афлиберцепта.

Исследование было проведено на 33 детях, из них 14 девочек (42,42%) и 19 мальчиков (57,56%). Все пациенты имели разные стадии прогрессирования РН и нуждались в лечении интравитреальным афлиберцептом. Ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга ребенка проводили за 3-5 дней до первой интравитреальной инъекции афлиберцепта. У детей были неврологические заболевания типа ВЖК (внутрижелудочковое кровоизлияние)

и ПВЛ (перивентрикулярная лейкомаляция). ВЖК отмечены в 37,84% случаев, а в 2,70% наблюдали оба заболевания ВЖК и ПВЛ.

На доплер-УЗИ головного мозга наблюдались следующие показатели: IR пма, скорость пма (см/сек), V вГ (см/сек) (Таблице 9).

Таблица 9 - Параметры ультразвуковой доплерографии сосудов
головного мозга

	Все пациенты (n=33)		Группа рецидивов (n=5)		Группа без рецидивов (n=28)		p
	<i>Среднее</i>	<i>Мин- Max</i>	<i>Среднее</i>	<i>Мин- Max</i>	<i>Среднее</i>	<i>Мин- Max</i>	
IR пма	0,81±0,13	0,59- 0,97	0,82±0,09	0,71- 0,94	0,78±0,12	0,59- 0,97	0,463
скорость пма (см/сек)	57,35±10,62	35-76	52,20±11, 80	35-63	58,48±9,96	40-76	0,144
V вГ (см/сек)	8,93±2,72	4,5- 14,0	7,22±1,88	4,5- 9,0	9,30±2,80	5,0- 14,0	0,389

IR передней мозговой артерии (пма) составил от 0,59 до 0,97 (в среднем, 0,81±1,13). Скорость пма составил от 35 до 76 (см/сек) (в среднем, 57,35±10,62). V вГ (вен Галена) составил от 4,5 до 14 (см/сек) (в среднем, 8,93±2,72).

В группе с рецидивом (5 пациентов) IR пма (передняя мозговая артерия) составил от 0,71 до 0,94 (в среднем, 0,82±0,09).

В группе безрецидива (28 пациентов) IR пма составил от 0,59 до 0,87 (в среднем, 0,78±0,12).

Выявлено, что IR пма, отражающий спазм сосудов, в группе детей с рецидивом больше, чем в группе без рецидива. Несмотря на то, что различия не являются статистически значимыми эти показатели следует учитывать в прогнозе течения РН. IR- индекс резистентности выше 0,8 является признаком плохого прогноза при РН. В этой группе детей чаще возникает рецидив РН и чаще требуются повторные инъекции. Эти исследования не позволяют расценить

данный показатель как прогностический фактор, хотя этот вопрос требует более детального изучения и обсуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) быстро становится распространенной и тревожной причиной слепоты у новорожденных. Значительные успехи в неонатальной помощи приводят к увеличению выживаемости недоношенных и крайне недоношенных новорожденных с РН.

На протяжении всей истории при лечении РН применялось множество методов, но недавние исследования показывают, что они имеют определенные ограничения.

Криопексия аваскулярной зоны сетчатки, применяемая с 1988 года, и современный золотой стандарт лечения РН - использование лазера с 1990 года показали свою эффективность.

Но эти методы лечения вызывают высокий уровень травматизма, высокий риск развития системных осложнений и при этом наносится повреждение обширных зонах сетчатки. Из-за низкой эффективности лазерной коагуляции сетчатки при задней агрессивной форме РН и высокой частоты осложнений, возникает риск слепоты в долгосрочной перспективе, поиск более эффективных методов лечения РН остается актуальной задачей.

Проделанная нами работа заключается в исследовании и разработке нового метода для предотвращения патологического ангиогенеза при РН, тем самым помогая нормальному развитию глаз недоношенных детей и не вызывающего РН.

На основании данных об эффектах лечения ретинопатии у недоношенных детей интравитреальным введением сосудистых ингибиторов, таких как: бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт, мы провели исследования факторов, связанных с эффективностью применения этого препарата для лечения РН. Это малотравматичная операция, с минимальной анестезиологической поддержкой, не вызывающая разрушения тканей глаза и способствующая развитию всех структур глаза и развитию физиологических сосудов в аваскулярную зону.

Однако в настоящее время у нас нет опыта применения препаратов для предотвращения роста сосудов сетчатки у детей.

У определенного числа недоношенных детей возник рецидив заболевания после первой дозы интравитреального введения афлиберцепта, и им потребовалась повторная инъекция. В мире не проводилось исследований особенностей этой группы детей. Для разработки правил расчета дозы препарата детям с РН мы изучили особенности группы недоношенных детей с рецидивом РН после первой инъекции.

Исследования, проведенные в нашей клинике показывают, что интравитреальное введение афлиберцепта является высокоэффективной, малотравматичной операцией, с минимальной анестезиологической поддержкой, не вызывающей разрушения тканей глаза и способствующей развитию всех структур глаза и физиологических сосудов в аваскулярную зону. Эффективность одной дозы афлиберцепта в нашем исследовании составляет 84,84%. В 15,16% случаев наблюдался рецидив РН после первой инъекции афлиберцепта в дозе 0,5 мг/0,0125 мл. Повторные инъекции легко переносятся пациентами и повышают эффективность лечения до 99,76%.

Небольшое количество исследований по использованию афлиберцепта в мировой литературе при РН, большой разброс оценки его эффективности и частоты рецидивов процесса после первой инъекции требовали проведения изучения факторов риска рецидивов РН.

Изучение частота рецидивов позволит менять методику, искать адекватную индивидуальную дозу для каждого ребенка с учетом факторов риска рецидива РН, создаст возможность повышения эффективности этого метода лечения.

Впервые в мировой практике нами определены факторы риска развития рецидива РН после интравитреального введения афлиберцепта. Выявлены наиболее веские причины рецидива РН, сформированы группы риска, предложены меры профилактики рецидивов.

Изучена частота рецидивов РН после лечения афлиберцептом в зависимости от родоразрешения путем кесарева сечения, оценки по шкале Апгар после 1 и 5 минут после рождения, применения СиПАП в первые дни жизни, проведения лазерной коагуляции сетчатки, площади поверхности тела дети на момент инъекции, окружности груди на момент инъекции, степени ретинопатии недоношенных (4 степень РН), гестационного возраста ребенка, массы тела при рождении, времени О₂ поддержки, колебания показателей газового состава крови и рН, влияния многоплодной беременности, переливания крови, обвития пуповиной, ИВЛ. Нами исследовалась так же частота дыхательных движений, пульс, анализ крови (рН, рСО₂, рО₂, ВЕ, сНСО₃⁻, уровень Нб, билирубин, общий белок), стадия РН, форма, локализация процесса, плюс-болезнь, неоваскуляризация радужки. Изучались изменение гемодинамики с помощью доплерографии.

Факторами риска рецидива РН являются: степень ретинопатии недоношенных (4 степень РН) рецидив установлен у 5,32% пациентов, гестационный возраст (26 - 27 недель) выявлен у 82,98% пациентов, масса тела при рождении менее 900 г, определен у 51,06% детей, время О₂ поддержки более 5 суток наблюдалось у 74,4% случаев, колебания газового состава крови при уровне сатурации ниже 89% сформировали группу наблюдения из 46,81% пациентов, на фоне проводимой гемотрансфузии рецидив определялся у 63,83% пациентов, многоплодная беременность у 23,40% пациентов и обвитие пуповиной у 10,64% пациентов. Отмечена большое влияние этих факторов на эффективность лечения и частоту рецидивов РН ($p < 0,001$). В группе с рецидивом РН в 2 раза чаще отмечена ЗАРН - 48,94% против 27,78% в группе сравнения. Наши исследования позволяют рекомендовать учет этих показателей при прогнозе рецидива РН и планировании лечения. На эффективность лечения и частоту рецидивов РН большое влияние оказывает степень недоношенности ребенка. Наибольшую возможность рецидива имеют дети глубоко

недоношенные с 4 степенью ретинопатии недоношенных. Дети с 3 степенью имеют рецидивы РН значительно реже. В частности, на момент первой инъекции постконцептуальный возраст группы детей, которым требовалась повторная инъекция афлиберцепта был меньше ($35,51 \pm 2,68$ недель), чем постконцептуальный возраст группы, у которой была эффективна только одна инъекция ($38,43 \pm 3,37$ недель), разница статистически значима ($p < 0,001$). Показатели веса и роста на момент первой инъекции группы детей, нуждающихся в повторных внутриглазных инъекциях, составили $2003,61 \pm 678,23$ г и $44,28 \pm 5,59$ см и были также меньше, чем у группы детей, не нуждавшихся в повторных инъекциях ($2599,78 \pm 870,84$ г и $46,41 \pm 5,33$ см), разница статистически значима ($p < 0,05$).

Не являются факторами риска и не влияют на эффективность лечения и частоту рецидивов процесса и такие важные факторы здоровья ребенка как: родоразрешение путем кесарева сечения, шкала Апгар через 1 минуту, 5 минут, дней СиПАП, лазеркоагуляция сетчатки, площадь поверхности тела на момент инъекции, окружность груди на момент инъекции не влияют на частоту рецидивов РН и не являются факторами риска рецидива РН.

Анализ лабораторных исследований показал, что РН отражает генерализованный процесс нарушения ангиогенеза во всем организме, что стоит учитывать врачам. Более низкие уровни рН крови в группе с рецидивом РН, отражают большее накопление кислых шлаков в организме ребенка ($7,348 \pm 0,044$) против группы сравнения ($7,372 \pm 0,030$), ($p = 0,012$). Низкое парциальное напряжение кислорода и повышенное содержание CO_2 отражают преобладание гипоксии в этой группе больных. Наши исследования позволяют рекомендовать учет этих показателей при прогнозе рецидива РН и требуют разработки методов коррекции этих сдвигов, что возможно сократит количество рецидивов в этой группе детей.

IR- индекс резистентности сосудов выше 0,8 определен в нашей клинике как маркер развития активной РН. Наше исследование было проведено у 33 детей, из них 14 девочек (42,42%) и 19 мальчиков (57,56%). Исследования подтвердили, что этот показатель активности РН может служить для прогноза рецидива процесса при лечении афлиберцептом. В группе с рецидивом (5 пациентов) IR пма (передняя мозговая артерия) составил от 0,71 до 0,94 (в среднем, $0,82 \pm 0,09$). В группе без рецидива (28 пациентов) IR пма составил от 0,59 до 0,87 (в среднем, $0,78 \pm 0,12$). Выявлено, что IR пма в группе детей с рецидивом больше, чем в группе без рецидива. В этой группе детей чаще возникает рецидив РН и чаще требуются повторные инъекции.

Таким образом, нами проведено комплексное исследование впервые выделены факторы риска рецидива РН после одной инъекции афлиберцепта, что позволяет выделить группу риска, сделать прогноз течения процесса, разработать тактику ведения больных, более тщательно наблюдать за группой риска.

Во втором исследовании мы более тщательно изучили наиболее весомые факторы риска рецидива РН у недоношенных детей. Частота рецидива зависела от гестационного возраста ребенка. В группе с малым гестационным возрастом (менее 27 недель) частота рецидивов была самой высокой - 32,86%. За ней следовала группа с гестационным возрастом от 27 до 29 недель - 9,43%. Самая низкая частота рецидивов 5,88% отмечена в группе пациентов с большим гестационным возрастом (>29 недель) (почти в 6 раз меньше). Разница была статистически значимой при $p < 0,001$. Возраст рецидива в трех группах составил $45,92 \pm 5,33$ недель, $46,00 \pm 2,52$ недель и $51,50 \pm 10,61$ недели соответственно. Рецидив был раньше в группе с малым гестационным возрастом. Разница была статистически значимой ($p = 0,05$). Сроки рецидива после одной инъекции афлиберцепта так же зависели от гестационного возраста ребенка. Самое короткое время до рецидива после первой инъекции афлиберцепта было в группе

с малым гестационным возрастом ($7,40 \pm 4,04$ недель) по сравнению с другими группами ($10,75 \pm 5,03$ недель и $15,00 \pm 11,31$ недель соответственно). В этом исследовании большинство рецидивов РН наблюдались после первой инъекции в сроки между 5 и 15 недель. Таким образом, гестационный возраст играет важную роль в течении РН, в эффективности лечения, сроках и частоте ее рецидивов после инъекций афлиберцепта. Чем меньше гестационный возраст, тем выше частота и быстрее возникновение рецидивов. Разница гестационного возраста в неделю, существенно влияет на эффективность лечения. Данный факт важно учитывать при прогнозе и оценке течения процесса, для выработки тактики лечения и наблюдения за пациентами. Без учета такой зависимости идут противоречивые оценки эффективности метода лечения.

Нами выявлено значительное влияние на течение РН, эффективность лечения и частоту ее рецидивов вес ребенка при рождении. Среди исследуемых групп наибольшая частота рецидивов (28,38%) была обнаружена в группе с низким весом (<900 г), за которой следовала группа со средней массой тела при рождении (от 900 до 1200 г) с частотой рецидивов 12,20%, а группа с массой тела при рождении более 1200 г имела самую низкую частоту рецидивов (6,82%). Разница была статистически значимой при уровне значимости $p < 0,001$. Доказано, что частота рецидивов в 4 раза чаще встречается (у каждого 3-4 ребенка) у детей с очень малым весом при рождении (менее 900 г). Важным вторым прогностическим фактором рецидива РН является вес при первой инъекции. Рецидивы возникали в группе, где средний вес на момент внутриглазной инъекции был в пределах $2003,61 \pm 678,23$ г, в сравнении с группой сравнения (успешной после одной инъекции) - $2599,78 \pm 870,84$ г ($p=0,003$). Время рецидива после инъекции так же зависит от веса недоношенного ребенка. Быстрее всего рецидива наступал в группе с малым весом <900 г ($9,82 \pm 5,76$ недель) по сравнению с группой 2 - $10,20 \pm 3,27$ недель и группой 3 - $12,33 \pm 9,24$ недель соответственно. РН без проявления рецидива была самой высокой в

группе с весом при рождении более 1200 г через 25 недель, затем следовали группы веса от 900 до 1200 г и группа веса менее 900 г. Чем ниже вес, тем выше частота рецидивов и тем короче время до рецидива. Таким образом, частота и время рецидивов зависели так же от веса при рождении и веса при первой инъекции. Наблюдение за весом дает много информации для оценки эффективности инъекции, прогноза рецидива и сроков ожидаемого рецидива. Изменение веса даже на 100 г меняет течение РН. Чем меньше масса тела при рождении, тем выше частота рецидивов РН. Рецидив РН встречается в 4 раза чаще (у каждого 3-4 ребенка) у детей с очень малым весом при рождении (менее 900 г). Частоту рецидива определяет так же вес ребенка во время первой инъекции ингибитора ангиогенеза. Вес определяет и время рецидива, возникая у детей с весом при рождении менее 900 г, на 9-10 неделе после первой инъекции. Очевидно, что без учета веса недоношенных детей нельзя оценивать эффективность ингибиторов ангиогенеза, так как это служит причиной больших разбросов в оценке метода лечения. В руководствах по скринингу РН указывается на 2 наиболее важных фактора риска возникновения РН: гестационный возраст и масса тела при рождении. Исследователи отмечали, что в этой группы детей, определенной по этим факторам риска, РН развилось только в 19-47% случаев и нуждались в лечении лишь в 10% случаев. РН достигла «пороговой» стадии лишь в 5,2-16,1%, требующей лазерного вмешательства. Ряд авторов считает, что более информативен не вес, а его динамика. Наши исследования подтверждают это мнение. Чаще отмечены плохие результаты лечения у детей, у которых идет замедленный набор веса в первых 6 недель после рождения. Установлено, что прибавка массы тела менее 50% в течение первых 6 недель жизни, превосходит по предсказательной ценности массу тела на момент рождения. Алгоритм Winrop утвержден во многих странах и его чувствительность тяжелого течения РН составляет от 85 до 100%. Более раннее время рецидива подтверждает, что РН многолика и течение ее у маловесных

детей идет своеобразно и тяжелее. Наблюдение за весом дает много информации для оценки эффективности инъекции, прогноза рецидива и сроков ожидаемого рецидива. Возможно, в будущем надо будет выделить РН маловесных детей как особую форму.

Таким образом, нами выделено большое количество факторов риска, определяющих характер течения процесса, эффективность лечения и возможность рецидива РН. Мы полагаем, что разброс в оценке эффективности лечения и частоты рецидивов обусловлен тем, что при этом не учитываются факторы риска, определенные нами.

Исходя из наших исследований нами разработаны меры профилактики рецидивов РН после инъекций афлиберцепта. Перед началом лечения больного необходимо: 1) выделять группу риска; 2) учитывая частый рецидив процесса в этой группе необходимо повысить дозу препарата; 3) в этой группе детей необходимо проводить одновременно инъекции в оба глаз (при наличии двустороннего процесса), что суммарно повысит дозу афлиберцепта; 4) необходимо предупреждать родителей о возможности повторных инъекций, быть готовым к их проведению у детей группы риска, для чего необходимо проводить тщательный контроль глазного дна в первые 2 - 3 месяца после введения ингибиторов ангиогенеза и с последующим контролем до завершения ангиогенеза; 5) необходимо продолжить поиск методов повышения эффективности этих инъекций.

ВЫВОДЫ

1. Выявленные факторы риска рецидива ретинопатии недоношенных после инъекции ингибиторами ангиогенеза определил,

- Основные факторы:

- Гестационный возраст (26-27 недель гестации) выявлен у 82,98% пациентов;

- Время кислородной поддержки более 5 суток наблюдалось у 74,4% случаев;

- На фоне проводимой гемотрансфузии рецидив определялся у 63,83% пациентов;

- Масса тела при рождении менее 900 г, определен у 51,06% детей.

- Дополнительные факторы:

- Выявление пациентов с задней агрессивной ретинопатией недоношенных повышали риск рецидива на 48,94%;

- Колебания газового состава крови при уровне сатурации ниже 89% сформировали группу наблюдения из 46,81% пациентов;

- Степень ретинопатии недоношенных (4 степень ретинопатии недоношенных) рецидив установлен у 5,32% пациентов.

Выявленные факторы риска позволяют учитывать представленные показатели при планировании лечения и прогнозе рецидива ретинопатии недоношенных.

2. Установлено, что тяжелая сопутствующая патология и события как: родоразрешение через кесарево сечение, оценка по шкале Апгар, кислородная поддержка постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях, площадь поверхности тела и окружность грудной клетки, а также проведенная лазеркоагуляция сетчатки в анамнезе не служат факторами риска рецидива ретинопатии недоношенных.

3. Определено, что проявление ретинопатии недоношенных, характер процесса, активность и выраженность зависит от гестационного возраста ($p < 0,001$). Самая низкая частота рецидивов (5,88%) отмечена в группе пациентов с гестационным возрастом более 29 недель, а в группе с гестационным возрастом менее 27 недель частота рецидивов была значительно выше и составила 32,86%.

4. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных афлиберцептом, частота и время рецидивов определяется весом ребенка. Из 244 исследованных глаз в 37 глазах (15,16%) возник рецидив. В группе с весом менее 900 г рецидив возник в 28,38%, а в группе с массой тела при рождении более 1200 г была самая низкая частота рецидивов (6,82%), т.е. в 4 раза реже.

5. При наличии факторов риска рецидива ретинопатии недоношенных необходимо:

- Проводить одновременно интравитреальные инъекции в оба глаза;
- После проведенного лечения с использованием ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста в первые 2 месяца наблюдений нужно быть готовым к проведению повторной инъекции;
- Предупредить неонатолога и родителей о высокой вероятности повторного лечения ребенка с использованием ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста, для избегания конфликтных ситуаций.

6. На основании проведенного анализа причин рецидивов ретинопатии недоношенных после инъекции ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста выявлены наиболее значимые факторы риска рецидива ретинопатии недоношенных, определены группы риска, предложены меры профилактики рецидивов. В результаты проведенной работы выделена тяжелая форма ретинопатии недоношенных с агрессивным течением у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела менее 900 г и гестационным возрастом менее 27 недель.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Нами выявлены причины рецидива ретинопатии недоношенных, которые позволяют выделить группы риска, усилить контроль за ними, предложены меры профилактики рецидивов, которые служат в основном для практического здравоохранения. На эффективность лечения и рецидивы ретинопатии недоношенных после одной дозы афлиберцепта значительное влияние оказывают факторы риска, установленные нами. Требуется тщательный учет факторов риска для выборов дозы афлиберцепта, выработки тактики лечения и наблюдения за детьми.

Курс лечения афлиберцептом может состоять из 1- 2 (и реже больше) инъекций. Дети легко переносят повторную инъекцию, осложнений практически не наблюдали. Малое число рецидивов заставляет нас оставить эту дозу афлиберцепта равную 0,5 мг/0,0125 мл основной. При наличии факторов риска, рекомендовано:

1. Проводить одновременно инъекции в оба глаз (при наличии двустороннего процесса), что суммарно повысит дозу афлиберцепта;
2. Надо быть готовым к повторной инъекции в этой группе детей для чего необходимо проводить тщательный контроль глазного дна в первые 2 месяца;
3. Предупредить неонатолога и родителей о высокой вероятности повторного лечения ребенка с использованием ингибитора СЭФР, для избегания конфликтных ситуаций.

Необходимо продолжить поиск повышения эффективности этих инъекций. Может быть эффективным усиление эффекта приемом внутрь синергистов, а также воздействие физиопроцедур.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК - внутрижелудочковое кровоизлияние

ВЧИВЛ - высокочастотная искусственная вентиляция легких

ЗАРН - задняя агрессивная форма ретинопатия недоношенных

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста

ЛКС - лазерная коагуляция сетчатки

ПВЛ - перивентрикулярная лейкомаляция

Пма - передняя мозговая артерия

ПФР - плацентарный фактор роста

РН - ретинопатия недоношенных

РН I - ретинопатия недоношенных с локализацией в первой зоне

СиПАП или СРАР - постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях

СЭФР или VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста

ЧДД - частота дыхательных движений

ВЕ - рассчитанный дефицит либо избыток оснований

НСОЗ- бикарбонат в сыворотке крови

Нб – гемоглобин

ГИФ - факторы, индуцируемые гипоксией

IR- индекс резистентности сосудов

pO_2 - парциальное давление кислорода

pCO_2 - парциальное давление углекислого газа

pH – кислотно-щелочное равновесие крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алпатов, С. А. Возрастная макулярная дегенерация: руководство / С. А. Алпатов, А. Г. Щуко, Е. М. Урнева, В. В. Малышев // М.: ГЭОТАР. – 2009. – С.10–12.
2. Амханицкая, Л. И. Нарушение гомеостаза стекловидного тела у детей с ретинопатией недоношенных: (эксперим.-клинич. исследование): автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Амханицкая Любовь Иосифовна. - Москва, 2016. – 50 с.
3. Амханицкая, Л. И. Новые аспекты патогенеза ретинопатии недоношенных с позиции гомеостаза стекловидного тела / Л. И. Амханицкая, Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – №3 – С.53–56.
4. Амханицкая, Л. И. Роль стекловидного тела в патогенезе ретинопатии недоношенных / Л. И. Амханицкая, Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева [и др.] // Российский общенациональный офтальмологический форум – 2012: сборник научных трудов. Том 2. – Москва, 2012 – С.660–662.
5. Асташева, И. Б. Определение показаний к оперативному вмешательству при различных формах ретинопатии недоношенных / И. Б. Асташева, И. И. Аксенова, Ю. Д. Кузнецова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – №4. – С.28–31.
6. Асташева, И. Б. Сравнительная характеристика эффективности применения различных видов офтальмокоагуляторов в лечении ретинопатии недоношенных / И. Б. Асташева, О. А. Шеверная // Невские горизонты – 2014: материалы науч. конф. офтальмологов. – Санкт - Петербург, 2014. – С 152–155.
7. Белова, М. В. Патогенез, профилактика и лечение поздних витреальных осложнений ретинопатии недоношенных: автореферат дис. канд. мед. наук : 14.01.07 / Белова Марина Викторовна. – Москва, 2016. – 65 с.

8. Гемаева, М. Д. Перинатальная смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела / М. Д. Гемаева // Вестник науки и творчества. –2019. – С.47-49.
9. Герштейн, Е. С. Фактор роста эндотелия сосудов – клинически значимый показатель при злокачественных новообразованиях / Е. С. Герштейн, Д. Н. Кушлинский, Л. В. Адамян, Н. А. Огнерубов // Вестник ТГУ. –2014. – Т.19. – С.10–19.
10. Иванова, В. Ф. Клиника и лечение детей с рубцовой ретинопатией недоношенных / В. Ф. Иванова, Е. В. Герасименко, Е. А. Довженко // Сборник трудов научно-практической конференции «Ретинопатия недоношенных–2011». – М., 2011. – С.162– 168.
11. Катаргина, Л. А. Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой ретинопатией недоношенных / Л. А. Катаргина, Л. В. Коголева, М. В. Белова, И. Р. Мамакаева // Клиническая офтальмология. – 2009. – Т.10. – №3. – С.108–111.
12. Катаргина, Л. А. Патогенез нарушения зрения у детей с ретинопатией недоношенных / Л. А. Катаргина, Л. В. Коголева, А. М. Шамшинова // Зрительные функции и их коррекция у детей: руководство для врачей. – М.: – Медицина. – 2005. – С.459–475.
13. Катаргина, Л. А. Поздние витреоретинальные осложнения (ретинальные дистрофии) ретинопатии недоношенных / Л. А. Катаргина, М. В. Белова, Л. В. Коголева // Сборник трудов научно-практической конференции «Ретинопатия недоношенных –2013». – М.,2013. – С.180.
14. Катаргина, Л. А. Ретинопатия недоношенных / Л. А. Катаргина, Л. В. Коголева // Избранные лекции по детской офтальмологии – М.:– «ГЭОТАР Медиа». – 2009. – С.27–61.

15. Коголева, Л. В. Активная ретинопатия недоношенных. Клинические особенности и исходы: дис. ... канд. мед. Наук : 14.01.07 / Коголева Людмила Викторовна. – Москва, 2001. – 176 с.

16. Коголева, Л. В. Зрительные функции у маловесных детей с ретинопатией недоношенных / Л. В. Коголева, Л. А. Катаргина, А. М. Шамшинова // Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр., 9–10 окт. – Москва, 2008. – С.71–74.

17. Коголева, Л. В. Отдаленные исходы ретинопатии недоношенных после лечения и при самопроизвольном регрессе заболевания / Л. В. Коголева, Л. А. Катаргина // Здоровье столицы: тезисы докладов XIII Московской Ассамблеи. – М.: – 2014. – С.211–212.

18. Мамиконян, В. Р. Особенности внутриглазного давления и глазного кровотока при интравитреальном введении препаратов, ингибирующих фактор роста сосудистого эндотелия / В. Р. Мамиконян, Н. С. Галоян [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2014. – №5. – С.16–21.

19. Нероев, В. В. Современный этап в работе Российского национального комитета по предупреждению слепоты. Развитие целевой программы по ликвидации устранимой слепоты, связанной с патологией сетчатки и зрительного нерва / В. В. Нероев // Материалы V Российского межрегионального симпозиума «Всемирная инициатива ВОЗ. Ликвидация устранимой слепоты, связанной с патологией сетчатки и зрительного нерва», 7 окт. 2010. – Москва, 2011. – С.8–16.

20. Нестеров, А.П. Внутриглазное давление: Физиология и патология / А. П. Нестеров, А. Я. Бунин, Л. А. Кацнельсон // Москва: Наука. – 1974. – 381 с.

21. Николаева, Г. В. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза недоношенных детей как фактор развития ретинопатии недоношенных / Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко // Российская Педиатрическая Офтальмология. – 2007. – №4. – С.7–10.

22. Николаева, Г. В. Изучение ауторегуляции сетчатки у недоношенных детей / Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко // Материалы научной конференции «Невские горизонты –2012». – 2012. – С.165–167.

23. Николаева, Г. В. Применение антиоксидантов для профилактики и лечения ретинопатии недоношенных / Г. В. Николаева, М. Р. Гусева, М. Б. Бесланеева // V Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр.: в 2 т. – М.: апрель, 2012. – Т. 2. – С.637–641.

24. Николаева, Г. В. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка / Г. В. Николаева, Е. Е. Сидоренко, Е. И. Сидоренко // Вестник Оренбургского государственного университета. –2014. – Т.12. – №173. – С.240–243.

25. Николаева, Г. В. Циркуляторная гипоксия сетчатки как фактор риска развития ретинопатии недоношенных / Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко // Офтальмология. – 2018. – Т. 15. – №2. – С.160–166.

26. Осипова, Н. А. Клинико-экспериментальное изучение патогенеза ретинопатии недоношенных: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Осипова Наталья Анатольевна. – М., 2016. — 128 с.

27. Пальчик, А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин // МЕДпресс-информ. – 2010. – С.143–243.

28. Рудник, А. Ю. Особенности клинической рефракции у детей в рубцовом периоде РН / А. Ю. Рудник, А. Ф. Белямова, В. А. Шерешевский // Современные проблемы детской офтальмологии: мат. юбилейной конф., посвящ. 70-лет. основания первой в России кафедры детской офтальмологии. – СПб., 2005. – С.159–161.

29. Сайдашева, Э. И. Ретинопатия недоношенных у детей со сроком гестации менее 27 недель: особенности течения и результаты лазерного лечения / Э. И.

Сайдашева, С. В. Буяновская, Ф. В. Ковшов // Российская педиатрическая офтальмология. – 2014. – Т. 9. – №4. – 48 с.

30. Сидоренко, Е. Е. Алгоритм работы офтальмо-педиатрической службы по профилактике слепоты у недоношенных детей / Е. Е. Сидоренко, Е. И. Сидоренко, А. А. Корсунский [и др.] // Российская детская офтальмология. – 2015. – №4. – С.45–52.

31. Сидоренко, Е. Е. Антиоксиданты в лечении офтальмопатологии у детей / Е. Ю. Маркова, Е. Е. Сидоренко, И. Е. Хаценко, А. В. Матвеев // Врач. – 2008. – №9. – С.84–86.

32. Сидоренко, Е. Е. Динамика внутриглазного давления после интравитреального введения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста при ретинопатии недоношенных / Е. Е. Сидоренко, Н. С. Левина // Вестник офтальмологии. – 2018. – №3. – С.10–14.

33. Сидоренко, Е. Е. Использование ингибиторов СЭФР при ретинопатии недоношенных / Е. Е. Сидоренко, Н. М. Иванова, А. В. Шварова, А. Г. Притыко // научно-практическая конференция «Ретинопатия недоношенных-2016»: мат. науч. конф. – 6-7 апреля. – М., 2016. – С.637–641.

34. Сидоренко, Е. Е. Лечение ретинопатии недоношенных / Е. Е. Сидоренко // Российская детская офтальмология. – 2018. – №3. – С.51–55.

35. Сидоренко, Е. Е. Новый метод лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов СЭФР / Е. Е. Сидоренко, Николаева Г. В. // Научно-практическая конференция "Невские горизонты – 2016": мат. науч. конф. – 22-23 апреля – Санкт-Петербург, 2016. – С.264–265.

36. Сидоренко, Е. Е. Окулоцереброкутанный синдром (синдром Деллемана) / Е. Е. Сидоренко, С. С. Жилина, В. А. Бельченко, П. С. Голованев, Т. И. Мещерякова, О. В. Климчук // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. – №1. – С.76–80.

37. Сидоренко, Е. Е. Опыт применения блокатора ангиогенеза при задней агрессивной ретинопатии недоношенных / Е. Е. Сидоренко, Г. В. Николаева // Российская детская офтальмология. – 2017. – №2. – С.12–15.

38. Сидоренко, Е. Е. Опыт применения блокатора ангиогенеза при экссудативной отслойке после лазерной терапии задней агрессивной ретинопатии недоношенных / Е. Е. Сидоренко, Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко, Г. В. Притыко [и др.] // Российская детская офтальмология. – 2017. – №2. – С.6–9.

39. Сидоренко, Е. Е. Причина высокой токсичности кислорода для сетчатки недоношенных детей / Е. Е. Сидоренко, Г. В. Николаева, Л. И. Амханицкая, Е. И. Сидоренко // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20. – №2. – С.108–112.

40. Сидоренко, Е. Е. Циркуляторная гипоксия – основа патогенеза 1 фазы ретинопатии недоношенных / Е. Е. Сидоренко, Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко // Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов: мат. науч.-практ. межрегиональной с международным участием конф. офтальмологов Южного Федерального округа РФ, Прикаспийских стран и Стран Причерноморья. – 15-16 сентября. – 2017. – Астрахань. – С.49–53.

41. Сидоренко, Е. Е. Эффективность афлиберцепта при ретинопатии недоношенных / Е. Е. Сидоренко // Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов: мат. науч.-практ. межрегиональной с международным участием конф. офтальмологов Южного Федерального округа РФ, Прикаспийских стран и Стран Причерноморья. – 2017. – С.43–47.

42. Сидоренко, Е. Е. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных афлиберцептом / Е. Е. Сидоренко, Е. И. Сидоренко // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – №.4. – С.241–242.

43. Сидоренко, Е. И. Анализ факторов риска ретинопатии недоношенных у детей, нуждающихся в длительном лечении в условиях отделения реанимации и

интенсивной терапии современного перинатального центра / Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева, О. А. Бабак, Е. В. Безенина // Российская детская офтальмология. – 2016. – №2. – С.8–11.

44. Сидоренко, Е. И. Антенатальная и перинатальная офтальмология / Е. И. Сидоренко // Сборник кафедры: «Охрана зрения детей и подростков на рубеже веков». – М., РГМУ, 2006. – С.131–134, 168–177.

45. Сидоренко, Е. И. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза недоношенных детей как фактор развития ретинопатии недоношенных / Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – №4. – С.7–10.

46. Сидоренко, Е. И. Гипербарическая оксигенация (ГБО) в детской офтальмологии / Е. И. Сидоренко, Е. Ю. Жильцова // Материалы научно–практ. конф. детских офтальмологов. – М., 6-8 декабря 1994. – С.122–123.

47. Сидоренко, Е. И. Лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза; руководство для врачей, офтальмологов, педиатров / Е. И. Сидоренко, Е. Е. Сидоренко // Москва : Офтальмология, 2022.

48. Сидоренко, Е. И. Новая концепция патогенеза ретинопатии недоношенных. / Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева // научно-практическая конференция «Ретинопатия недоношенных-2016»: мат. науч. конф. – 6-7 апреля. – М., 2016.

49. Сидоренко, Е. И. Оксигенотерапия в офтальмологии: монография / Е. И. Сидоренко – Москва, 1995. – 184 с.

50. Сидоренко, Е. И. Офтальмопатия недоношенных / Е. И. Сидоренко // Российская детская офтальмология. – 2021. – №4. – С.26–30.

51. Сидоренко, Е. И. Применение гипербарической оксигенации для лечения заболеваний зрительного нерва / Е. И. Сидоренко // Труды 2-го МОЛГМИ. – М., 1977. – Т. 79. – №3. – С.103–105.

52. Сидоренко, Е. И. Принципы ранней диагностики, профилактики и лечения ретинопатии у недоношенных детей / Е. И. Сидоренко, Н. Н. Володин, С. Э. Аветисов, И. И. Аксенова [и др.] // Методическое руководство Российской ассоциации Специалистов перинатальной медицины. – М., 2006 – С.18.

53. Сидоренко, Е. И. Проект протокола. Принципы ранней диагностики, профилактики и лечение ретинопатии у недоношенных детей / Е. И. Сидоренко, Н. Н. Володин, С. Э. Аветисов [и др.] // Гэотар-мед. – М., 2005. – 480 с.

54. Сидоренко, Е. И. Ретинопатия недоношенных / Е. И. Сидоренко // Вестник РГМУ. – М., 2004. – №4. – С.19–24.

55. Сидоренко, Е. И. Ретинопатия недоношенных / Е. И. Сидоренко, О. В. Парамей, И. И. Аксенова // Вестник офтальмологии. – 1993. – №1. – С.31–36.

56. Сидоренко, Е. И. Роль изменения кровотока в глазной артерии в патогенезе ретинопатии недоношенных / Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева // Российская детская офтальмология. – 2015. – №4. – С.6–9.

57. Сидоренко, Е. И. Роль стекловидного тела в патогенезе ретинопатии недоношенных / Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева, Л. И. Ахманицкая, И. И. Аксенова, Ю. Д. Кузнецова // V Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник научных трудов. – М., 2012. – Т.2. – С.660–662.

58. Сидоренко, Е. И. Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных / Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева, Е. Е. Сидоренко // Офтальмология. – 2018. – Т.15. – №2. – С.160–166.

59. Сидоренко, Е. И. Способ лечения ретинопатии у недоношенных детей / Е. И. Сидоренко, Г. В. Николаева // Патент РФ на изобретение 2 328 251, МПК А61F 9/00 (2006.01) 2007104414/14 заявл. 07.02.07; опубл. 10.07.18, Бюл. №19. – С.6.

60. Сидоренко, Е. И. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоко недоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий / Е. И. Сидоренко, Д. Н. Дегтярев, И. Б. Асташева, И. Г. Кан, Л. В.

Шарипова, О. В. Ионов // Российская детская офтальмология. – 2012. – №3. – С.11–14.

61. Сидоренко, Е. И. Электрофизиологические методы в обследовании недоношенных детей и диагностика ретинопатии недоношенных / Е. И. Сидоренко, И. Е. Хаценко, И. Б. Асташева, Е. Ю. Маркова // Вестник офтальмологии. – 2002. – №1. – С.35–39.

62. Сидоренко, Е. И. Эффективность различных способов повышения оксигенации тканей глаза / Е. И. Сидоренко, Н. П. Пряхина, Ж. М. Тодрина // Труды 2-го МОЛГМИ. – М., – 1980. – Т.74. – №6. – С.136–138.

63. Слепова, О. С. Влияние системной продукции ростовых факторов (VEGF и IGF-I) на течение заболевания у детей с ретинопатией недоношенных / О. С. Слепова, Л. А. Катаргина, Н. А. Гвоздюк, М. В. Белова // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т.4. – №4 – С.60–64.

64. Уманец, Н. Н. Применение анти-VEGF препарата перед витрэктомией у больных пролиферативной диабетической ретинопатией (пилотное исследование) / Н. Н. Уманец, З. А. Розанова, А. Р. Король, В. С. Заводная // Офтальмологический журнал. – 2013. – Т.5. – №454. – С.30–33.

65. Abdelrahman, G. S. Structural, Visual and Refractive Outcome of Intravitreal Aflibercept Injection in High-Risk Prethreshold Type 1 Retinopathy of Prematurity / G. S. Abdelrahman, M. Salman Aza // Ophthalmic Reserch. –2015. – Vol.53. – №1. – P.15–20.

66. Ahmad, O. F. Retinal detachment with macular holes in infants with retinopathy of prematurity / O. F. Ahmad, T. Hirose // Archives of Ophthalmology – 2005. – Vol.123. – №1. – P.54–57.

67. Alon, T. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity / T. Alon, I. Hemo, A. Itin // Nat Med. – 1995. – Vol.1. – P.1024–1028.

68. Aralikatti, A. K. V. Is ethnicity a risk factor for severe retinopathy of prematurity? / A. K. V. Aralikatti, A. Mitra, A. K. Denniston, S. Haque // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2009. – Vol.95. – №3. – P.174-176.
69. Arámbulo, O. Analysis of the Recurrence of Plus Disease after Intravitreal Ranibizumab as a Primary Monotherapy for Severe Retinopathy of Prematurity / O. Arámbulo, G. Dib, J. Iturralde, M. Brito, J. B. Fortes Filho // Ophthalmol Retina. – 2018. – Vol.2. – №8. – P.858-863.
70. Aron, N. Pharmacological Interventions for Vascular Targeting in Retinopathy of Prematurity: An Experimental Study / N. Aron, M. Nath, S. Vardhan Azad [et al.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2016. – Vol.60. – P.282–290.
71. Austeng, D. Natural history of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden / D. Austeng, K. Källén, A. Hellstrom [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 2010. – Vol.128. – №10. – P.1289–1294.
72. Austeng, D. Retinopathy of Prematurity in Infants Born Before 27 Weeks of Gestation : A National Population-based Study in Sweden During 2004–2007 / D. Austeng // – 2010.
73. Autrata, R. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II / R. Autrata, I. Krejčírová, K. Senková [et al.] // European Journal of Ophthalmology. – 2012. – Vol.5. – №22 – P.687–694.
74. Avery, R. L. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab / R. L. Avery, A. A. Castellarin, N. C. Steinle [et al.] // Retina. – 2017. – Vol.10. – №37. – P.1847–1858.
75. Avery, R. L. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD / R. L. Avery, A. A. Castellarin, N. C. Steinle [et al.] // The British Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol.12 – №98. – P.1636–1641.

76. Bassiouny, R. M. Clinical outcome following reinjection of Ranibizumab for reactivation of retinopathy of prematurity / R. M. Bassiouny, W. M. Gaafar, A. El Nokrashy [et al.] // Eye (Lond). – 2022. – Vol.36. – №11. – P.2137–2143.

77. Blencowe, H. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010 / H. Blencowe, J. E. Lawn, T. Vazquez [et al.] // Pediatr Res. – 2013. – Vol.74. – №1. – P.35–49.

78. Bourla, D. H. Age-Related Macular Degeneration: A Practical Approach to a Challenging Disease / D. H. Bourla, T. A. Young // The American Geriatrics Society. – 2006. – Vol.54. – P.1130–1135.

79. Brown, D. M Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPENICUS Study / D. M. Brown, J. S. Heier, W. L. Clark [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2013. – №155. – P.429–437.

80. Cai, S. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T / S. Cai, N. M. Bressler // Current Opinion in Ophthalmology. – 2017. – Vol.6. – №28. – P.636–643.

81. Canadian Neonatal Network. Annual Reports. – URL: www.canadianneonatalnetwork.org/portal/ (accessed December 2022).

82. Carneiro, A. M. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab / A. M. Carneiro, R. Costa, M. C. Falcao [et al.] // Acta Ophthalmol. – 2012. – №90. – P.25–30.

83. Castellanos, M. A. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity / M. A. Castellanos, S. Schwartz, G. Garcia-Aguirre, H. QuirozMercado // Br. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol.97. – P.816–819.

84. Chakravarthy, U. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial

/ U. Chakravarthy, S. Harding, C. Rogers [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol.382. – P.1258–1267.

85. Chan, J. J. T. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy / J. J. T. Chan, C. P. S. Lam, M. K. M. Kwok [et al.] // Sci Rep. – 2016. – Vol.6. – e.27082.

86. Chen, J. F. Adenosine receptors and caffeine in retinopathy of prematurity / J. F. Chen, S. Zhang, R. Zho [et al.] // Mol. Aspects Med. – 2017. – Vol.55. – P.1–25.

87. Chen, P. J. Afibercept for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. J. Chen, E. J. Rossin, D. G. Vavvas // Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina – 2021. – Vol.52. – №12. – P.673–681.

88. Chen, S. N. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab / S. N. Chen, I. Lian, Y. C. Hwang [et al.] // Retina. – 2015. – Vol.35 – №4. – P.667–674.

89. Chen, T. A. A Spectrum of Regression Following Intravitreal Bevacizumab in Retinopathy of Prematurity / T. A. Chen, R. A. Shields, Z. H. Bodnar [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2019. – Vol.198. – P.63–69.

90. Chiang, M. F. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition / M. F. Chiang, G. E. Quinn, A. R. Fielder [et al.] // Ophthalmology. – 2021. – Vol.128. – №10. – P.51–68.

91. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity // Arch Ophthalmol. – 1984. – Vol.102. – №8. – P.1130–1134.

92. CROP Committee for Classification of Late Stages ROP. An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment // Arch Ophthalmol. – 1987. – Vol.105. – №7. – P.906–912.

93. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy // Arch Ophthalmol. – 1994. – Vol.112. – №7. – P.903–912.

94. Darwish, D. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and the Evolving Management Paradigm for Retinopathy of Prematurity / D. Darwish, R. L. Chee, S. N. Patel [et al.] // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*. – 2018. – Vol.7. – №3. – P.136–144.

95. Drenser, K. A. Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the FZD4 gene / K. A. Drenser, W. Dailey, A. Vinekar [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol.127. – P.1649–1654.

96. Dubis, A. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology / A. Dubis, B. Hansen, R. Cooper [et al.] // *Invest ophthalmol. VisSci.* – 2012. – Vol.53. – №3. – P.1628–1636.

97. Dugel, P. U. Ranibizumab treatment of patients with ocular diseases / P. U. Dugel // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2006. – Vol.46. – P.131–140.

98. Ekinci, D. Y. Comparison of two different doses of intravitreal aflibercept in the treatment of retinopathy of prematurity / D. Y. Ekinci, A. D. Vural // *J AAPOS*. – 2021. – Vol.25. – №2. – P.93.e1–93.e5.

99. Erol, M. K. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity / M. K. Erol, D. T. Koban, E. S. Sari, A. B. Bilgin // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2015. – Vol.78. – P.340–3.

100. Ferrara, N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis / N. Ferrara // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – Vol.280. – P.1358–1366.

101. Flynn, J. T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease / J. T. Flynn, T. Chan-Ling // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol.142. – №1. – P.46–59.

102. Freedman, S. F. Low- and Very Low-Dose Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Reactivations, Additional Treatments, and 12-Month Outcomes / S. F. Freedman, A. Hercinovic, D. K. Wallace [et al.] // *Ophthalmology*. – 2022. – Vol.129. – №10. – P.1120–1128.

103. Funk, M. Intraocular concentrations of growth factor and cytokines in Retinal Vein Occlusion and the effect of therapy with Bevacizumab / M. Funk, K. Krechbaum, F. Prager [et al.] // Invest. Ophthalmol. – 2009. – Vol.50. – №3. – P.1025–1032.
104. Garg, U. Free radical status in retinopathy of prematurity / U. Garg, A. Jain, A. Saiti // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2012. – Vol.27. – №2. – P.196–199.
105. Geisen, P. Neutralizing antibody to VEGF reduces intravitreal neovascularization and does not interfere with vascularization of avascular retina in an ROP model / P. Geisen, L. Peterson, D. Martiniuk // Mol Vis. – 2008. – Vol.14. – P.345–357.
106. Gross, J. G. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial / J. G. Gross, A. R. Glassman, D. Liu [et al.]// JAMA ophthalmology. – 2018. – Vol.10. – №136. – P.1138–1148.
107. Gupta, S. Retinopathy of prematurity. [Электронный ресурс] / S. Gupta, J. Myers, R. Tarantola // Retina specialty institute. – URL: www.retinaspecialty.com/retinopathy-of-prematurity-rop.html (accessed 12 December 2023).
108. Hartnett, M. E. Mechanism and management of retinopathy / M. E. Hartnett, J. S. Penn // The New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol.367. – P.2515–2526.
109. Hartnett, M. E. Retinal features predictive of progressive stage 4 retinopathy of prematurity / M. E. Hartnett, J. R. McCollm // Retina – 2004. – Vol.24. – №2. – P.237–241.
110. Heiduschka P. Different effects of various anti-angiogenic treatments in an experimental mouse model of retinopathy of prematurity/ P. Heiduschka, T.

Plagemann, L. Li, A. F. Alex, N. Eter // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2019. – Vol.47. – №1. – P.79–87.

111. Heier, J. S. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies / J. S. Heier, J. Korobelnik, D. M. Brown [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol.11. – №123. – P.2376–2385.

112. Heier, J. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration / J. Heier, D. Brown, V. Chong [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol.119. – P.2537–2548.

113. Hellstrom, A. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity / A. Hellstrom, C. Perruzzi, M. Ju, E. Engstrom // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2001. – Vol.98. – №10. – P.5084–5808.

114. Hellstrom, A. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth / A. Hellstrom, E. Engstrom, A. L. Hard // Pediatrics. – 2003. – Vol.112. – №5. – P.1016–1020.

115. Hoerster, R. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity / R. Hoerster, P. Muether, C. Dahlke [et al.] // Acta Ophthalmol. – 2013. – Vol.91. – P.74–75.

116. Hu, J. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection / J. Hu, M. P. Blair, M. J. Shapiro [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2012 – Vol.130. – №8. – P.1000–1006.

117. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol.123. – №7. – P.991–999.

118. Iwahashi, C. Factors associated with reactivation after intravitreal bevacizumab or ranibizumab therapy in infants with retinopathy of prematurity / C.

Iwahashi, S. Utamura, K. Kuniyoshi [et al.] // *Retina*. – 2021. – Vol.41. – №11. – P.2261–2268.

119. Jang, J. H. Primary and additional treatment preference in aggressive retinopathy of prematurity and type 1 retinopathy of prematurity / J. H. Jang, Y. K. Kang, H. S. Park [et al.] // *BMJ Open Ophthalmol*. – 2023. – Vol.8. – №1. – e.001166.

120. Jose, V. Bevacizumab for eye diseases – Legal, regulatory, and ethical overview / V. Jose, S. Radhakrishna, P. Pipalava, I. Singh // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2019. – Vol.6. – №51. – P.377–383.

121. Kim, L. A. A brief history of anti-VEGF for the treatment of ocular angiogenesis / L. A. Kim, P. A. D'Amore // *Am J Pathol*. – 2012. – Vol.181. – №2. – P.376–379.

122. Kumawat, D. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a review on current understanding / D. Kumawat, A. Sachan, P. Shah, R. Chawla, P. Chandra // *Eye (London, England)* – 2021. – Vol.35. – №4. – P.1140–1158.

123. Le, Y. Z. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases / Y. Z. Le // *Vision Res*. – 2017. – Vol.139. – P.108–114.

124. Ling, K. P. Rates and risk factors for recurrence of retinopathy of prematurity after laser or intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy / K. P. Ling, P. J. Liao, N. K. Wang NK [et al.] // *Retina*. – 2020. – Vol.40. – №9. – P.1793–1803.

125. Lorenz, B. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: a longitudinal fluorescein angiographic study / B. Lorenz, K. Stieger, M. Jäger [et al.] // *Retina*. – 2017. – Vol.37. – №1. – P.97–111.

126. Lyu, J. Recurrence of Retinopathy of Prematurity After Intravitreal Ranibizumab Monotherapy: Timing and Risk Factors / J. Lyu, Q. Zhang, C. L. Chen [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2017. – Vol.58. – №3. – P.1719–1725.
127. Mintz-Hittner, H. A. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy / H. A. Mintz-Hittner, M. M. Geloneck, A. Z. Chuang // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol.123. – №9. – P.1845–1855.
128. Mintz-Hittner, H. A. Efficacy of Intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity / H. A. Mintz-Hittner, K. A. Kennedy, A. Z. Chuang // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.364. – №7. – P. 603–615.
129. Mirghorbani, M. Progression of retinal vascularization after intravitreal anti-vascular-endothelial growth factor therapy in retinopathy of prematurity / M. Mirghorbani, A. Rashidinia, M. Yaseri [et al.] // *Int J Retina Vitreous.* – 2022. – Vol.8. – №1. – P.13.
130. Nath, M. Involvement of Renin-Angiotensin System in Retinopathy of Prematurity - A Possible Target for Therapeutic Intervention / M. Nath, P. Chandra, N. Halder [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11. – №12. – P.e0168809.
131. Nonobe, N. I. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab / N. I. Nonobe, S. Kachi, M. Kondo [et al.] // *Retina.* – 2009. – Vol.29. – №5. – P.579–585.
132. Palmer, E. A. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity / E. A. Palmer, R. J. Hardy, V. Dobson [et al.] // *Archives of Ophthalmology.* – 2005. – Vol.123. – №3. – P.311–318.
133. Parappil, H. Management of retinopathy of prematurity in a neonatal unit: Current approach / H. Parappil, A. Pai, N. A. Mahmoud [et al.] // *Journal of Clinical Neonatology.* – 2019. – Vol.8. – №4. – P.203–211.
134. Riazi-esfahani, H. Comparison of aflibercept and bevacizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity / H. Riazi-esfahani, A. Mahmoudi, M.

Sanatkar [et al.] // International Journal of Retina and Vitreous. – 2021. – Vol.7. – №1. – P.60.

135. Romero-Maldonado, S. Efficacy of water-based vitamin E solution versus placebo in the prevention of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants / S. Romero-Maldonado, A. Montoya-Estrada, E. Reyes-Muñoz [et al.] // Medicine (Baltimore) – 2021. – Vol.100. – №31. – P.e26765.

136. Salman, A. G. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity / A. G. Salman, A. M. Said // Ophthalmic Res. – 2015. – Vol.53. – №1. – P.15–20.

137. Sankar, M. J. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity / M. J. Sankar, J. Sankar, M. Mehta, V. Bhat, R. Srinivasan // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – №2. – P.1–44.

138. Semeraro, F. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use / F. Semeraro, F. Morescalchi, S. Duse [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2013. – Vol.7 – P.711–722.

139. Shah, R. J. Concurrent scleral buckle and intravitreal bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity-related retinal detachment / R. J. Shah, J. M. Garcia-Gonzalez, M. P. Blair, J. Galasso, M. J. Shapiro // Retinal cases & brief reports. – 2016. – Vol.10. – №2. – P.183–186.

140. Smith, L. E. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization / L. E. Smith, J. J. Kopchick, W. Chen [et al.] // Science. – 1997. – Vol.276. – №5319 – P.1706–1709.

141. Stahl, A. Intravitreal aflibercept compared with laser photocoagulation for infants with retinopathy of prematurity: A FIREFLEYE subgroup analysis / A. Stahl, E. Sukgen, W. C. Wu [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2022. – Vol.63. – №7. – P.3126.

142. Stahl, A. Ranibizumab in retinopathy of prematurity - one-year follow-up of ophthalmic outcomes and two-year follow-up of neurodevelopmental outcomes

from the CARE-ROP study / A. Stahl, M. C. Br nder, W. A. Lagr ze [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2022 – Vol.100. – №1. – e91-99.

143. Stewart, M. W. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye) / M. W. Stewart, P. J. Rosenfeld, F. M. Penha [et al.] // *Retina.* – 2012. – Vol.32. – №3. – P.434–457.

144. Suk, K. K. Retinal detachment despite aggressive management of aggressive posterior retinopathy of prematurity / K. K. Suk, A. M. Berrocal, T. G. Murray [et al.] // *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus.* – 2010. – Vol.47. – P.1–4.

145. Taher, N. O. Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injection for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. O. Taher, A. A. Ghaddaf, S. A, Al-Ghamdi [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2022. – Vol.9. – P.884608.

146. Temkar, S. Ultra-widefield fundus fluorescein angiography in pediatric retinal vascular diseases / S. Temkar, S. V. Azad, R. Chawla [et al.] // *Indian J Ophthalmol.* – 2019. – Vol.67. – №6. – P.788–794.

147. Tran, K. D. Management of Retinopathy of Prematurity--Use of Anti-VEGF Therapy / K. D. Tran, L. A. Cernichiaro-Espinosa, A. M. Berrocal // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila).* – 2018. – Vol.7. – №1. – P.56–62.

148. Valikodath, N. G. Description and management of retinopathy of prematurity reactivation after intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy / N. G. Valikodath, M. F. Chiang, R. V. P. Chan // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2021. – Vol.32. – №5. – P.468–474.

149. Vedantham, V. Intravitreal aflibercept injection in Indian eyes with retinopathy of prematurity / V. Vedantham // *Indian J Ophthalmol.* – 2019. – Vol.67. – №9. P.884-888.

150. Vural, A. Efficacy of intravitreal aflibercept monotherapy in retinopathy of prematurity evaluated by periodic fluorescence angiography and optical coherence tomography / A. Vural, İ. Perente, İ. U. Onur [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 2019. – Vol.39. – №10. – P.2161–2169.
151. Wallace, D. K. A Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Late Recurrences and Additional Treatments / D. K. Wallace, T. W. Dean, M. E. Hartnett [et al.] // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol.125. – №12. – P.1961–1966.
152. Walz, J. M. Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany: 5-year data from the Retina.net ROP registry / J. M. Walz, S. Bemme, S. Reichl [et al.] // *Ophthalmologe.* – 2018. – Vol.115. – №6. – P.476–488.
153. Wong, R. K. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment / R. K. Wong, S. Hubschman, I. Tsui // *Retina.* – 2015. – Vol.35. – №4. – P.675–680.
154. Wu, A. L. Anti-VEGF for ROP and Pediatric Retinal Diseases / A. L. Wu, W. Ch. Wu // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila).* – 2018. – Vol.7. – №3. – P.145–151.
155. Xia, F. Repeated intravitreal ranibizumab for reactivated retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: vascular development analysis / F. Xia, J. Lyu, J. Peng, P. Zhao // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2022. – Vol.260. – №9. – P.2837–2846.
156. Yonekawa, Y. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: Expanding the boundaries of diagnosis and treatment / Y. Yonekawa, B. J. Thomas, A. Thanos // *Retina (Philadelphia, Pa.).* – 2017. – Vol.37. – №12 – P.2208–2225.
157. Zhou, R. Adenosine A2A receptor antagonists act at the hyperoxic phase to confer protection against retinopathy / R. Zhou, S. Zhang, X. Gu [et al.] // *Mol. Med.* – 2018. – Vol.24. – №1. – P.41.