

На правах рукописи

Сидоренко Евгений Евгеньевич

**ЛЕЧЕНИЕ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА**

3.1.5. Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Обрубов Сергей Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Терещенко Александр Владимирович

Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Калужского филиала

доктор медицинских наук, профессор

Шишкин Михаил Михайлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт усовершенствования врачей, профессор кафедры глазных болезней

доктор медицинских наук, профессор

Бикбов Мухаррам Мухтарамович

Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», директор института

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в __ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.10 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.rsmtu.ru и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Автореферат разослан «__» _____ 2022г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук

 **Ануров Михаил Владимирович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ретинопатия недоношенных (РН), приводящая к высокому проценту инвалидности по зрению, продолжает оставаться одной из наиболее сложных и нерешенных проблем детской офтальмологии. РН является вазопротрофиеративным заболеванием сетчатки глаза, которое диагностируется в 16-40% случаев у недоношенных детей. Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей и более 30000 из них становятся слепыми или слабовидящими, как следствие перенесенной ретинопатии недоношенных (Амахницкая Л.И., Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., 2012, Катаргина Л.А., Белова М.В., Коголева Л.В., 2013, Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Шамшинова А.М., 2008, Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В., 2014, Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., 2007, Уманец Н.Н., Розанова З.А., Король А.Р, 2013).

В настоящее время ретинопатию недоношенных называют «трагедией на всю жизнь» или «всеобщей проблемой медицины». Несмотря на успехи детской офтальмологии, каждый 4-5 ребенок с ретинопатией недоношенных в анамнезе имеет низкое зрение или слепоту. Более того, часть пациентов к 25–35 годам жизни теряют зрение от последствий ретинопатии недоношенных (Белова М.В., 2016).

Несмотря на большое количество исследований, посвященных ретинопатии недоношенных, на сегодняшний день нет единой унифицированной и отработанной системы диагностики, лечения, наблюдения и прогнозирования этой особо тяжелой проблемы детской офтальмологии и педиатрии, равно как и ее профилактики (Коголева Л.В., 2015).

Криопексия аваскулярной зоны сетчатки, применяемая с 1988 года для лечения ретинопатии недоношенных, показала свою эффективность, оставаясь основным методом лечения заболевания на протяжении некоторого времени. Метод имеет свои недостатки - является травматичной, часто трудно выполнимой процедурой, имеющей большой риск развития системных осложнений и применяется ограничено (Autrata R., Krejčírová I., Senková K., 2012, Avery R. L., Castellarin A. A., Steinle N. C., 2014).

Одним из значимых достижений детской офтальмологии стало использование лазера для лечения ретинопатии недоношенных с 1990 года. Лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки на сегодняшний день считается «золотым стандартом» лечения ретинопатии недоношенных, так как позволила в 60-80% случаев предотвратить развитие ретинопатии недоношенных, ведущей к слепоте.

Гораздо более сложные проблемы отмечаются при локализации сосудов в первой зоне сетчатки и при задней агрессивной форме ретинопатии недоношенных, встречающейся с частотой от 3 до 18% случаев и характеризующейся быстро прогрессирующим течением с неблагоприятным исходом заболевания. Несмотря на относительно небольшую частоту заболевания, она является основной причиной слепоты у недоношенных детей (Катаргина Л.А., Белова М.В., Коголева Л.В., 2013). Эффективность лазерного лечения зависит от формы ретинопатии недоношенных. Прогрессирование заболевания при задней агрессивной форме после проведенной

лазерной коагуляции аваскулярных зон сетчатки составляет от 38 до 50%, тогда как при ретинопатии недоношенных с классическим течением заболевания не превышает 5% (Катаргина Л.А., Белова М.В., Коголева Л.В., 2013, Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В., 2014, Teed R. G., Saunders R. A., 2009, Tong J. P., Chan W.M., Liu D., 2006).

Высокий процент дальнейшего прогрессирования задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных после лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) требует проведения травматичного витреоретинального этапа лечения. В связи с этим некоторыми офтальмологами предложено проведение витрэктомии как первого этапа лечения ретинопатии недоношенных (Терещенко А.В., Белый Ю.А, Трифаненкова И.Г., 2007), так как первичная лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки осложняет течение витреального этапа лечения.

Степень разработанности проблемы

Накопленный опыт показывает, что, несмотря на широкое распространение лазерного метода лечения, отмечается большое количество осложнений, требующих уточнения показаний к данному виду лечения. Отмечена дороговизна лазерного оборудования, требуются специальные условия в операционных комнатах и подготовленный персонал. Операция длительная и травматичная, требует дорогостоящего анестезиологического сопровождения и часто невозможна из-за тяжелого соматического состояния недоношенного ребенка. Кроме того, лазерная коагуляция сопровождается обширной зоной повреждения сетчатки сопровождающейся дистрофией сетчатки, сужением полей зрения, провокацией развития миопии. Низкая эффективность лазерного лечения при задней агрессивной форме ретинопатии недоношенных и большое количество осложнений (Белова М.В., 2016) часто приводят к слепоте в отдаленные периоды жизни человека, а потому актуален дальнейший поиск более эффективных методов лечения ретинопатии недоношенных, особенно при задней агрессивной форме и локализации процесса в первой зоне сетчатки.

В последнее время новые возможности в лечении ретинопатии недоношенных открывают препараты, блокирующие патологический ангиогенез сетчатки, пегаптаниб (Макуген®, Пфайзер), бевацизумаб (Авастин®, Дженентек), ранибизумаб (Луцентис® Новартис АГ) и афлиберцепт (Эйлеа®, Байер Фарма АГ). Они хорошо зарекомендовали себя в терапии возрастной и экссудативной макулодистрофии у взрослых пациентов. Опыт их применения в детской офтальмологии минимален, результаты малочисленны и противоречивы. Не изучены реакции глаза на блокаторы ангиогенеза, реакция организма недоношенных детей на их интравитреальное введение, нет сравнительной характеристики эффективности и отдаленных результатов применения указанных препаратов, не выработаны и не установлены наиболее эффективные дозы препаратов в зависимости от степени развития ретинопатии недоношенных, объем и методы интравитреального введения препаратов (Blencowe H., Lawn J. E., Vazquez T., et al., 2010). Малочисленные, противоречивые исследования в мировой

литературе и полное их отсутствие в России побудило нас провести эти исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза.

Задачи исследования

1. Исследовать устойчивость органа зрения к большим дозам ингибитора ангиогенеза бевацизумаба при его системном применении у детей со злокачественными солидными опухолями.
2. Разработать метод интравитреального введения ингибитора ангиогенеза. Создать специальный метчик-фиксатор для интравитреального атравматического введения препарата в глаз недоношенного ребенка.
3. Определить оптимальный объем препаратов, введенных интравитреально в глаз недоношенного ребенка, и изучить его влияние на уровень внутриглазного давления (ВГД) и перфузию в центральных сосудах сетчатки.
4. Изучить влияние анестезиологического пособия пропофола (для внутривенного наркоза) и севофлурана (для масочного ингаляционного наркоза) на изменение внутриглазного давления и гемодинамики глаза недоношенного ребенка, после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.
5. Разработать методику лечения детей с ретинопатией недоношенных: отбор пациентов, предоперационная подготовка, выбор дозы препарата, анестезиологического пособия, проведение операции, послеоперационное ведение пациента, наблюдение в отдаленном периоде за соматическим состоянием и офтальмологическим статусом недоношенных детей после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза. Определить курс лечения и целесообразность введения препарата одновременно в оба глаза для снижения анестезиологической нагрузки, повышения эффективности и профилактики повышения ВГД и нарушения перфузии в центральных сосудах сетчатки.
6. Изучить влияние ингибиторов ангиогенеза введенных интравитреально на организм недоношенного ребенка.
7. Изучить эффективность интравитреального введения бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта при ретинопатии недоношенных.
8. Сравнить эффективность лазерной коагуляции аваскулярной зоны сетчатки с интравитреальным введением ингибитора ангиогенеза при задней агрессивной форме ретинопатии недоношенных.
9. Оценить эффективность лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза.

Научная новизна исследования

1. На основании современных методов исследования научно обоснована, разработана и практически реализована система хирургического лечения ретинопатии недоношенных на основе подавление патологического ангиогенеза с

помощью ингибиторов СЭФР препаратов: бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта.

2. Определена устойчивость органа зрения к большим дозам ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаба) и обоснована целесообразность их интравитреального введения.

3. Установлено отсутствие отрицательного влияния на функции организма недоношенного ребенка ингибиторов ангиогенеза введенных интравитреально в раннем послеоперационном периоде, когда имеется максимальная концентрация ингибиторов ангиогенеза в глазу и организме. Функции организма не ухудшались, несмотря на большое количество сопутствующей патологии. Большинство сопутствующих заболеваний недоношенного ребенка не являются противопоказанием для лечения ингибиторами ангиогенеза.

4. Разработан метод лечения ретинопатии недоношенных с помощью ингибиторов ангиогенеза.

5. Создан специальный инструмент - атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка, позволяющий повысить безопасность выполнения интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных.

6. Определена эффективная и оптимальная доза, объем ингибиторов ангиогенеза для интравитреального введения. Изучено влияние объема, вводимого интравитреально ингибитора ангиогенеза на уровень ВГД и перфузию в центральных сосудах сетчатки.

7. Изучено влияние анестезиологического пособия пропофола (для внутривенного наркоза) и севофлурана (для масочного) на ВГД и гемодинамику глаза недоношенного ребенка после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза. Определен, как наиболее эффективный ингаляционный анестетик-севофлуран, который позволяет нивелировать повышение внутриглазного давления после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза.

8. Разработана методика лечения детей с ретинопатией недоношенных ингибиторами ангиогенеза включающая отбор пациентов, предоперационную подготовку, выбор дозы препарата, анестезиологического пособия, проведение операции, послеоперационное ведение пациента, наблюдение в отдаленном периоде за соматическим состоянием и офтальмологическим статусом недоношенных детей после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза.

9. Доказана целесообразность, при наличии ретинопатии недоношенных в 2 глазах, введения ингибитора ангиогенеза одновременно в оба глаза для снижения анестезиологической нагрузки, повышения эффективности лечения (суммарная доза большая), профилактики повышения внутриглазного давления и нарушения перфузии в центральных сосудах глаза.

10. Предложен курс лечения, состоящий из 1-2 интравитреальных инъекций. Доказана высокая эффективность и безопасность такого курсового лечения. Предложен динамический контроль за ангиогенезом до полного его завершения.

11. Изучена эффективность интравитреального введения бевацизумаба и ранибизумаба, динамика процесса, осложнения при ретинопатии недоношенных.

12. Исследована эффективность интравитреального введения афлиберцепта, динамика течения ретинопатии недоношенных и осложнения.

13. Установлено, что ингибиторы ангиогенеза, вводимые интравитреально, имеют значительные преимущества перед лазерной фотокоагуляцией сетчатки: эффективность выше, процедура короче, метод менее травматичен, дешевле, доступнее. В отличие от лазерного лечения интравитреальное введение может быть выполнено в глазах с ригидными зрачками и мутными оптическими средами, у младенцев с тяжелым соматическим состоянием.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость полученных результатов позволила разработать метод лечения ретинопатии недоношенных, обосновать и представить клинические рекомендации.

В клиническую практику внедрена методика повышающая эффективность хирургического лечения ретинопатии недоношенных на основе ингибирования патологического ангиогенеза с помощью бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта, введенных интравитреально.

Разработана и предложена для клинической практики методика лечения ретинопатии недоношенных, имеющая высокую эффективность, позволяющая избежать большое количество осложнений, имеющих место после крио- или лазерного лечения.

Определены показания для интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у детей с ретинопатией недоношенных. Предложены критерии отбора пациентов и подготовка к операции.

Установлено, что большинство сопутствующих заболеваний не являются противопоказаниями для лечения ингибиторами патологического ангиогенеза. Противопоказаниями служат воспалительные заболевания в организме и глазу, опухоли.

Разработан специальный инструмент - атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка, позволяющий минимизировать хирургическую травму и повысить точность проведения манипуляции.

Определены эффективные дозы препаратов в минимальном объеме при выполнении интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. Разработана для клинической практики эффективная доза ингибиторов ангиогенеза в объеме 0,012 мл, не нарушающая гидро- и гемодинамику глаз недоношенного ребенка.

Обоснована одновременная интравитреальная инъекция в оба глаза при двусторонней ретинопатии недоношенных.

Установлено наиболее щадящее анестезиологическое сопровождение с помощью севофлурана.

Рекомендован офтальмологический контроль на операционном столе перфузии центральных сосудов сетчатки, затем в течение последующих 3 месяцев осмотр глазного дна один раз в неделю и в дальнейшем 1 раз в 2 недели до завершения ангиогенеза - до 70 недель постконцептуального возраста.

Подготовлены методические рекомендации для практического здравоохранения по применению методики хирургического лечения ретинопатии недоношенных на основе ингибирования патологического ангиогенеза.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических исследований. Работа выполнена в соответствии с научно-исследовательскими программами кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации, этический комитет РНИМУ им. Пирогова одобрил 23 июня 2014 г. (приказ №136).

В ходе нерандомизированного, одноцентрового контролируемого клинического исследования применялись общеклинические, офтальмологические, лабораторные, клинические наблюдения за недоношенными детьми после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. В настоящем исследовании использовались современные методики сбора, хранения и обработки полученной информации, был обоснован подбор пациентов по критериям включения. Для статистической обработки и интерпретации данных были применены современные методики анализа.

Положения, выносимые на защиту

Ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт) являются эффективным средством лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных, позволяющие избежать тяжелые необратимые осложнения, вызванные крио- и лазерной коагуляцией аваскулярных зон сетчатки. Ингибиторы ангиогенеза, вводимые интравитреально, имеют значительные преимущества перед лазерной фотокоагуляцией сетчатки: процедура короче, метод менее травматичен, дешевле, доступнее, эффективнее. В отличие от лазеркоагуляции, интравитреальное введение может быть выполнено в глазах с ригидными зрачками и мутными оптическими средами у младенцев с тяжелым соматическим состоянием.

Ткани глаза имеют большую устойчивость к высоким дозам ингибиторов ангиогенеза.

Интравитреальное введение ингибиторов патологического ангиогенеза у детей с ретинопатией недоношенных не оказывает отрицательного влияния на функции жизненно важных органов в раннем послеоперационном периоде, несмотря на большое количество сопутствующих заболеваний у недоношенных детей. Большинство сопутствующих заболеваний не являются противопоказаниями для лечения ингибиторами ангиогенеза.

Препараты, блокирующие патологический ангиогенез при ретинопатии недоношенных, позволяют физиологично формировать сосуды сетчатки. Интравитреальное введение афлиберцепта в дозе 0,5мг/0,0125мл в сочетании с

анестезиологическим пособием (севофлуран) обеспечивает в 99,67% эффективное лечение ретинопатии недоношенных.

Созданный атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка позволяет минимизировать хирургическую травму при выполнении интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у детей с ретинопатией недоношенных.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется большим и репрезентативным объемом проанализированных данных, выборкой исследований и количеством обследованных детей с использованием современных высокоинформативных методов исследования, а также применением корректных методов статистической обработки данных. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 12 (разработчик - StatSoft.Inc). 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 лечения и после 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.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях и съездах «Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка» (XXV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии микрохирургии глаза», Оренбург, 2014), «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов СЭФР при прогрессировании заболевания после лазеркоагуляции сетчатки» (Научно-практической конференция «Детская офтальмология: итоги и перспективы» Уфа, 2016), «Использование ингибиторов СЭФР при ретинопатии недоношенных» (Научно-практическая конференция «Ретинопатия недоношенных-2016» Москва, 2016), «Новый метод лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов СЭФР» (Международная научная конференция офтальмологов «Невские горизонты-2016», Санкт-Петербург, 2016), «Причина высокой токсичности кислорода для сетчатки

недоношенных детей» (Международной Научно-практической конференции «Азаровские чтения. Нейроофтальмология. Патология сетчатки» г. Судак, 2017), «Эффективность афлиберцепта при ретинопатии недоношенных» («Научно-практическая конференция офтальмологов Южного Федерального Округа РФ, Прикаспийских стран и стран Причерноморья «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» Астрахань, 2017), «Первый опыт лечения ретинопатии недоношенных афлиберцептом в России» (Актуальные проблемы микрохирургии глаза» Узбекистан, г. Ташкент, 2018), «Опыт лечения ретинопатии недоношенных афлиберцептом в России» (Expert Panel Meeting, March 10th 2018), «Resistance of the organ of vision to bevacizumab (Avastin) at in its systematic administration in children with solid malignant tumors», Moscow 2018), «Новый вид лечения ретинопатии недоношенных детей в сравнении с традиционными методами лечения. Преимущества и недостатки» («Школа детского офтальмолога под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», Москва, 2019). Апробация работы прошла на совместном заседании сотрудников кафедры офтальмологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (апрель 2022г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, из них 15 работ в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации материалов докторских диссертаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты диссертации соответствуют формуле и области исследований специальности 3.1.5. - Офтальмология, пунктам №5 и №7.

Личный вклад автора в проведенные исследования

Выбор направления исследования принадлежит автору. Автор планировал дизайн исследований, провел сбор исходных данных, оперировал всех пациентов, проводил в последующем осмотр и анализ, обобщение полученных результатов. Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, выполнения операций до обсуждения результатов, докладов, научных публикаций и их внедрения в практику. Обработка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов, написание и оформление диссертации выполнены лично автором.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 216 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных данных (5 глав), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 313 источников, в том числе 105 отечественных и 208 иностранных. Иллюстративный материал представлен 66 рисунками и 26 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика исследований

Настоящая работа выполнена на клинической базе кафедры офтальмологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор, д.м.н., академик РАН С.А. Лукьянов) в «Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы» (директор, д.м.н. А.И. Крапивкин) с 2011 по 2021 годы.

От родителей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, они информированы о болезни и вариантах лечения. Родителям предложена лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки согласно приказу Минздрава России от 25.10.2012 N 442н, в случае их отказа от лазерного лечения было проведено интравитреальное введение ингибиторов СЭФР.

Всего обследовано 1419 глаз у 735 детей. Из этого количества пациентов изучена устойчивость тканей глаз у 25 онкобольных (50 глаз) к большим дозам бевацизумаба. У 44 детей (82 глаза) было отмечено влияние вида наркоза, дозы и объема интравитреально введенного афлиберцепта на изменение ВГД и перфузию в центральных сосудах сетчатки. Исследована реакция организма на интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза у 47 недоношенных детей с РН (94 глаза). Из общего количество исследованных 1419 глаз у 735 детей проведен анализ эффективности лечения ингибиторами ангиогенеза (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт) в 1050 глазах с ретинопатией недоношенных задней агрессивной (ЗАРН) формой у 539 детей. Кроме того у 80 детей (143 глаза) (группа сравнения) изучена эффективность лазерного лечения. На лечение отбирались недоношенные дети с задней агрессивной РН, активной фазой, до развития пролиферативных изменений, с агрессивным течением, и в тех случаях, когда лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки была безуспешной. Состояние организма и глаза соответствовали ретинопатии недоношенных с неблагоприятным течением, требующие срочного хирургического лечения согласно ангиологической классификации, предложенной специалистами Калужского филиала МНТК им. С.Н. Федорова.

На основании разработанного дизайна были проведены следующие этапы исследования (Рисунок 1).

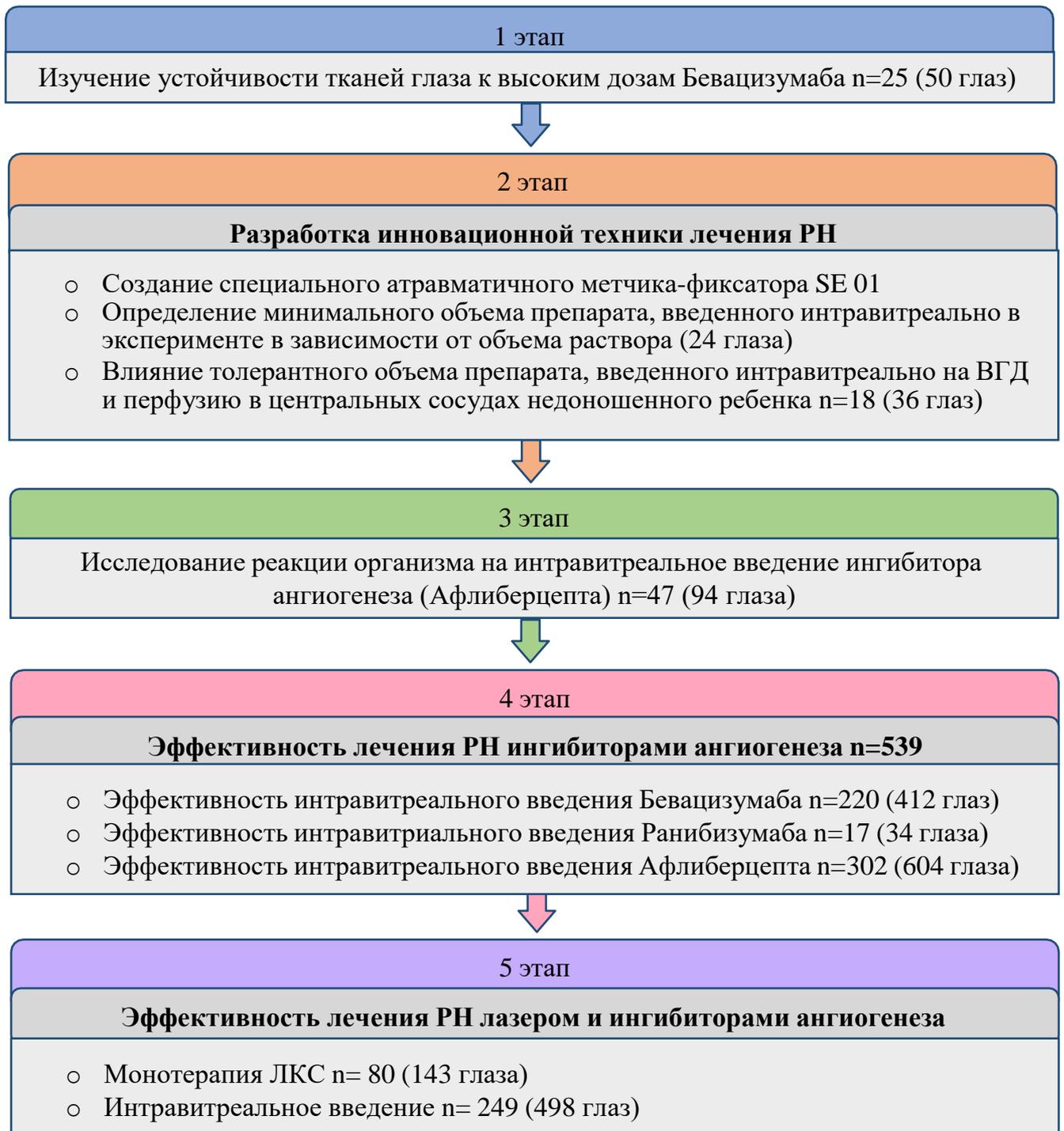


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

На первом этапе, в первой группе пациентов изучена устойчивость тканей глаза к высоким дозам бевацизумаба, введенного внутривенно в дозах в 1500 раз превышающие дозы для интравитреального введения этого препарата. Реакция глаза и организма на введение бевацизумаба (случайная выборка) тщательно изучена у 25 онкобольных детей (50 глаз). Группа пациентов составила 7 детей женского пола и 18 детей мужского пола. Средний возраст пациентов на момент лечения составил $9,22 \pm 3,9$ (от 3 до 17 лет) лет, рост пациентов составлял $135,5 \pm 26,91$ см (от 92 до 178

см), вес - $57,42 \pm 15,56$ кг. Основные группы пациентов составляли: дети с опухолью головного мозга - 12% (3 пациента), с опухолями костей и суставов - 28% (7 пациентов), с рабдомиосаркомами - 32% (8 пациентов), с опухолями других локализаций - 28% (7 пациентов). Лечение бевацизумабом проводилось в составе полихимиотерапии у большинства пациентов (22 ребенка, 88%), в качестве монотерапии - у 3 пациентов (12%). Глаза были у всех интактными.

На втором этапе разрабатывались методы интравитреального введения препаратов.

Создан специальный инструмент - атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка позволяющий повысить безопасность выполнения интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных.

Для обоснования объема раствора вводимого интравитреально проведены экспериментальные исследования на 24 трупных глазах детей, 7-10 лет, со сроком наступления смерти от 6 часов до 2 суток. Моделирование дозированного повышения ВГД достигалось путем интравитреального введения определенного количества физиологического раствора с помощью инсулинового шприца. Далее производилась тонометрия по Маклакову. Физиологический раствор вводили в стекловидное тело в постепенно возрастающих объемах до достижения тонометрических показателей, соответствующих ВГД в 50 мм рт.ст.

Разработаны и определены оптимальный объем и доза вводимого препарата (0,5 мг/0,0125 мл афлиберцепта). У 18 пациентов (36 глаз), с диагнозом ретинопатия недоношенных «плюс болезнь» и «задней агрессивной» формы изучено влияние объема препарата, введенного интравитреального, на ВГД и перфузию в центральных сосудах сетчатки недоношенного ребенка, постконцептуальный возраст, которых составлял от 32 недель до 55 недель ($\pm 11,5$). 4 детям (22,22%) из 18 была предварительно проведена двукратно лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки. Все дети находились в соматически отягощенном состоянии.

На третьем этапе, изучена реакция организма на интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных в раннем послеоперационном периоде у 47 недоношенных детей (94 глаза), которым вводили интравитреально афлиберцепт в дозе 0,5 мг/0,0125 мл при активной фазе ЗАРН. Контроль реакции организма проводили в первые три дня после инъекции, когда концентрация афлиберцепта максимальна в глазу и организме. Группу составили 31 ребенок (65,2%) мужского пола и 16 детей (34,8%) женского пола (Таблица 1).

Изучено влияние вида наркоза, наиболее приемлемого в нашей клинике у глубоко недоношенных детей, на степень повышения ВГД после интравитреального введения афлиберцепта в дозе 0,5 мг и объеме 0,0125 мл у 26 пациентов с РН в 46 глазах. Внутривенный наркоз с использованием пропофола получили 10 пациентов, ингаляционный масочный наркоз севофлурана – 16 человек.

На четвертом этапе изучалась эффективность лечения ЗАРН с использованием бевацизумаба (доза и объем инъекции равны 0,3125 мг/0,0125 мл) на 412 глазах (220 пациентов). Дети в 75,33% случаев имели сопутствующие заболевания (максимальное число сопутствующей патологии составило 15 нозологических

единиц среди лиц мужского пола и 8 нозологических единиц среди лиц женского пола). В 15% случаев дети были ранее прооперированы по заболеваниям связанными с общесоматическими проблемами. Таким образом, дети были с отягощенным общесоматическим статусом, которые сами создавали предрасположенность и риск развития РН.

Таблица 1 – Сопутствующие заболевания у детей с ретинопатией недоношенных.

Пораженные системы	Клинический диагноз	Пациенты, кол-во	%
Центральная нервная система	Внутрижелудочковое кровоизлияние. Гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы. Церебральная ишемия. Порок развития головного мозга.	26	86,67
Дыхательная	Бронхолегочная дисплазия. Респираторный дистресс синдром. Врожденная пневмония.	20	66,67
Кровотворная	Анемия недоношенных. Коагулопатия.	11	36,37
Сердечно-сосудистая	Открытый артериальный проток. Малая аномалия развития сердца. Вторичная кардиопатия.	10	33,33
Другие пораженные системы	Гемангиома. Синдром Дауна. Некротизирующий энтероколит. Инфекция мочевыводящих путей, кандидоз, бактериурия. Мочекислая нефропатия. Дакриостеноз новорожденных.	16	53,33

В рамках четвертого этапа изучена эффективность интравитреального введения ингибитора СЭФР ранибизумаба у 8 недоношенных детей женского пола (47,06%) и 9 детей мужского пола (52,94%). В этой группе детей было отмечено большое количество тяжелой сопутствующей патологии: некротизирующий энтероколит выявлен в 33%, бронхолегочная дисплазия - в 89%, открытый артериальный проток - в 67% случаев. Все недоношенные дети в этой группе нуждались в переливании крови (100%) и кислородной поддержке (100%). У 5 пациентов (29,41%) была проведена интравитреальная инъекция ингибиторов СЭФР в связи с прогрессированием заболевания на фоне ранее проведенной транспупиллярной лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки обоих глаз (комбинированная терапия). В 70,59% случаях (12 детей, 24 глаза) интравитреальное введение ранибизумаба было самостоятельным методом лечения в виде монотерапии. Ранибизумаб вводили в операционной интравитреально в дозе 0,125 мг/0,0125 мл.

Завершающее исследование четвертого этапа посвящено изучению эффективности применения афлиберцепта в дозе 0,5 мг/0,0125 мл при ретинопатии недоношенных. Анализ подвергнуты результаты лечения 604 глаз детей с

ретинопатией недоношенных (302 пациента). В группе преобладали дети мужского пола - 55,96% (169 мальчиков) и 44,04% детей женского пола (133 девочек). Дети в 73,3% случаев были кислородозависимыми и имели много сопутствующих изменений в организме (максимальное число сопутствующей патологии у одного пациента составило 15 среди лиц мужского пола и 8 среди лиц женского пола). В 14,29% случаев дети были ранее прооперированы по общесоматическим проблемам. Ретинопатия недоношенных с локализацией в 1 зоне отмечена в 63% (206 глаз), и в 24% - захватывала вторую зону.

На пятом этапе, в контрольной группе наблюдения проведено лечение детям с задней агрессивной формой ретинопатии недоношенных с использованием лазеркоагуляции. Лазеркоагуляция сетчатки проведена на 143 глазах. Процесс локализовался в 58,0% в I зоне глазного дна (83 глаза), в 42,0% случаев с захватом II зоны (60 глаз). Гестационный возраст детей составил - от 25 до 34 нед. ($28,4 \pm 0,33$ нед.), на момент операции - от 34 до 45 недель. ($37,6 \pm 0,34$ нед.). Вес при рождении - от 590 до 1600г ($1107 \pm 42,6$ г), на момент операции от 1090 до 2190 г ($1706 \pm 59,9$ г). Повторно операция проведена – 7 детям (12 глаз). Показанием к лазерной коагуляции сетчатки при задней агрессивной форме РН служило появление признаков ограничительных элементов в виде экссудативного вала с участками пролиферации на границе с аваскулярной зоной. Проводилась коагуляция на сроке $35,11 \pm 1,48$ нед. среди детей с задней агрессивной РН. В тяжелых случаях наносились коагуляты кпереди от границы между аваскулярной и васкуляризированной сетчаткой в 1-2 ряда.

Проведено сравнительное исследования эффективности монотерапии лазером в 143 глазах (89 пациентов) и интравитреальное введение афлиберцепта в 498 глазах у 249 недоношенных детей. Изучены положительные результаты лечения и осложнения.

Общие клинические и биохимические методы исследования

Клинические и биохимические лабораторные исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы».

Комплекс лабораторных методов обследования включал в себя:

1. Анализ крови на гематологическом анализаторе Pentra XL 80, Horiba ABX (Франция).
2. Анализ мочи на анализаторе мочи CL-50 Plus (США). Проводили также пробу Зимницкого для определения плотности мочи и концентрационной функции почек.
3. Биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), выполнялся с помощью многофункционального автоматического биохимического анализатора Dimension RxL MAX (Siemens).

4. Электролитный состав крови (калия, натрия) исследовался на анализаторе электролитов EasyLyte Plus (Na/K/Cl) со стартовым комплектом (Medica Corp., США).

Кроме лабораторных методов обследования, детям проводили параклинические исследования: 1) измерение уровня артериального давления (определяли уровни систолического и диастолического артериального давления). Использовали соответствующие возрасту манжеты 2) определение частоты сердечных сокращений и частоты дыхания.

Всех пациентов осматривали специалисты: неонатолог, офтальмолог.

Методы офтальмологического обследования

Офтальмологическое обследование заднего отрезка глаза недоношенных детей проводили под ингаляционно-масочным наркозом с севофлураном и контролем анестезиолога-реаниматолога.

Офтальмологическое обследование включало: визометрию, рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, осмотр на ретинальной камере, оптическую когерентную томографию, ультразвуковое исследование глаз.

Остроту зрения (визометрия) определяли у детей раннего возраста – методом предпочтительного взора (Катаргина Л.А., Коголева И.Р., 2001; Катаргина Л.А., Коголева И.Р., Шамшинова А.М., 2005; Катаргина Л.А., Коголева И.Р., Шамшинова А.М., 2008), а у детей старшего возраста (с 3 лет) по таблицам Орловой Е.М., Сивцева Д.А. и кольцам Ландольта, а также с помощью проектора знаков ТСП-1000 производства компании «Tomeu» (Япония) и набора пробных линз с принадлежностями SNC 24 (Япония).

Проводили также определение фиксации взора, объема движений глазных яблок, измерения угла косоглазия по методу Гиршберга.

Авторефрактометрию в естественных условиях и при циклоплегии проводили при помощи ручного бинокулярного педиатрического авторефрактометра «S08» производства компании «Plusoptix» (Германия) и стационарного авторефрактометра URK-700 производства компании «Unicos» (Южная Корея).

Использовали скиаскопические линейки ЛС-02 (Россия).

Тонометрическое исследование проводилось с помощью прибора «Icare PRO» (Финляндия), тонометра Маклакова с грузом 10 г. по общепринятой методике и по бесконтактной методике у детей старшего возраста на автоматическом бесконтактном тонометре HNT-7000 производства компании Huvitz (Южная Корея).

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и его придаточного аппарата осуществляли с помощью щелевой лампы SL 1800 производства компании «Nidek» (Япония).

Обследование детей на щелевой лампе старшего возраста включало динамическую офтальмоскопию с применением бесконтактной линзы 78 диоптрий (Volk V78C, США). При необходимости после местной эпibuльбарной анестезии применялись векорасширитель и склеральный депрессор.

Непрямая бинокулярная офтальмоскопия выполнялась с помощью налобного офтальмоскопа Heine OMEGA 500 (Германия), бесконтактной линзы 20 диоптрий Heine AR20 (Германия), бесконтактной линзы 30 диоптрий Heine AR30, и контактной

линзы с углом обзора 130 градусов VQPED VolkQuad Pediatric (США) в условиях миопии после двукратных инстилляций миопиатиков в течении получаса. Офтальмоскопия глазного дна детей раннего возраста проводилась в лежащем положении под наркозом в условиях операционной, перед инъекцией ингибитора СЭФР.

Перфузию центральной артерии сетчатки контролировали с помощью непрямого бинокулярного офтальмоскопа Heine OMEGA 500 (Heine Optotechnik, Herrsching, Германия) и проводили фотодокументацию.

Всем пациентам, проводилось исследование сетчатки с использованием непрямого бинокулярной офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии на ретиальной педиатрической системе «RetCam-shuttle». В ходе исследования осуществлялась фоторегистрация.

Фоторегистрация глазного дна осуществлялась на цифровой педиатрической ретиальной камере Retcam Shuttle (Clarity MSI, USA).

Ультразвуковое одномерное сканирование (А-сканирование), с оценкой изменения осевой длины глаз, параметров передней камеры, толщину хрусталика и размеры стекловидного тела проводили на установке A-Scan Plus (Accutome by Keeler, США).

Ультразвуковое В-сканирование проводили с оценкой экзогенных внутриглазных структур, с использованием датчика высокого разрешения – 0,015 мм и технологии «Smooth Zoom», обеспечивающей полное двукратное масштабирование изображения без искажений в режиме реального времени, исследование проводили на установке B-Scan Plus (Accutome by Keeler, США).

Методика лечения детей с РН ингибиторами патологического ангиогенеза

Критериями отбора для лечения были недоношенные дети с активной фазой задней агрессивной формой РН с локализацией в 1 зоне, дети с прогрессированием РН, а также при отсутствии стабилизации заболевания после проведенной лазерной коагуляции аваскулярной зоны сетчатки.

Критериями исключения служили: отказ от интравитреальной инъекции одного из родителей, офтальмологические инфекционные процессы, любая глазная или системная патология, затрудняющая интерпретацию результатов исследования.

Критериями эффективности лечения являлись: 1) физиологический ангиогенез аваскулярной зоны сетчатки 2) частичное или полное нивелирование патологического ангиогенеза, эксудаций, пролифераций, эпиретинальных мембран, геморрагий.

Контролировалось общее состояние ребенка, сон, аппетит, температура тела, изменения частоты сердечных сокращений, дыхательных движений, артериального давления, анализов крови, мочи и электролитов крови. Все дети были под постоянным наблюдением неонатологов, реаниматологов и офтальмологов. До и после операции дети находились в специализированном неонатологическом отделении с койками реанимации для отслеживания возможных побочных эффектов лечения. Курс лечения, состоял из 1-2 инъекций, при одновременном интравитреальном ведении в оба глаза.

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

Оперативное лечение проводилось в операционном блоке со специализированным оборудованием для проведения анестезиологического пособия детям с низкой и экстремально низкой массой тела. Пациенты постоянно обследовались в отделении реанимации и неонатологии для контроля возможных побочных эффектов лечения.

Предоперационная подготовка пациентов включала щадящее анестезиологическое пособие севофлураном.

Перед инъекцией кожа была обработана антисептическим раствором (раствор Октенисепт) с последующими инстилляциями антибиотика эпibuльбарно.

Интравитреальные инъекции ингибитора ангиогенеза выполнялись в условиях операционной с использованием иглы 30G с применением аппаратно-масочной анестезии. Инъекцию выполняли в течение I фазы анестезии длительностью 2 минуты (севофлуран в дозировке до 5% объемных единиц).

Инъекция выполнялась на расстоянии 1,5-2 мм кзади от лимба в нижнем темпоральном или носовом квадрантах. По мере осторожного продвижения иглы внутрь глаза сохраняли ее направление к центру, чтобы не повредить хрусталик и внутренние структуры.

После инъекции ингибиторов ангиогенеза контролировалась перфузия центральных сосудов сетчатки для исключения нарушения гемодинамики. За нижнее веко закладывалась антибактериальная мазь (офлоксациновая глазная форма 0,3% или тетрациклиновая глазная форма 1%), накладывалась стерильная повязка.

В дальнейшем все новорожденные дети получали инстилляцию антибиотиков (левофлоксацин 0,5%) и антисептиков (0,05% пиклоксидин) в течение 7 дней по 1-2 капли 4 раза в день эпibuльбарно в оба глаза. Антибиотики в виде мази (офлоксациновая глазная форма 0,3% или тетрациклиновая глазная форма 1%) закладывали за нижнее веко 2 раза в день в течение следующих 5 дней после интравитреальной инъекции.

После операции, до стабилизации заболевания, пациенты осматривались от 3 до 10 раз (в среднем $3,9 \pm 1,0$) в зависимости от динамики процесса. В первые 3 месяца осмотры глазного дна проводили 1 раз в неделю, т.к. в 7,95% в эти сроки возникали рецидивы процесса, повторные инъекции в 99,67% были успешными. В дальнейшем осмотры проводили индивидуально каждые 2 недели до завершения ангиогенеза (до 70 недель постконцептуального возраста).

Лечение РН лазером

Исследование проведено у 80 детей (143 глаза) с ретинопатией недоношенных.

Критерием отбора для сравнения эффективности методов лечения были пациенты с задней агрессивной формой РН с локализацией в 1 и 2 зоне, аналогично основной группе, получавшей лечение ингибиторами ангиогенеза. Показанием к применению методики лазеркоагуляции служила активная фаза заболевания,

описанная согласно методическим рекомендациям, сотрудниками кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Показанием к повторной коагуляции сетчатки служило прогрессирование заболевания в виде нарастания экссудативного и пролиферативного компонента, при наличии аваскулярных зон сетчатки. Повторную лазеркоагуляцию аваскулярных зон проводили не ранее чем через 2 недели.

Критериями исключения служили: тяжелое соматическое состояние ребенка, которое может вызвать угрозу жизни пациента при проведении оперативного вмешательства (тяжелые дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность, приступы апноэ, течение острой респираторной вирусной инфекции, тяжелые формы анемии, тяжелое поражение центральной нервной системы ребенка с развитием корковой слепоты, отслойка сетчатки, воспалительные заболевания придаточного аппарата глаза.

Медикаментозная подготовка. Перед операцией проводили форсированные инстилляциии ангиопротекторов (метилэтилпиридинол) каждые 2 часа по 1 капле в каждый глаз, антибиотик для эпibuльбарных инстилляций (хлорамфеникол 0,25%) каждые 4 часа в оба глаза по 1 капле. Для стабильного мидриаза при проведении лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки за 30 минут до оперативного лечения двукратно по 1 капле закапывали в каждый глаз атропина сульфат 0,1%.

Во время манипуляции при подсыхании прекоorneальной пленки для лучшей визуализации глазного дна, проводили периодическую инстилляцию водным раствором хлорида натрия с массовой долей 0,9% физиологического раствора.

Для проведения коагуляции аваскулярных зон сетчатки нами использовался диодный лазерный офтальмокоагулятор ЛАХТА-МИЛОН (г. Санкт-Петербург, Россия), длина волны 810 нм и диаметром пятна от 720 до 950 мкм, с адаптером для налобного бинокулярного офтальмоскопа. Применялся лазер с длиной волны 810 нм в связи с тем, что энергия лазерного луча поглощается в основном в зоне пигментного эпителия сетчатки и меланином хориоидеи при хорошей сохранности других структур, через которые проходит луч. Излучение диодного лазера плохо поглощается гемоглобином крови, что становится актуальным при ошибочной коагуляции ретинальных сосудов.

При коагуляции время экспозиции было 0,1-0,3 с. Мощность излучения – при массе тела более 1500 г на момент операции составляла 1,0 - 1,2 Вт. При массе тела до 1500 г на момент операции мощность снижали на 0,1-0,2 Вт. При транспупиллярной коагуляции мощность лазерного излучения была выше, чем при транссклеральной и составляла 1,0-1,2 Вт, при отеке сетчатки – 1,1-1,3 Вт.

Число коагулятов зависело от протяженности периферического вала, ширины аваскулярной зоны, формы течения РН. Наиболее оптимальным способом лечения ЗАРН является применение методики сливной одномоментной коагуляции с числом коагулятов в среднем $1871,49 \pm 475,1$.

В послеоперационном периоде проводили антибактериальную терапию в течение 3-х дней (хлорамфеникол 0,25%) для профилактики инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснование безопасности интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза детям с ретинопатией недоношенных

На первом этапе исследований (2010-2011 г.), в связи с отсутствием в мире достаточных знаний и опыта по лечению РН ингибиторами ангиогенеза, нами была изучена устойчивость тканей глаза к ингибитору СЭФР - бевацизумабу у 25 детей (50 глаз) с онкологическими заболеваниями. В онкологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы» с 2009 года проводится лечение злокачественных опухолей у детей с использованием внутривенных инъекций ингибитора СЭФР бевацизумаба в дозе в 1500 раз больше дозы вводимой интравитреально.

Критериями включения в наблюдаемую группу детей явились пациенты со злокачественными солидными опухолями, нуждающиеся во введении ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаба). Критерии исключения: инфекционные заболевания глаз, повреждения глазного яблока опухолью, метастазы в глаз, пациенты, которым не прописывали бевацизумаб в составе полихимиотерапии.

Лечение бевацизумабом проводилось в составе полихимиотерапии у большинства пациентов – 22 ребенка (88%), в качестве монотерапии у 3 детей (12%). Он был использован в составе противорецидивной и паллиативной терапии.

Его вводили внутривенно из расчета 5-15 мг/кг. На момент лечения вес пациентов составил $57,42 \pm 15,56$ кг (от 12,9 до 65 кг), рост пациентов составил $135,5 \pm 26,91$ см (от 92 до 178 см). Вес пациентов – $57,42 \pm 15,56$ кг (от 12,9 до 65 кг). Температура тела пациентов была равна в среднем $36,58 \pm 0,15^\circ\text{C}$ (от $36,2$ до $36,8^\circ\text{C}$), частота сердечных сокращений – $93,88 \pm 17,46$ ударов в минуту (от 73 до 138 ударов в минуту). Во время лечения средняя частота дыхательных движений составляла $21,48 \pm 2,96$ в минуту (от 17 до 28 дыхательных движений).

Придаточный аппарат и передний отрезок глаз детей до введения бевацизумаба были без патологии. Острота зрения составляла от неуверенной светопроекции до 1,0 и в среднем определялась как $0,71 \pm 0,20$.

У большинства детей (60%) до лечения была отмечена слабая степень гиперметропии до 1,5 диоптрий, в четверти случаев (24%) диагностировалась миопия слабой степени до 3,0 диоптрий, в 16% случаев дети были с эметропической рефракцией.

Косоглазие содружественное, альтернирующее, неаккомодационное, расходящееся выявлено в 12% случаев. У одного ребенка был мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм. Внутриглазное давление, в среднем, составляло $13,8 \pm 0,9$ мм рт.ст.

При осмотре глазного дна у 3 пациентов (12 %) отмечалось сужение артерии. У одного пациента с эмбриональной рабдомиосаркомой основания черепа с распространением в правую половину средней черепной ямки, была нисходящая частичная атрофия зрительного нерва, подтвержденная по данным ЭФИ глаз. У

одного пациента с эмбриональной опухолью ETMR правого большого полушария головного мозга с проращением в правый боковой желудочек была отмечена ступенчатость границ зрительного нерва и полнокровие центральной артерии и вены сетчатки.

После системного введения ингибитора СЭФР глаза у всех пациентов были спокойными. У одного ребенка отмечался птоз 1 степени, прошедший самостоятельно через 2 часа после окончания внутривенной инфузии. У одного пациента появился мелкоаппашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Также у одного пациента на второй день после введения ингибитора СЭФР отмечалась отечность конъюнктивы и развитие бактериального конъюнктивита обоих глаз. Роговица и передний отрезок глаз были интактными. У одного ребенка после системного введения ингибитора ангиогенеза была выявлена анизокория: диаметр правого зрачка составлял 5мм, а левый был равен 3мм, однако анизокория нивелировалась в течение 3 суток без лечения. Острота зрения после курса лечения составила от неуверенной светопроекции до 1,0 и, в среднем, определялась как $0,68 \pm 0,20$. Статистически значимой разницы с данными остроты зрения до лечения отмечено не было ($P > 0,3$). Оптические среды глазного яблока были прозрачными. При офтальмоскопии на фоне проводимого системного введения ингибитора СЭФР у 4 пациентов (16%) отмечались умеренно суженные артерии на глазном дне. До лечения умеренно суженные артерии глазного дна отмечались у 3 пациентов (12% случаев). Внутриглазное давление изменилось незначительно и составляло, в среднем, $13,6 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p > 0,5$).

Общие осложнения и реакция организма: у 7 пациентов (28%) после проведения лечения отмечалась гематологическая токсичность от 2 до 4 степени. Жалобы на тошноту, рвоту 1-3 степеней и диарею были у 4 пациентов (16%). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 5 пациентов (20%). Отмечен также геморрагический синдром в 8% случаев (у 2 пациентов), гепатотоксичность в 8%, токсическая нефропатия в 4%, тромбоцитопения в 4% случаев. Применение бевацизумаба сопровождалось выраженной реакцией всего организма. Основными общими проявлениями после проведения лечения являлись: желудочно-кишечная токсичность, гематологическая токсичность, геморрагический синдром, фебрильная нейтропения, гепатотоксичность, нефротоксичность.

Таким образом, внутривенные инъекции ингибитора СЭФР бевацизумаба сопровождалась довольно выраженной реакцией всего организма (99,9%), в сравнении с реакцией глаза (0,1%). Отмечена большая устойчивость тканей глаза к большим дозам плазменной концентрации бевацизумаба, более чем в 1500 раз превосходящих дозу для интравитреального введения (0,3125 мг в глаз против 250-750мг, вводимых внутривенно у детей со злокачественными солидными опухолями). Высокая устойчивость тканей глаза к бевацизумабу открывает возможности использования его для блокады патологической неоваскуляризации у детей с ретинопатией недоношенных. Эти исследования позволили нам перейти к интравитреальному введению бевацизумаба у детей с ретинопатией недоношенных.

Разработка инновационной техники лечения ретинопатии недоношенных

На втором этапе исследования разрабатывались методы интравитреального введения препаратов.

Для упрощения проведения интравитреального введения препаратов в глаз недоношенного ребенка, размеры которого в два раза меньше размеров глазного яблока взрослого человека, создан специальный атравматичный метчик-фиксатор SE01 позволяющий фиксировать и проводить в размеченной области в 1,5-2 мм от лимба интравитреальную инъекцию. Устройство позволяет фиксировать глазное яблоко, проводить маркировку места введения по планке с миллиметровым делением. Угол между планкой метчика и ручкой в 90 градусов, обеспечивает безопасный интравитреальный путь вхождения иглы, минимизируя риски повреждения структур глаза недоношенного ребенка.

Созданный атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка позволил повысить безопасность выполнения интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных.

В ходе экспериментальных исследований нами установлена следующая зависимость ВГД, измеренного по Маклакову, от объема жидкости, введенной интравитреально. При введении в стекловидное тело от 0,01 до 0,03 мл физиологического раствора ВГД поднимается до 16-20 мм рт.ст., при введении 0,10-0,13 мл ВГД повышается с 22 мм рт.ст. до 28 мм рт.ст.. Интравитреальное введение 0,15-0,18 мл физиологического раствора повышает ВГД до 31-42 мм рт.ст, а при инъекции 0,2-0,3 мл ВГД поднялось до 42-50 мм рт.ст.

Таким образом, в результате экспериментальных исследований на естественной биологической модели глаза установлена почти линейная зависимость уровня внутриглазного давления от объема жидкости, введенной интравитреально. Интравитреальное введение 0,01-0,03 мл физиологического раствора вызывает минимально повышение ВГД до $17,06 \pm 0,38$ мм рт.ст., что мы учитывали в дальнейших исследованиях.

Повышение внутриглазного давления при интравитреальном введении препаратов ингибиторов СЭФР является наиболее частым осложнением. Исследований ВГД у недоношенных детей мало, они раздроблены и противоречивы. В связи с чем, нами было проведено изучение влияния объема препарата, введенного интравитреально на внутриглазное давление и перфузию в центральных сосудах сетчатки недоношенного ребенка.

Наблюдения зарубежных авторов (Abdelrahman G. S., Salman Aza M., 2015) по лечению РН показали, что интравитреальное введение ингибиторов СЭФР по стандартной методике, с дозой 0,625мг/0,025мл препарата бевацизумаб, 0,25мг/0,05мл ранибизумаб и афлиберцепт по 1мг/0,025мл, приводили нередко к задержке физиологического ангиогенеза аваскулярной зоны сетчатки и повышению ВГД. При более детальном исследовании, нами оценено это как результат воздействия большой дозы вводимого ингибитора СЭФР. Кроме того, в литературе имеются сообщения о проявлении гипертензии глаза после интравитреального введения препарата, нарушении перфузии в центральной артерии глаза, что

вынуждало авторов проводить по срочным показаниям парацентез глаза (Abdelrahman G. S., Salman Aza M., 2015). Исходя из этого, нами предложена методика, позволяющая избегать подобных осложнений через уменьшение дозы и объема, вводимого афлиберцепта до 0,5 мг/0,0125мл монокулярно. В последние годы большинство зарубежных исследователей перешли к использованию малых доз и объема ингибиторов, разработанных и предложенных нами.

В рамках второго этапа работы с целью изучения влияния объема препарата, введенного интравитреально, на эхобиометрические параметры глаза недоношенного ребенка было проведено исследование 36 глаз (18 пациентов) с активной фазой ЗАРН.

Критерием включения были дети с активной фазой ЗАРН обоих глаз, без выраженных явлений пролиферации и тракции, которым требовалось срочное оперативное лечение. Критерием исключения было наличие рубцовой фазы ретинопатии недоношенных.

Постконцептуальный возраст детей составил от 32 до 55 недель ($\pm 11,5$).

Афлиберцепт вводили в оба глаза недоношенным детям с ретинопатией недоношенных в дозе 0,5мг / в объеме равном 0,0125 мл.

Среднее исходное ВГД составляло $11,22 \pm 3,3$ мм рт.ст. (95% ДИ 9,5-12,9) и после введения афлиберцепта оно повысилось до $19,96 \pm 5,1$ мм рт.ст. (95% ДИ 17,3-22,6). Сразу после интравитреального введения афлиберцепта ВГД повысилось в пределах ошибки метода на 11 глазах (30,55%), на 11 глазах оно не превысило 10 мм рт. ст. (30,55%), а на 14 глазах оно увеличилось более чем на 10 мм рт.ст. (38,88%). Обращает на себя внимание быстрое снижение ВГД, практически в течении часа. Оно не вызывало критического состояния ребенка или изменения анатомии и функции глаза. Ни в одном случае не было увеличения экскавации зрительного нерва или затрудненной перфузии в центральной артерии сетчатки.

Для изучения роли фиброзной капсулы глаза в динамике ВГД после интравитреального введения афлиберцепта исследовали ультразвуком изменение переднезаднего размера глаз (ПЗР) до и после инъекций. Средний исходный ПЗР глаза бы равен $16,46 \pm 0,54$ мм. После интравитреального введения афлиберцепта он увеличился незначительно на 10 глазах (62,5%), а на 6 глазах уменьшился (37,5%) и составил в среднем $16,64 \pm 0,63$ мм ($p = 0.1$). ПЗР менялся в небольшом диапазоне от уменьшения на $0,06 \pm 1,0$ мм. до увеличения на $0,11 \pm 0,8$ мм.

Исследована также динамика глубины передней камеры, которая могла бы компенсировать увеличение объема стекловидного тела после интравитреального введения афлиберцепта. В среднем она уменьшилась с $2,13 \pm 0,54$ до $2,07 \pm 0,39$ мм, что было статистически не значимо ($p=0,73$). Передняя камера стала мельче в 56,25% случаев, осталась без перемен или стала глубже не более чем на 0,1-0,4 мм в 43,75% случаев.

Таким образом, изменение глубины передней камеры в качестве компенсаторного механизма изменения ВГД после интравитреального введения дополнительного объема препарата в стекловидное тело нельзя исключить.

Мы также исследовали участие хрусталика в процессах изменения ВГД после интравитреального введения афлиберцепта. В среднем размеры хрусталика

изменились незначительно с $4,06 \pm 0,7$ до $4,11 \pm 0,85$ мм. Данные изменения были статистически не значимы ($p=0,86$). Хрусталик незначительно увеличился на 10 глазах и уменьшился на 6 глазах.

Проведенными исследованиями нам не удалось выявить роль хрусталика в динамике ВГД после интравитреального введения дополнительного объема лекарств в стекловидное тело. Полагаем, что скорее всего, эта роль незначительная.

Нами прослежена также роль стекловидного тела в изменении ВГД после интравитреального введения афлиберцепта. Переднезадний размер стекловидного тела увеличился на 10 из 14 глаз и уменьшился на 4 глазах. Однако эти исследования, на наш взгляд, были недостаточно информативны, обусловлены сложностью исследования объема стекловидного тела у исследуемой группы детей.

Внутриглазное давление в глазу недоношенного ребенка после интравитреального введения афлиберцепта в дозе 0,5 мг и объеме 0,0125 мл повышается незначительно. Мы ожидали большего повышения ВГД после введения дополнительного объема лекарств в стекловидное тело в связи с тем, что глаз недоношенного ребенка намного меньше взрослого человека. Объем препарата (0,0125 мл), водимый в глаз недоношенного ребенка и предложенный нами, позволяет избежать нарушений гидродинамики глаза.

На данном этапе также изучено влияние вида наркоза, наиболее приемлемого в нашей клинике у 26 глубоко недоношенных детей (46 глаз) с ЗАРН, на степень повышения ВГД после интравитреального введения афлиберцепта в дозе 0,5 мг и объеме 0,0125 мл. Внутриглазное давление получили 10 пациентов, ингаляционный масочный наркоз севофлурана – 16 человек. Проведенные исследования показали, что внутриглазное давление после интравитреального введения дополнительного объема ингибитора ангиогенеза сильнее повышалось после использования пропофола (внутриглазное введение), чем после севофлурана (масочный ингаляционный наркоз). Так среднее повышение ВГД в группе с пропофолом составило $11,5 \pm 3,3$ мм рт. ст., в то время как в группе с севофлураном оно повысилось всего на $5,1 \pm 3,8$ мм рт.ст. Данные различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Таким образом, интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза недоношенным детям лучше проводить под наркозом с севофлураном.

Влияние ингибиторов ангиогенеза на организм недоношенных детей при интравитреальном введении

Исследования, описанные выше, позволили нам перейти к интравитреальному введению ингибиторов ангиогенеза у детей с ретинопатией недоношенных (3 этап исследований). Однако остался не решенным очень важный вопрос - не вредит ли интравитреальное введение этих препаратов ангиогенезу других органов недоношенного ребенка. При этом необходимо было учитывать, что у этих детей имеется большое количество сопутствующих заболеваний, которые сами могут служить противопоказанием для лечения. Кроме того, есть мнение, что введение блокаторов ангиогенеза (бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта) может

отрицательно влиять на развитие физиологического ангиогенеза не только в тканях глаза, но и в других жизненно важных органах - головной мозг, почки.

В связи с актуальностью данного вопроса мы провели у 47 недоношенных детей (94 глаза) исследование реакции организма на интравитреальное введение афлиберцепта в раннем послеоперационном периоде, когда концентрация ингибитора ангиогенеза в организме может быть максимальной.

Критерием включения были дети с ЗАРН с локализацией в 1 зоне в активной фазе без признаков пролиферативного процесса, как после лазерного лечения, так и в качестве монотерапии при большом количестве сопутствующих заболеваний.

Критерии исключения: ЗАРН с явлениями тракции и пролиферации.

У 26 наблюдаемых пациентов (86,67%) выявлены заболевания центральной нервной системы (внутри желудочковое кровоизлияние, гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, церебральная ишемия, порок развития головного мозга). У 20 пациентов (66,67%) - заболевания дыхательной системы (бронхолегочная дисплазия, респираторный дистресс синдром, врожденная пневмония). У 11 пациентов (36,37%) выявлена патология кроветворной системы (анемия недоношенных, коагулопатия). У 10 пациентов (33,33%) обнаружена патология сердечно-сосудистой системы (открытый артериальный проток, малая аномалия развития сердца, вторичная кардиопатия). Другие заболевания (гемангиома, синдром Дауна, некротизирующий энтероколит, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз, бактериурия, нефропатия, дакриостеноз новорожденных) отмечены у 16 пациентов (53,33%).

Таким образом, у наблюдаемых детей было много сопутствующих заболеваний, которые утяжеляли их общее состояние и могли провоцировать различные побочные реакции на введение ингибиторов ангиогенеза.

У всех наблюдаемых нами детей была диагностирована задняя агрессивная ретинопатия недоношенных обоих глаз. При осмотре глазного дна были выявлены признаки активной фазы ЗАРН (Таблица 2).

33 детям (70,21%) проведено комбинированное лечение: после прогрессирования РН на фоне проведения лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки, была проведена интравитреальная инъекция афлиберцепта. Трём пациентам (6,3%) лазеркоагуляция проведена дважды. При выявленном прогрессировании заболевания и формировании фиброзных включений была проведена интравитреальная инъекция ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста (афлиберцепт).

Таблица 2 – Частота признаков активной фазы ретинопатии недоношенных.

Аркады (%)	Шунты (%)	Вал (%)	Фиброз (%)	Экссудация (%)
20,0	63,3	33,3	53,3	66,7

33 детям (70,21%) проведено комбинированное лечение: после прогрессирования РН на фоне проведения лазеркоагуляции аваскулярных зон

сетчатки, была проведена интравитреальная инъекция афлиберцепта. Трём пациентам (6,3%) лазеркоагуляция проведена дважды. При выявленном прогрессировании заболевания и формировании фиброзных включений была проведена интравитреальная инъекция ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста (афлиберцепт).

Интравитреальная инъекция ингибиторов СЭФР, как монотерапия, была использована в 29,79% случаев (14 детей). Возраст пациентов на момент проведения интравитреальной инъекции составлял $7,68 \pm 2,2$ недель. Средний вес детей на момент проведения первой интравитреальной инъекции составил $2902,86 \pm 1455,39$ грамма (минимальный вес был 1690 грамм, максимальный вес достигал 8760 грамм). Трём пациентам интравитреальное введение ингибиторов СЭФР проводили дважды, при выявленном прогрессировании заболевания на сроке 2-3 месяца. При этом средний возраст на момент проведения второй инъекции составлял $12,67 \pm 3,05$ недель. Масса детей составляла $3717,5 \pm 159,10$ грамм.

Степень анестезиологического риска (вероятность развития каких - либо осложнений, возникающих в результате анестезиологического пособия) была умеренной – $2,76 \pm 1,33$. Использовался севофлуран до 5 объемных единиц в 100% кислороде, длительность наркоза до 10 минут на пациента.

Все пациенты находились под наблюдением неонатолога, офтальмолога до и после интравитреальной инъекции афлиберцепта. Контролировали общее состояние ребенка, сон, аппетит, температуру тела, изменения частоты сердечных сокращений, дыхательных движений, артериального давления, анализы крови и мочи, электролиты крови.

До интравитреального введения ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста были определены: средняя частота дыхательных движений в одну мин. составила $41,90 \pm 9,97$; средняя частота сердечных сокращений в одну мин. $140,97 \pm 7,47$; средняя температура тела $36,65 \pm 0,08$ градусов. На момент исследования анализы мочи и крови соответствовали нормальным возрастным показателям.

После интравитреального введения ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста афлиберцепта общее состояние ребенка практически не изменилось - аппетит и сон детей были хорошими, стул оставался без изменений. Частота дыхательных движений, сердечных сокращений, температура изменялись незначительно (Таблица 3).

Таблица 3 – Изменение показателей организма недоношенного ребенка после интравитреального введения ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста.

Сроки наблюдения	Показатели		
	Температура, °С	ЧДД в мин.	ЧСС в мин.
До операции	$36,65 \pm 0,08$	$41,90 \pm 9,97$	$140,97 \pm 7,47$
После операции	$36,65 \pm 0,08$	$44,14 \pm 5,55$	$145,86 \pm 11,88$
Значение Р	0,1	0,1	0,1

Исходные данные анализа крови были в пределах нормы (Hb - 200 г/л, эритроциты $5,2 \times 10^{12}$ г/л, лейкоциты $-3,6 \times 10^9$ г/л, эозинофилы - 2%, лимфоциты - 7%, тромбоциты 150×10^9 г/л, СОЭ - 1 мм/ч). Динамика этих показателей после операции была статистически не значимой ($p > 0,1$).

Отмечались также незначительные изменения в электролитном и биохимическом составе крови на 3 сутки. Все биохимические показатели крови до и после операции изменялись статистически значимо ($p < 0,05$), но все находились в пределах возрастной нормы: альбумин (31-44 г/л), билирубин общий (17-68 мкмоль/л), мочевины (2,5-4,5 мкмоль/л), креатинин (35-110 мкмоль/л), глюкоза (1,7-5,5 мкмоль/л), общий белок (41-65 г/л), АСТ и АЛТ (до 40 Ед/л).

Изменения анализа мочи после интравитреального введения афлиберцепта оказались статистически незначимыми ($p > 0,5$), находясь в пределах возрастной нормы. Реакция мочи только у 2 пациентов изменилась с кислой на щелочную. После интравитреального введения ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста белка в моче нами обнаружено не было.

Таким образом, интравитреальное введение ингибитора СЭФР афлиберцепта в дозе 0,5 мг/0,125 мл у детей с ретинопатией недоношенных не оказывает отрицательного влияния на функции жизненно важных органов, несмотря на имеющееся большое количество сопутствующей патологии в организме ребенка. Большинство сопутствующих заболеваний (до 15 у одного ребенка) не являются противопоказанием для интравитреального введения ингибиторов СЭФР. Опасения о нарушении ангиогенеза в организме недоношенного ребенка после введения блокаторов ангиогенеза в раннем послеоперационном периоде не подтверждаются, так как препараты действуют лишь малый период времени (от 1 до 4 недель), снижая незначительно и лишь на время концентрацию СЭФР, предоставляя возможность продолжить физиологическое формирование сосудов в аваскулярную зону сетчатки.

Эффективность лечения ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза

На рамках четвертого этапа работы изучалась эффективность лечения ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза.

Исследована эффективность бевацизумаба при лечении ЗАРН, введенного интравитреально по нашей методике при минимальной дозе и объеме препарата - 0,3125 мг/в объеме 0,0125 мл. Анализ эффективности лечения с использованием бевацизумаба проведен на 412 глазах (220 пациентов). У детей с ЗАРН (192 пациента) интравитреальная инъекция одномоментно проводилась в оба глаза, у 28 детей интравитреальную инъекцию проводили монокулярно.

Критерием включения были дети в ЗАРН с локализацией в 1 зоне в активной фазе без признаков пролиферативного процесса, при большом количестве сопутствующих заболеваний.

Критерием исключения ЗАРН являлось начало рубцовой фазы с явлениями тракции и пролиферации.

Все пациенты были обследованы до операции, на следующий день и через 2 дня после операции. Наблюдение пациентов в последующем проводилось один раз в неделю до достижения 3 месяцев жизни, далее один раз в 2 недели до васкуляризации аваскулярных зон сетчатки до 70 недель постконцептуального возраста.

До лечения сосуды сетчатки были резко извиты и расширены в 100% случаях; в 74% были обнаружены активные сосудистые аркады; в 26% - артериовенозные шунты; в 87% - вал экстраретинальной пролиферации; в 66,33% случаях отмечалось формирование фиброзного компонента в виде эпиретинальных мембран; в 83% случаев были экссудативные компоненты на границе с аваскулярной и центральной зоной. Макулярная область не дифференцировалась, находилась в стадии формирования. В большинстве случаев определялась локализация активных сосудистых процессов в первой зоне.

Стабилизация ретинопатии наблюдалась в среднем через 2-3 дня после интравитреальной инъекции бевацизумаба.

На пятый день после интравитреальной инъекции бевацизумаба наблюдались выраженные признаки регресса заболевания: сосуды сетчатки становились менее извитыми, патологическое расширение артерий и вен становилось менее выраженным, уменьшилось количество артериовенозных шунтов, экссудация и пролиферация уменьшалась по протяженности и высоте. У пациентов с фиброзным компонентом определялась стабилизация.

В течение 7 дней у 92 детей с активной фазой ретинопатии недоношенных нивелирована ригидность зрачка и отмечено начало регресса заболевания в виде стабилизации сосудистого и экссудативного компонента во всех 100% случаях.

Полная васкуляризация 3 зон сетчатки происходила к 65 неделе постконцептуального возраста.

Стабилизация сосудистой активности наблюдалась у большинства детей (95,52%) при однократном введении, но в 7 случаях (1,66%) через 1,5 месяца повысилась активность процесса и потребовалось повторное интравитреальное введение бевацизумаба. После повторного введения ингибитора СЭФР эффективность лечения составила 98,64%. В остальных (1,36%) случаях пациенты направлены на витреальную хирургию.

На этом же этапе работы была проведена оценка эффективности интравитреального введения ранибизумаба при ретинопатии недоношенных. Проанализированы результаты лечения 34 глаз (17 пациентов): 8 недоношенных детей были женского пола (47,06%), 9 детей мужского пола (52,94%).

Критерием включения были 16 детей с активной фазой ЗАРН с локализацией в 1 зоне без признаков пролиферативного процесса, при большом количестве сопутствующих заболеваний и 1 ребенок (2 глаза) с формированием 4А стадии с проведенной ранее лазеркоагуляцией аваскулярной зоны сетчатки и прогрессированием заболевания в виде формирования эпиретинальных мембран и сохранности агрессивного сосудистого компонента (по просьбе родных).

Критерии исключения: рубцовая фаза РН.

После 2-3 дней пребывания в стационаре дети выписывались на амбулаторное наблюдение.

После интравитреального введения ранибизумаба нами наблюдался положительный успех во всех случаях (34 глаза), рецидивы не отмечались.

Через неделю после интравитреального введения ранибизумаба наступила регрессия измененных сосудов переднего сегмента сетчатки, уменьшение экссудации, калибра центральных сосудов и их извитости.

Через один месяц после интравитреальных введений ранибизумаба продолжалось уменьшение диаметра и извитости сосудов, регресс вала пролиферации. Отмечено уменьшение экссудации, начало роста сосудов в аваскулярную зону сетчатки.

Через 2 и 3 месяца сохранялась положительная динамика, ход и диаметр сосудов был в норме, продолжался их рост в аваскулярную зону.

Через 6 месяцев наблюдался активный, физиологический рост сосудов в аваскулярную область, полный регресс вала пролиферации.

Одному пациенту с РН 4А стадией проведено интравитреальное введение ранибизумаба перед выполнением витреальной хирургии. После введения блокатора ангиогенеза отмечено уменьшение экссудации и протяженности отслойки, снижение сосудистой активности и количества геморрагий, что значительно упростило оперативное лечение и повысило его эффективность.

С 2016 года мы стали вводить интравитреально препарат ингибитор СЭФР афлиберцепт и приняли участие в двух международных исследованиях («Firefleye» и «Butterfleye») данного препарата. К настоящему времени нами проведено более 2000 операций детям с ретинопатией недоношенных.

Эффективность интравитреального введения афлиберцепта в дозе 0,5 мг/0,0125 мл при ретинопатии недоношенных изучена у 302 детей (604 глаза) с ретинопатией недоношенных

Критерием включения были дети с ЗАРН с локализацией в 1 зоне в активной фазе без признаков тракции и перехода в рубцовую фазу при большом количестве сопутствующих заболеваний.

Критерии исключения: ЗАРН в рубцовой фазе.

Ретинопатия недоношенных с локализацией в 1 зоне отмечена в 63% случаев (206 глаз), и в 24% - захватывала вторую зону.

В 25,2% случаев у 76 (152 глаз) детей была комбинированная терапия. Ранее была проведена лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки, а интравитреальная инъекция афлиберцепта была сделана как последующее лечение при отсутствии положительного эффекта от лазерного лечения. Возраст пациентов на момент проведения интравитреальной инъекции составил $38,76 \pm 3,1$ недель.

Как монотерапия интравитреальная инъекция ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста была использована в 74,8% случаях лечения (226 человек, 452 глаза). Возраст пациентов на момент проведения интравитреальной инъекции составлял $38,76 \pm 3,1$ недель и средний вес детей был равен 2295 ± 683 г (от 1690 до 2140 грамм).

Обследование детей, подготовка к операции, операция и ведение послеоперационного периода проводились по разработанной нами методике.

При осмотре глазного дна наблюдаемых детей в 100% определялось расширение и повышенная извитость сосудов, в 20% случаев были обнаружены расширенные аркады, в 23,3% - шунты, в 23,3% - вал, в 53,3% отмечался фиброзный компонент, у каждого третьего ребенка выявлены экссудативные процессы (30,0%).

Послеоперационный период протекал без осложнений, что отражает безопасность метода. Самочувствие, общее состояние детей не ухудшалось, сон, аппетит были хорошие. Глаза были спокойные. Нарушений перфузии в центральных сосудах сетчатки или критическое повышения ВГД не отмечено. Пациенты легко переносили как одну, так и повторные интравитреальные инъекции афлиберцепта.

Интравитреальное введение афлиберцепта в дозе 0,5 мг в 0,0125 мл, незначительно, в пределах нормы, повышало ВГД у детей. Использование севофлурана для анестезии позволяло нивелировать повышение ВГД у недоношенных детей и, как следствие, предотвращать геморрагические осложнения после инъекции. Среднее исходное ВГД было равно $11,2 \pm 3,4$ мм рт. ст. и после введения афлиберцепта оно повысилось до $12,2 \pm 3,5$ мм рт.ст. ($p < 0,1$). Сразу после интравитреального введения афлиберцепта ВГД повысилось в пределах ошибки метода в 30,6% случаев, на остальных глазах оно не превышало 10 мм рт.ст. Внутриглазное давление приходило к исходному уровню в течение 30 минут.

Стабилизация заболевания отмечена в течение 1-2 дней после интравитреальной инъекции афлиберцепта и проявлялась в виде уменьшения сосудистой активности, экссудативного, пролиферативного и геморрагического компонента, снижения ригидности зрачка, нивелирования сосудистой инъекции радужки. Динамика процесса была аналогична бевацизумабу и ранибизумабу. Полная васкуляризация глазного яблока развивалась к 65-70 неделе постконцептуального возраста у всех пациентов.

У 24 пациентов (7,95%) было проведено повторное введение ингибиторов СЭФР, так как было отмечено прогрессирование ретинопатии недоношенных в виде образования извитости сосудов, появления пролиферации и артериовенозных шунтов. Интервал между инъекциями препарата афлиберцепт для данной подгруппы пациентов был от 1,5 до 3 месяцев. Повторные инъекции были проведены одновременно в оба глаза (РН была в обоих глазах) во всех случаях. Анализ историй болезней показал, что в эту группу входили дети с более низким гестационным возрастом и обширной аваскулярной зоной сетчатки, а также с малым весом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (таблица 4).

Таблица 4 – Частота признаков активной фазы РН на глазном дне через 7 дней после интравитреального введения афлиберцепта.

Сроки наблюдения	Признаки активной фазы РН				
	Аркады	Шунты	Вал	Фиброз	Экссудация
До лечения	20,0%	63,3%	33,3%	53,3%	66,7%
После лечения	15,0%	40,1%	27,3%	33,5%	26,6%
Значение p	0,289	0,0264	0,291	0,0473	0,0005

Следовательно, предложенная методика интравитреального введения малых доз афлиберцепта (0,5 мг в 0,0125 мл) в оба глаза, позволяет у большинства пациентов с РН (99,67%) получать высокоэффективный результат лечения.

Полагаем, что методика введения малых доз в оба глаза более рациональная, нежели изначально всем пациентам вводить большую дозу афлиберцепта. Следует также отметить, что при однократном введении эффективность лечения составляет 95,05%. Повторную интравитреальную инъекцию дети переносят хорошо, осложнения нами не отмечались как в раннем, так и отдаленном периодах. Эффективность в 99,67% при 1-2 двукратном использовании афлиберцепта в качестве монотерапии ретинопатии недоношенных позволяет высоко оценить данный метод лечения.

В период начала наших исследований афлиберцепта (2016 г.) в мире существовало лишь одно сообщение о применении афлиберцепта при лечении ретинопатии недоношенных (Abdelrahman G. S., Salman Aza M., 2015). В России подобных исследований не было проведено. До начала применения афлиберцепта мы использовали для лечения ретинопатии недоношенных бевацизумаб (202 пациента), ранибизумаб (17 пациентов), а затем перешли к афлиберцепту с улучшенной формулой, за счет наличия ингибитора плацентарного фактора роста (PlGF). Эффективность афлиберцепта выше, чем аналогичные препараты ингибиторы СЭФР.

Таким образом, интравитреальное введение афлиберцепта является простой, безопасной, патогенетически направленной и эффективной монотерапией ретинопатии недоношенных.

Сравнительные характеристики групп пациентов, получивших интравитреально ингибитор сосудистый эндотелиальный фактор роста

Эффективность использования ингибиторов СЭФР при лечении ретинопатии оценивалась нами в трех группах пациентов. Сравнивались исходные характеристики средней массы тела при рождении и на момент инъекции (Рисунок 2), срок гестации на момент рождения и срок гестации на момент проведения инъекции (Рисунок 3), а также оценки по шкале АПГАР на 1 и 5 минуте (Рисунок 4).

Во всех трех группах исследования, где методом лечения ретинопатии недоношенных было введение ингибиторов СЭФР интравитреально, была получена эффективность лечения более 98,05%. Наиболее эффективным среди изученных блокаторов ангиогенеза является афлиберцепт. Курс лечения, состоящий из 1-2 инъекций афлиберцепта, приводит к положительному результату в 99,67% (Рисунок 5). Вывод об эффективности ранибизумаба недостаточно информативен, так как был проведен анализ небольшой группы пациентов, получивших лечение (17 пациентов).

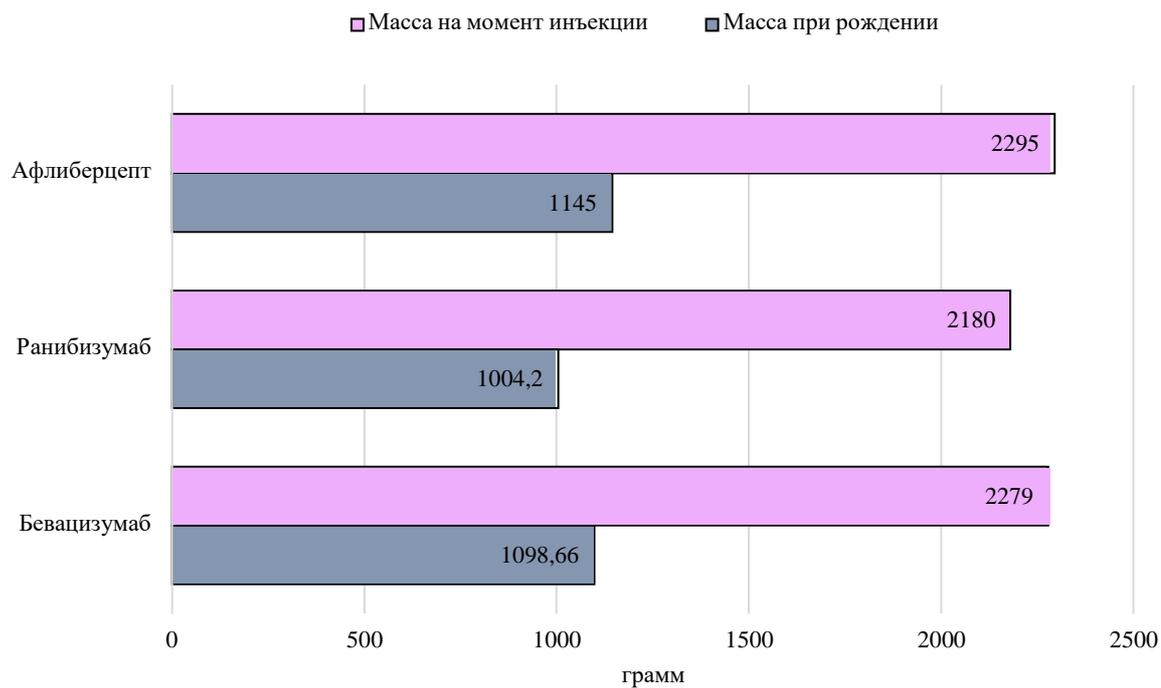


Рисунок 2 — Масса ребенка на момент рождения и на момент инъекции.

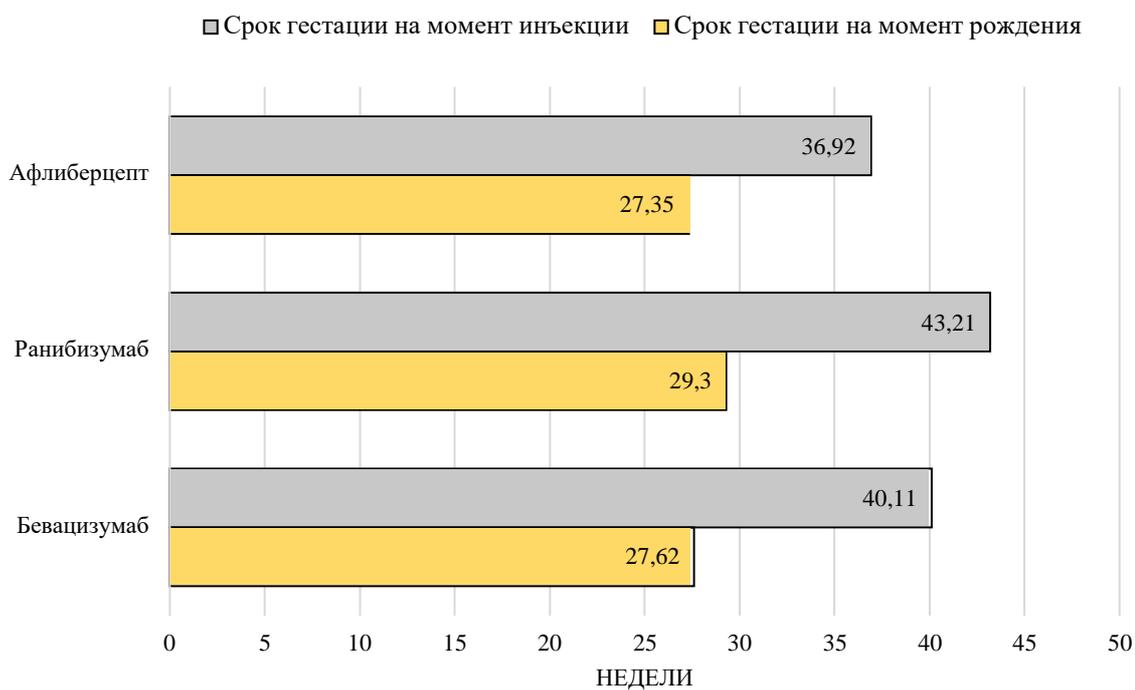


Рисунок 3 — Срок гестации на момент рождения ребенка и на момент инъекции.



Рисунок 4 — Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте.

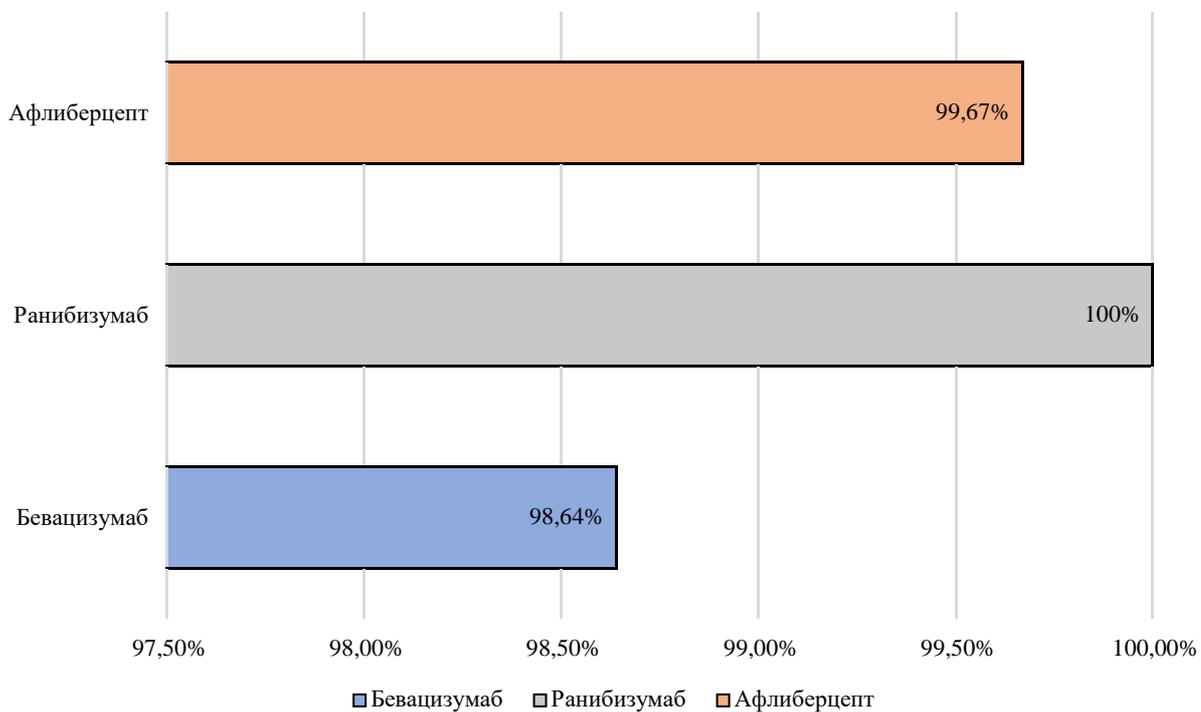


Рисунок 5 — Эффективность лечения РН ингибитором СЭФР.

Осложнения интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

В литературе описано большое количество осложнений после интравитреального введения препаратов: субконъюнктивальные кровоизлияния, отек век, эндофтальмит, нарушение гемодинамики, повышение ВГД, отслойка стекловидного тела, кровоизлияние в стекловидное тело, травматическая катаракта, отслойка сетчатки.

Нами проведен анализ осложнений в группах 220 пациентов, получавших для лечения РН бевацизумаб; 17 пациентов, получавших ранибизумаб; 302 пациентов, проходивших лечение афлиберцептом.

Мы не наблюдали такие тяжелые осложнения, как нарушение гемодинамики, эндофтальмит, отслойка сетчатки, отслойка стекловидного тела. Полагаем, что этому способствовала разработанная нами схема лечения, подготовки пациента к операции, проведение интравитреальных инъекций в операционной с соблюдением всех мер, снижающих опасность инфицирования и травматизацию, сокращение времени наркоза, использование масочного наркоза севофлураном, бережное ведение пациента в послеоперационном периоде.

Наиболее частым осложнением интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза являлось субконъюнктивальное кровоизлияние в месте введения препарата. Они отмечены в 38,18% случаев (84 пациента) после введения бевацизумаба, в 35,29% случаев (6 пациентов) после введения ранибизумаба, в 30,79% случаев (93 пациента) после введения афлиберцепта. Исходя из этих исследований можно сделать вывод, что частота осложнений не зависела от препарата, вводимого интравитреально.

Отек роговицы довольно редкое осложнение интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и оно носило реактивный характер на травму роговицы. Отек роговицы отмечен у 2 пациентов (0,91%) после лечения бевацизумабом, у 2 пациентов (0,66%) после афлиберцепта. Он нивелировался самопроизвольно без специальных назначений в течении 24 часов. После ранибизумаба отека роговицы нами не наблюдалось, что возможно, связано с небольшим количеством наблюдений.

Частота осложнений не зависела от препарата, вводимого интравитреально (Таблица 5).

Более серьезным осложнением является кровоизлияние в стекловидное тело. При тотальном гемофтальме приходится проводить травматичную операцию - витрэктомию. Небольшие кровоизлияния в стекловидное тело рассасывались при консервативном лечении. В нашем исследовании отмечены небольшие кровоизлияния, которые не потребовали проведения хирургического этапа, и были нивелированы на консервативном лечении. Небольшое кровоизлияние в стекловидное тело отмечено в 9 (4,09%) случаях при лечении бевацизумабом, в 1 (5,88%) случае после лечения ранибизумабом и у 7 (2,32%) пациентов после введения афлиберцепта.

Также наблюдалось временное (до 3 минут) повышение внутриглазного давления, быстро снижающееся после инъекции у 67 (30,45%) пациентов после введения бевацизумаба, у 6 (35,29%) пациентов после введения ранибизумаба и у 87 (29 %) пациентов после введения афлиберцепта.

Таблица 5 – Частота осложнений при интравитреальном введении ингибитора ангиогенеза.

Побочный эффект	Группа бевацизумаба, 220	Группа ранибизумаба, 17	Группа афлиберцепта, 302
Субконъюнктивальное кровоизлияние в месте инъекции, n (%)	84 (38,18%)	6 (35,29%)	93 (30,79%)
Отек роговицы, n (%)	2 (0,91%)	0	2 (0,66%)
Отек век, n (%)	21 (9,55%)	2 (11,76%)	26 (8,61%)
Пульсация сосудистого пучка, n (%)	0	0	0
Эндофтальмит, n (%)	0	0	0
Отслойка сетчатки, n (%)	0	0	0
Катаракта, n (%)	0	0	0
Кровоизлияние в стекловидное тело, n (%)	9 (4,09%)	1 (5,88%)	7 (2,32%)
Отслойка стекловидного тела	0	0	0
Повышение внутриглазного давления > 30 мм рт.ст. длительностью до 3 мин после инъекции, n (%)	67 (30,45%)	6 (35,29%)	87 (29 %)

Таким образом, предложенная нами методика хирургического лечения ретинопатии недоношенных на основе ингибирования патологического ангиогенеза с помощью бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта, введенных интравитреально, значительно отличается от традиционных методов лечения отсутствием ключевых осложнений и нарушений гемо и гидродинамики в тканях глаза. Вышесказанному способствуют, как разработанная подготовка пациентов к операции, проведение интравитреальных инъекций в операционной с соблюдением всех мер, снижающих опасность инфицирования и травматизации, так и сокращение времени наркоза, использование масочного наркоза севофлураном, а также бережное ведение пациента в послеоперационном периоде.

Эффективность лечения ретинопатии недоношенных лазером и ингибитором ангиогенеза

Эффективность лечения РН нами изучалась в двух группах. В контрольную группу вошли дети с РН, получившие лазерное лечение в виде монотерапии (80 пациентов, 143 глаза). В основной группе наблюдались дети с РН, получившие только интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (249 детей, 498 глаз).

Исследования эффективности монотерапии лазером РН выполнены на одной из наших клинических баз – «ГБУЗ Городской клинической больницы им. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с доцентом кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Асташевой И.Б.

Проведен анализ лечения 80 детей (143 глаза) с ретинопатией недоношенных. Была отобрана группа пациентов с задней агрессивной РН с локализацией в 1 и 2 зоне. Процесс локализовался в 58,0% в I зоне глазного дна (83 глаза), в 42,0% случаев с захватом II зоны (60 глаз). Показанием к повторной коагуляции сетчатки служило прогрессирование заболевания при наличии аваскулярных зон сетчатки.

При задней агрессивной форме РН полная стабилизация процесса (остановка на той же стадии, при которой было проведено вмешательство) после лазеркоагуляции отмечена в 23,08% случаев (33 глаза из 143), частичная стабилизация (может быть прогрессирование до следующей стадии, но без развития отслойки сетчатки) в 37,76% (54 глаза), развитие отслойки сетчатки в 39,16% (56 глаз) случаев. Отслойка сетчатки, как правило, развивалась у тех детей, у которых были экссудативные изменения сетчатки и стекловидного тела. (Рисунок 6).

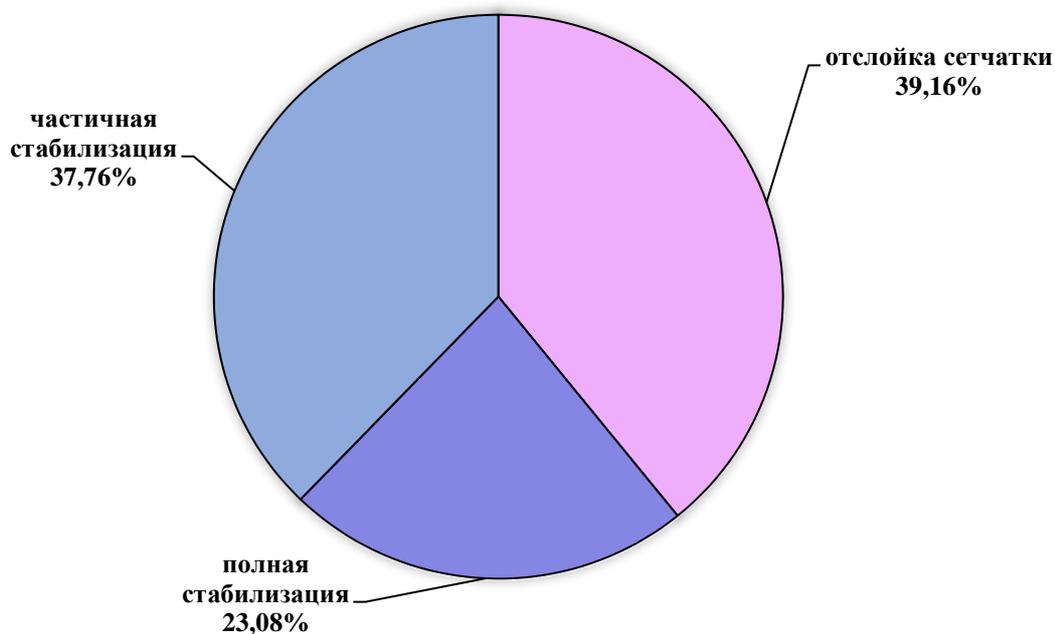


Рисунок 6 — Эффективность лазерного лечения ЗАРН.

Отмечена следующая динамика процесса после лазеркоагуляции: через неделю после операции из-за отека сетчатки в месте воздействия, коагуляты не всегда визуализируются, могут находиться в стадии формирования. Через 2 недели они отчетливо проявлялись в виде серо-белых очажков размером $\frac{1}{4}$ диаметра ДЗН. Через 2-3 недели после коагуляции сетчатки наблюдается стабилизация процесса в виде нивелирования извитых артерий и расширенных вен. Через 3 недели коагуляты начинают пигментироваться. Через 4-5 недель происходит регресс артериовенозных шунтов и неоваскуляризации, восстанавливается физиологический профиль сосудов. Полная стабилизация процесса отмечалась через 1-3 месяца после лечения.

Эффективность лечения ингибиторами ангиогенеза при монотерапии, изученная в основной группе составила – 98,05%, что подтверждает так же все результаты диссертационной работы. Эффективность лечения зависела от активности процесса на глазном дне, сроках лечения, соматического состояния ребенка, вида ингибитора ангиогенеза.

Эффективность лазерной коагуляции при задней агрессивной РН невысокая, что отмечено большинством исследователей. Клинический опыт показывает, что патологический процесс прогрессирует практически у каждого второго ребенка, сохраняя угрозу перехода РН в рубцовую фазу с потерей зрительных функций. Лазеркоагуляция является большой травмой для ребенка и тканей глаза, но на сегодняшний день она является признанным «золотым стандартом» в лечении РН, так как позволяет избавить ребенка от слепоты в 80% случаев при классической форме РН. Успехи в лечении задней агрессивной формы РН значительно скромнее, но до сегодняшнего дня эффективного альтернативного метода не существовало (Рисунок 7).

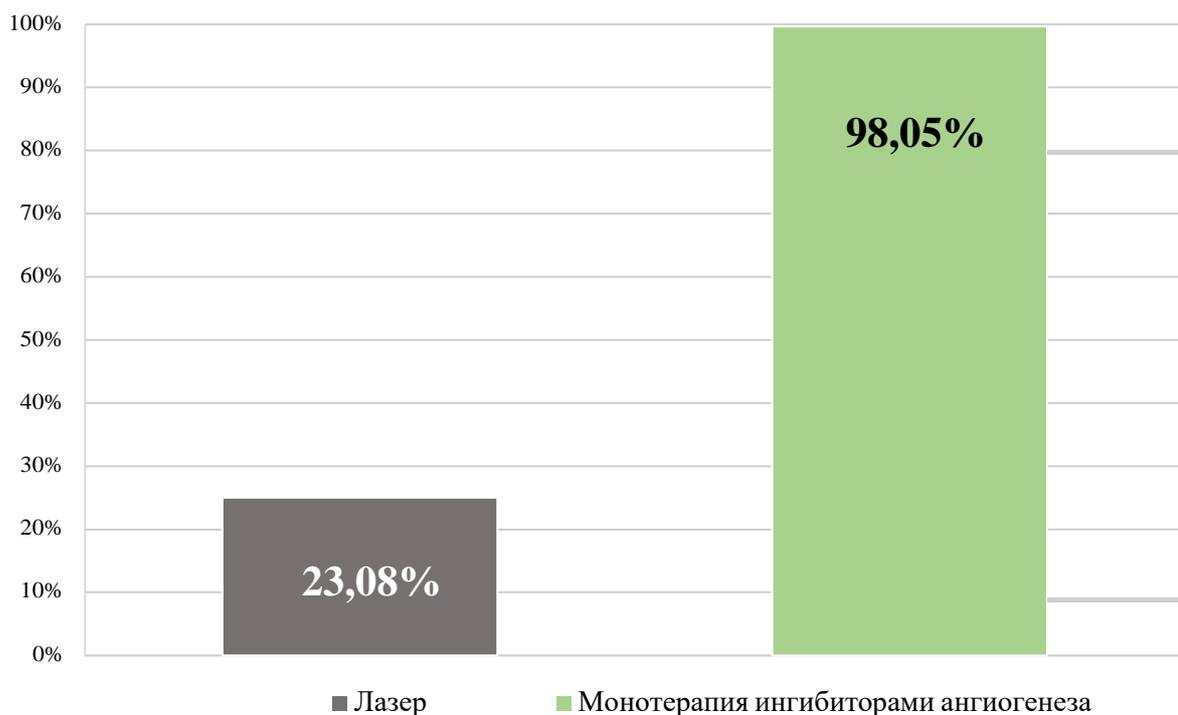


Рисунок 7 — Эффективность лечения ЗАРН лазером и ингибиторами ангиогенеза.

В настоящее время особое место в лечении ЗАРН занимает метод с использованием ингибиторов ангиогенеза. При использовании данного метода у пациента отсутствует периферическая хориоретинальная дистрофия сетчатки, которая формируется в результате ЛКС, вынуждающая пациента всю жизнь наблюдаться у офтальмолога каждые 3-6 месяцев, иметь ограничения в выборе вида спорта, профессии и иные условия, которые создают значительный дискомфорт в формировании качества жизни ребенка. Появление высокоэффективного и малотравматичного метода лечения с использованием ингибиторов СЭФР позволяет создать условия для физиологического формирования сетчатки и структур глаза открывает новые возможности для полноценного развития ребенка в социуме без ограничивающих факторов. Метод лечения с использованием ингибиторов ангиогенеза значительно расширяет возможности развития ребенка, повышает качество жизни. Проведенная нами работа свидетельствует о необходимости глобального пересмотра всех методов лечения РН, уточнения показаний и противопоказаний к их применению.

ВЫВОДЫ

1. Ткани глаза ребенка обладают большой резистентностью к ингибиторам ангиогенеза у детей с онкологическими заболеваниями, получающих лечение плазменным бевацизумабом в дозе (250-750 мг) в 1500 раз превосходящей вводимой интравитреально (0,3125 мг). Ткани глаза и его функции не изменяются. Большая устойчивость тканей глаза детей к бевацизумабу открывает возможность его использования для подавления патологической неоваскуляризации при ретинопатии недоношенных.

2. Метод лечения ретинопатии недоношенных, разработанный нами, позволил в 2 раза снизить дозу и объем вводимого ингибитора ангиогенеза, снизить травматичность и повысить эффективность лечения. Создан специальный инструмент - атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка, который позволяет избежать геморрагических осложнений и повреждений хрусталика.

3. Установлена и предложена для клинической практики эффективная доза и объем (0,0125 мл) ингибиторов ангиогенеза для интравитреального введения, которые эффективны и не оказывают отрицательного влияния на уровень внутриглазного давления и перфузию в центральных сосудах сетчатки.

4. Определен как наиболее эффективный ингаляционный анестетик - севофлуран, который позволяет нивелировать повышение внутриглазного давления, исключить условия для нарушения гемодинамики глаза у недоношенного ребенка после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза.

5. Разработан курс лечения, состоящий из 1-2 инъекций, рекомендовано введение препарата одновременно в оба глаза при ретинопатии недоношенных в двух глазах. Рекомендовано послеоперационное ведение пациента: в первые 3 месяца проводить осмотры глазного дна 1 раз в неделю, так как в 7,95% случаев в эти сроки возникали рецидивы процесса, повторные инъекции в 99,67% были успешными. После 3 месяцев жизни необходимо проводить осмотры каждые 2 недели до

индивидуального завершения ангиогенеза (до 70 недели постконцептуального возраста).

6. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза не оказывает отрицательного влияния на функции организма недоношенного ребенка в раннем послеоперационном периоде, когда имеется максимальная концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста в глазу и организме. Функции жизненно важных органов недоношенного ребенка не страдают. Большинство сопутствующей патологии у недоношенного ребенка, препятствующей лазерному лечению, не являются противопоказанием для проведения лечения ингибиторами ангиогенеза.

7. Наиболее эффективным среди изученных блокаторов ангиогенеза является афлиберцепт. После одной инъекции положительный эффект достигнут в 95,05%. В 7,95% случаев имеется возможность рецидива ретинопатии недоношенных в первые 3 месяца, что требует динамического контроля сосудов глазного дна один раз в 7 дней. Повторную интравитреальную инъекцию глаза недоношенные дети переносят хорошо, осложнений не отмечалось как в раннем, так и отдаленном периодах. Курс лечения, состоящий из 1-2 инъекций афлиберцепта, приводит к положительному результату в 99,67%. Это позволяет высоко оценить данный метод лечения. Эффективность лечения бевацизумабом составила 98,64%. В глазах, где интравитреальное введение ранибизумаба было самостоятельным методом лечения, положительный успех был отмечен во всех случаях, рецидивов не было. Простота и скорость проведения лечебной манипуляции выгодно отличает ее от традиционных методов лечения.

8. Установлено, что ингибиторы ангиогенеза, вводимые интравитреально, имеют значительные преимущества перед лазерной фотокоагуляцией сетчатки: процедура короче, метод менее травматичен, дешевле, доступнее. В отличие от лазерного лечения, интравитреальное введение может быть выполнено в глазах с ригидными зрачками и мутными оптическими средами, у младенцев с тяжелым соматическим состоянием. Ингибиторы ангиогенеза позволяют продолжить физиологическую васкуляризацию сетчатки в аваскулярной зоне, исключить атрофию сетчатки с вторичной потерей полей зрения и ослаблением склеры, развитие миопии, вызываемые лазеркоагуляцией. Эффективность лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных ингибиторами ангиогенеза в 3 раза эффективнее лазерного.

9. Использование ингибиторов ангиогенеза показало эффективность на уровне 99,44%, метод высокоэффективен, малотравматичен, прост в использовании, экономически выгоден.

Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста позволяют нормализовать цитокиновую дисфункцию, создать условия для физиологического формирования сосудов сетчатки и структур глаза. Ребенок не имеет ограничений в выборе профессии, видов спорта, не испытывает социальной депривации в кругу сверстников.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями для интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза служит ретинопатия недоношенных в активной фазе (использование их при рубцовой фазе создает надежды на расширение границ применения ингибиторов ангиогенеза в дальнейшем). Установлено, что большинство сопутствующих заболеваний не являются противопоказаниями для лечения ингибиторами патологического ангиогенеза. Противопоказаниями служат воспалительные заболевания в организме и глазу, опухоли, тяжелое общее состояние.

2. Интравитреальное введение следует проводить в операционной при наличии в клинике хорошей службы по выхаживанию маловесных недоношенных детей. Анестезиологическое пособие целесообразно проводить с использованием севофлурана, нивелирующего повышение внутриглазного давления.

3. За три дня до инъекции рекомендуется проводить инстилляцию антибиотика и антисептика по 2 капли 4 раза в день эпibuльбарно в оба глаза. Непосредственно перед инъекцией также рекомендуются инстилляцией антибиотика эпibuльбарно и обработка кожи лица антисептическим раствором.

4. Для интравитреального введения лекарств необходимо использовать иглу 30G с разработанным нами метчиком-фиксатором. Предпочтительно интравитреально вводить афлиберцепт (0,5 мг/0,0125 мл) в связи с его более широким диапазоном действия, профилем безопасности и большим молекулярным весом по сравнению с бевацизумабом и ранибизумабом. При наличии ретинопатии недоношенных в двух глазах интравитреальную инъекцию следует проводить в оба глаза одновременно, что повышает эффективность лечения. Курс лечения может включать 1-2 повторные интравитреальные инъекции. Предложена для клинической практики эффективная доза ингибиторов ангиогенеза 0,5 мг в объеме 0,0125 мл, не нарушающая гидро и гемодинамику глаз недоношенного ребенка. Рекомендован офтальмологический контроль на операционном столе перфузии центральных сосудов сетчатки.

5. Сразу после инъекции рекомендуется закладывать за нижнее веко антибактериальную мазь (офлоксациновая глазная форма 0,3% или тетрациклиновая глазная форма 1%), накладывать стерильную повязку. Далее новорожденным следует проводить инстилляцию антибиотика и антисептика в течение 7 дней по 2 капли 4 раза в день эпibuльбарно в оба глаза. Также рекомендуются антибиотики в виде мази закладывать за нижнее веко 2 раза в день в течение следующих 5 дней после интравитреальной инъекции.

6. В последующем рекомендован контроль глазного дна один раз в неделю до 3 месяцев жизни ребенка, так как в 7,95% случаях к этому времени возможен рецидив активности процесса при РН. Повторное интравитреальное введение афлиберцепта в 99,76% случаев приводит к положительному эффекту. В дальнейшем рекомендуется осмотр глазного дна 1 раз в 2 недели до полного завершения ангиогенеза (до 70 недели постконцептуального возраста).

Перспективы дальнейшей разработки темы

В настоящее время с развитием методов выхаживания недоношенных детей повышаются требования к качеству оказания медицинских услуг и одновременно возрастают риски развития ретинопатии недоношенных в связи с увеличением группы недоношенных детей. Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов СЭФР позволяет значительно повысить качество лечения с кардинальным отличием в сравнении с традиционной методикой лечения РН. Проведенный анализ применения ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта) позволяет оценить данный метод лечения как высокоэффективный, малотравматичный, доступный и перспективный. Метод лечения внедрен на клинических базах кафедры офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, позволяет значительно повысить качество лечения РН. Данный метод лечения требует дальнейшей аналитики групп пациентов, получивших лечения в отдаленном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сидоренко Е.Е. Опыт ведения глубоконедоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными прогрессирующей гидроцефалией / Е.Е. Сидоренко, М.В. Нароган, Л.В. Ворона, В.Л. Петраки, А.Г. Притыко, Б.П. Симерницкий, Р.И. Романова, Л.В. Малютина, А.С. Петрова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии** – 2013. – № 3. – С. 25–29.
2. Сидоренко Е.Е. Случай аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка, рожденного от многоплодной беременности в результате экстракорпорального оплодотворения / Е.Е. Сидоренко, Г.В. Николаева, А.Г. Притыко, Е.В. Безенина, О.В. Потапова, К.К. Бахтиян // **Российская детская офтальмология** – 2014. – № 4. – С. 27–33.
3. Сидоренко Е.Е. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка / Е.Е. Сидоренко, Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко // **Вестник оренбургского государственного университета** – 2014. – №12(173). – С.240–243.
4. Сидоренко Е.Е. Алгоритм работы офтальмо–педиатрической службы по профилактике слепоты у недоношенных детей / Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко, А.А. Корсунский, А.Г. Притыко, И.И. Аксенова, И.Б. Асташева, Г.В. Николаева, Е.Ю. Жильцова // **Российская детская офтальмология**. – 2015. – №; – С. 45–52.
5. Сидоренко Е.Е. Причина задержки развития механизмов защиты сетчатки недоношенного ребенка от кислорода / Е.Е. Сидоренко, Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко. // Журнал: Российский общенациональный офтальмологический форум – 2017. – № 2. – С. 548–550
6. Сидоренко Е.Е. Опыт применения блокатора ангиогенеза при задней агрессивной ретинопатии недоношенных с экссудативной отслойкой сетчатки Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко, А.Г. Притыко, З.М. Ваганова // **Российская детская офтальмология** – 2017. – № 2. – С. 16–20.

7. Сидоренко Е.Е. Лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста / Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко, А.О. Омегова, Э.Г. Миронова // Клинические и теоретические аспекты современной медицины – 2017: Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием. Москва, РУДН, 30 сентября 2017 г. – Москва: РУДН, 2017. – С. 46.
8. Сидоренко Е.Е. Resistance of the organ of vision to bevacizumab (Avastin) in its systematic administration in children with solid malignant tumors. / А.О. Назаренко, Е.Е. Сидоренко // 2135th conference Journal of Clinical & experimental ophthalmology –2018. – С. 60.
9. Сидоренко Е.Е. Treatment of retinopathy of prematurity with aflibercept in Russia. / Е.Е. Сидоренко // 2135th conference Journal of Clinical & experimental ophthalmology – 2018. – С. 59.
10. Сидоренко Е.Е. Эффективность афлиберцепта при ретинопатии недоношенных / Е.Е. Сидоренко, А.О. Омегова // ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов: Сборник материалов научной конференции – под общей редакцией Рамазановой Л.Ш. – Астрахань: издательство АГМУ, 2017 – С. 102–105.
11. Сидоренко Е.Е. Проблемы ангиогенеза сосудов сетчатки у недоношенных детей / Сидоренко Е.Е. // **Российская детская офтальмология** – 2018. – №1 – С. 46–53.
12. Сидоренко Е.Е. Лечение ретинопатии недоношенных / Сидоренко Е.Е. // **Российская детская офтальмология** – 2018. – №3 – С. 51–55.
13. Сидоренко Е.Е. Исследование внутриглазного давления после интравитреального введения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста при ретинопатии недоношенных. / Е.Е. Сидоренко, Н.С. Левина // Современные технологии в офтальмологии. 2018. – № 4(24) – С. 178–180.
14. Сидоренко Е.Е. Устойчивость органа зрения к бевацизумабу (авастину) при его системном введении у детей со злокачественными солидными опухолями / Е.Е. Сидоренко, А.Г. Притыко, А.В. Петриченко, Н.М. Иванова, Ю.А. Нестерова, О.Б. Полушкина, Е.И. Сидоренко, А.О. Назаренко, А.В. Назаренко // **Российская детская офтальмология**. – 2019. – №1 – С. 28–33.
15. Сидоренко Е.Е. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных с использованием anti-vegf-терапии препаратом бевацизумаб / Е. Е. Сидоренко, А.О. Назаренко, Е.И. Сидоренко, И.В. Суханова, Д.В. Мигель, Э.Г. Миронова, Н.М. Росельо–кесада // **Российская детская офтальмология**. – 2019. – №2 – С. 5–9.
16. Сидоренко Е.Е. Эффективность anti-vegf-препарата "ранибизумаб" при лечении ретинопатии недоношенных / Е.Е. Сидоренко, А.О. Назаренко, Е.И. Сидоренко, С.А. Обрубов // **Российская детская офтальмология**. – 2019. – №3 – С. 17–21.
17. Сидоренко Е.Е. Лечение ретинопатии недоношенных ингибитором vegf при прогрессировании заболевания на фоне ранее проведенной лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки / Е.Е. Сидоренко, А. О. Назаренко, Е.И. Сидоренко // Современные технологии в офтальмологии – 2019. – №4 – С. 185–189.
18. Сидоренко Е.Е. Динамика внутриглазного давления после интравитреального введения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста при ретинопатии

- недоношенных / Е.Е. Сидоренко, С.А. Обрубков, Е.И. Сидоренко, Н.С. Левина // **Российская детская офтальмология** – 2020. – №2 – С. 31–36.
19. Сидоренко Е.Е. Бомбаж радужки на фоне вторичной глаукомы у пациента с прогрессирующей ретинопатией недоношенных / Е.Е. Сидоренко, Ю.В. Таранова, Е.И. Сидоренко И.В. Суханова // **Современные технологии в офтальмологии** – 2020. – №3 – С. 42–43.
 20. Сидоренко Е.Е. Устойчивость органа зрения ребенка к бевацизумабу (авастину) / Е.Е. Сидоренко, А. О. Назаренко, Е.И. Сидоренко // **Современные технологии в офтальмологии** – 2020. – №3(34) – С. 127–128.
 21. Сидоренко Е.Е. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных афлиберцептом / Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко // **Современные технологии в офтальмологии** – 2020. – №4(35) – С. 226–227.
 22. Сидоренко Е.Е. Патогенез ретинопатии недоношенных: кислородные проблемы и ретинопатия недоношенных / Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева // **Современные технологии в офтальмологии** – 2020. – №4(35) – С. 225–226.
 23. Сидоренко Е.Е. Излечить ретинопатию недоношенных – снизить инвалидность / Е.Е. Сидоренко, А.О. Назаренко // **Сборник тезисов VIII Международной молодежной научной медицинской форум БЕЛЫЕ ЦВЕТЫ, посвященный 120-летию студенческого научного общества имени Ирины Андреевны Студенцовой, Казань.** – 2021. – С. 1149–1150.
 24. Сидоренко Е.Е. Ретинопатия недоношенных и болезнь Норри. / Е.Е. Сидоренко, А.И. Шакирова, А.О. Назаренко // **Сборник тезисов VIII Международной молодежной научной медицинской форум БЕЛЫЕ ЦВЕТЫ, посвященный 120-летию студенческого научного общества имени Ирины Андреевны Студенцовой, Казань,** 2021. – С. 1150–1151.
 25. Сидоренко Е.Е. Болезнь Норри и ретинопатия недоношенных – сходства и различия. / Е.Е. Сидоренко, А.О. Назаренко, И.В. Суханова, Д.В. Мигель, А.И. Шакирова // **Quantum satis** – 2021. – № 4 – С. 60–64.
 26. Сидоренко Е.Е. Отдаленные результаты лечения ретинопатии недоношенных. / Е.Е. Сидоренко, А.О. Назаренко, Ю.В. Таранова, М.В. Мокрунова, Е.Е. Сидоренко, И.В. Суханова, Д.В. Мигель // **Quantum satis** – 2021. – № 4 – С. 100–101.
 27. Сидоренко Е.Е. Перспективы лечения ретинопатии недоношенных / Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко // **Российская детская офтальмология** – 2021. – №1 – С. 50–56.
 28. Сидоренко Е.Е. Отдаленные результаты лечения ретинопатии недоношенных / Е.Е. Сидоренко, А. О. Назаренко, Е.И. Сидоренко, И.В. Суханова, Д.В. Мигель // **Российский педиатрический журнал** – 2021. – №4 – С. 268.
 29. Сидоренко Е.Е. Преимущества лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста / Е.Е. Сидоренко, В.Е. Лоскутова, А. О. Назаренко, И.А. Останина, И.В. Суханова, Д.В. Мигель // **Российский педиатрический журнал** – 2021. – №4 – С. 265–266.

30. Сидоренко Е.Е. Интравитреальное введение ингибиторов VEGF детям с поздней стадией ретинопатии недоношенных / М.В. Мокрунова, Р.А. Тимонина, Е.Е. Сидоренко // **Российский педиатрический журнал**. – 2021. – № 4. С. – 267.
31. Сидоренко Е.Е. Преимущества анти-VEGF терапии при ретинопатии недоношенных / Сидоренко Е.Е., Лоскутова В.Е., Назаренко А.О., Суханова И.В., Мигель Д.В., Петриченко А.В., Иванова Н.М., Шароев Т.А. // *Quantum satis* – 2021. – том 4 – С. 15–18.
32. Сидоренко Е.Е., Дети с ретинопатией недоношенных 4а–б стадии после интравитреального введения ингибиторов VEGF / Мокрунова М.В., Тимонина Р.А., Сидоренко Е.Е., Назаренко А.О., Суханова И.В., Мигель Д.В. // *Quantum satis* – 2021. – том 4 – С. 102–103.
33. Сидоренко Е.Е. Лечение ретинита Коатса обоих глаз у девочки 5 лет / А.О Назаренко, И.В. Суханова, Е.Е. Сидоренко // *Современные технологии в офтальмологии* - 2021. - №2 - С. 63-65.
34. Сидоренко Е.Е. Новый подход к лечению макулярного отека на фоне токсикарозного увеита в стадии ремиссии в детской офтальмологии с использованием ингибитора VEGF / А.О. Назаренко, В.С. Ча, Е.Е. Сидоренко // *Современные технологии в офтальмологии* – 2021. - №2 - С. 139-142.
35. Сидоренко Е.Е. Использование ингибитора СЭФР для лечения кистозного макулярного отека на фоне токсикарозного увеита в стадии ремиссии / В.С. Ча, Е.Е. Сидоренко, А.О. Назаренко // *Quantum satis* – 2021. - том 4 – С. 108.
36. Сидоренко Е.Е. Новые перспективы лечения ретинита коатса анти-VEGF-терапией / А.И. Шакирова, А.Р. Шавалеева, Е.Е. Сидоренко // *Quantum satis* – 2021. - том 4 – С. 109-110.
37. Сидоренко Е.Е. Лечение макулярного отека при токсикарозном увеите у детей в стадии ремиссии / А.О. Назаренко, В.С. Ча, Е.Е. Сидоренко // **Российский педиатрический журнал** – 2021. - № 4 - С. 268.
38. Сидоренко Е.Е. Использование ингибитора VEGF (афлиберцепт) при ретините Коатса у детей / Е.Е. Сидоренко, И.В. Суханова, А.О. Назаренко // **Российская детская офтальмология** - 2018. - №3 - С. 47-52.
39. Сидоренко Е.Е., Омегова А.О., Росельо Кесада Н. Новый вид лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Сборник Тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых Москва, 2017 г.- 308 с.- С.129
40. Сидоренко Е.Е., Ишутина Ю.Л.; Сидоренко Е.Е.; Притыко А.Г.; Омегова О.А.; Суханова И.В.; Мигель Д.В. Итоги пятилетнего применения ингибиторов СЭФР при лечении ретинопатии недоношенных // XII Ежегодный конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», науч. кофн. – 24-25 сентября. – М., 2017 – С. 27.
41. Сидоренко Е.Е. Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Обрубов С.А., Аксенова И.И., Асташева И.Б., Павлова Т.В., Жильцова Е.Ю., Николаева Г.В., Лобанова И.В., Воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза : учебно-методическое пособие по

- офтальмологии для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов // Москва : РНИМУ имени Н. И. Пирогова, 2021 Библиогр.: с. 7 (7 назв.).
42. Сидоренко Е.Е. Скрининговые исследования ретинопатии недоношенных и ее перспективы для офтальмологии / Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева, Е.Е. Сидоренко // **Российская детская офтальмология** - 2020. - № 4 - С. 44-49.
43. Сидоренко Е.Е. Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Обрубов С.А., Филатов В.В., Маркова Е.Ю., Николаева Г.В., Павлова Т.В., Аксенова И.В., Асташева И.Б., Жильцова Е.Ю., Лобанова И.В., Офтальмология. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / под ред. Е. И. Сидоренко - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 304 с.
44. Сидоренко Е.Е. Использование ингибиторов СЭФР при ретинопатии недоношенных / Е.Е. Сидоренко, Н.М. Иванова, А.В. Шварова, и др.// научно-практическая конференция «Ретинопатия недоношенных-2016»: мат. науч. конф. – 6-7 апреля. – М., 2016. – С. 637-641.
45. 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.
46. 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, и др. // **Российская детская офтальмология**. – 2017. – №2. – С. 6-9.
47. Сидоренко Е.Е. Причина высокой токсичности кислорода для сетчатки недоношенных детей / Е. Е. Сидоренко, Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко // Таврический медико-биологический вестник. –2017. – Т.20.– №2. – С. 108-112.
48. 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.
49. Сидоренко Е.Е. Prenatal and postnatal risk factors on retinopathy of prematurity / Е.И. Сидоренко, Е.Е. Сидоренко и др // XVI (2021): European Academic Science and Research –2021. – С. 19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РН - ретинопатия недоношенных
ЗАРН - задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных
РН I - ретинопатия недоношенных с локализацией в первой зоне
VEGF или СЭФР - сосудистый эндотелиальный фактор роста
HIF-1, HIF 2 - факторы индуцированные гипоксией
IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста
PlGF - плацентарный фактор роста
ЛКС - лазерная коагуляция сетчатки
ДЗН - диск зрительного нерва
ДН - дыхательная недостаточность
ВГД - внутриглазное давление
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
МРТ - магнитно-резонансная томография
НМТ - низкая масса тела
ОНМТ - очень низкая масса тела
ЭНМТ - экстремально низкая масса тела
ОПН - отделение патологии недоношенных
ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных