

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

На правах рукописи

**ТРИФАНЕНКОВА ИРИНА ГЕОРГИЕВНА**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
ГЛАЗА ПРИ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

14.01.07 – глазные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Терещенко Александр Владимирович

Москва – 2020

Оглавление	
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	20
1.1. Ретинопатии недоношенных: эпидемиология, этиология.....	20
1.2. Патогенез ретинопатии недоношенных .....	22
1.3. Факторы риска развития РН .....	26
1.4. Классификация РН .....	29
1.4.1. Международная классификация РН .....	29
1.4.2. Тяжелая РН .....	30
1.4.3. Клинически значимая РН .....	32
1.4.4. Клинико-морфометрическая классификация РН.....	34
1.5. Скрининг РН .....	35
1.5.1. Критерии скрининга РН .....	35
1.5.2. Телемедицина и скрининг РН .....	39
1.5.3. Преимущества телемедицины в скрининге РН.....	45
1.6. Современные методы диагностики ретинопатии недоношенных .....	46
1.6.1. Широкопольная ФАГ .....	47
1.6.2. Спектральная оптическая когерентная томография .....	48
1.7. Методы лечения ретинопатии недоношенных .....	49
1.7.1. Криотерапия.....	49
1.7.2. Лазерное лечение РН.....	50
1.7.3. Анти-VEGF терапия .....	53
1.7.4. Современные методы хирургического лечения 4 и 5 стадий РН... 57	
1.8. Методы оценки состояния сосудов глаза .....	62
1.8.1. Флюоресцентная ангиография глазного дна при активной ретинопатии недоношенных .....	62
1.8.1.1. Безопасность процедуры ФАГ у детей .....	63
1.8.1.2. ФАГ в скрининге, диагностике и определении тактики ведения пациентов с РН .....	64
1.8.1.3. ФАГ в оценке эффективности лечения РН.....	66
1.8.1.4. ФАГ в рубцовом периоде РН .....	70

1.8.2. Оптическая когерентная томография-ангиография при активной ретинопатии недоношенных .....	72
1.8.3 Цветовая доплерография при ретинопатии недоношенных .....	79
1.8.4 Флюоресцентная иридоангиография .....	85
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	<b>93</b>
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	93
2.2. Методы офтальмологического обследования .....	98
2.3. Клиническая характеристика пациентов .....	108
<b>ГЛАВА 3. ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ, СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РН</b> .....	<b>115</b>
3.1. Особенности выполнения процедуры флюоресцентной ангиографии и специфика ретинальной и хориоидальной циркуляции у детей с активными стадиями РН .....	115
3.2. Результаты ФАГ глазного дна на 1-3-й стадиях активной РН при благоприятном и неблагоприятном типах течения .....	118
3.3. Ключевые флюоресцентно-ангиографические признаки благоприятного и неблагоприятного типов течения активной РН .....	132
3.4. Результаты ФАГ глазного дна при задней агрессивной РН .....	142
<b>ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ ПО ДАННЫМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ИРИДОАНГИОГРАФИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ, СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ</b> .....	<b>155</b>
4.1. Время наступления различных фаз ФИАГ у детей с активной РН ....	155
4.2. Результаты ФИАГ на 1-2 стадиях РН с благоприятным типом течения .....	157
4.3. Результаты ФИАГ на 2-3 стадиях РН с неблагоприятным типом течения .....	159
4.4. Результаты ФИАГ на задней агрессивной РН .....	160

<b>ГЛАВА 5. ОКТ В АНГИОРЕЖИМЕ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ И ЕЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ, СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ</b> .....	164
5.1. Особенности проведения ОКТ в ангиорегиме у недоношенных младенцев.....	165
5.2. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с 1-2 стадиями активной РН.....	166
5.2.1. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с благоприятным типом течения.....	167
5.2.2. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с неблагоприятным типом течения.....	171
5.3. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с 3 стадией активной РН....	174
5.3.1. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с благоприятным типом течения.....	174
5.3.2. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с неблагоприятным типом течения.....	176
5.4. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с задней агрессивной РН....	182
5.4.1. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с ранними клиническими проявлениями ЗА РН.....	183
5.4.2. Результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с выраженными клиническими проявлениями ЗА РН.....	187
5.5. Особенности ФАЗ у глубоконедоношенных детей с неблагоприятным течением активной РН по данным ОКТ в ангиорегиме.....	193
5.6. Результаты статистического анализа количественных характеристик ОКТ в ангиорегиме у детей с активной РН.....	198
<b>ГЛАВА 6. ЦВЕТОВОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ ГЛАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ, СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ</b> .....	209
6.1. Особенности проведения исследования методом ЦДС у недоношенных детей.....	210
6.2. Результаты цветового дуплексного сканирования в глазной артерии	210

6.3. Результаты цветового дуплексного сканирования в центральной артерии сетчатки .....	218
6.4. Результаты цветового дуплексного сканирования в задних коротких цилиарных артериях.....	226
6.5. Результаты цветового дуплексного сканирования в центральной вене сетчатки и верхней глазничной вене .....	232
6.6. Изменение соотношения гемодинамических показателей в ЦАС и ЦВС в зависимости от стадии активной РН .....	238
<b>ГЛАВА 7. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТИПА ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НА ОСНОВЕ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ, ТОМОГРАФИЧЕСКИХ И ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>245</b>
7.1. Оценка качества ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования в определении типа течения активной РН.....	246
7.2. Ангиологическая классификация активной РН .....	248
1 стадия РН .....	248
2 стадия РН .....	249
3 стадия РН .....	251
Задняя агрессивная РН.....	253
7.3. Информативные прогностические признаки типа течения активной РН по данным ангиографических, томографических и доплерографических исследований .....	257
7.3.1 Информативные прогностические флюоресцентно-ангиографические признаки типа течения активной РН .....	258
7.3.2. Информативные прогностические показатели типа течения активной РН по данным ОКТ в ангиорежиме .....	263
7.3.3. Информативные прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС .....	267
7.3.3.1. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в глазной артерии .....	267
7.3.3.2. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в центральной артерии сетчатки .....	270
7.3.3.3. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в задних коротких цилиарных артериях.....	273

7.3.3.4. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в центральной вене сетчатки.....	275
7.4. Прогностическая модель типа течения активной РН на основе данных ангиографических, томографических и доплерографических исследований .....	278
7.5. Рациональный алгоритм проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН.....	282
7.6. Клиническая эффективность определения типа течения активной РН с применением ангиологической классификации, информативных прогностических признаков и прогностической модели .....	285
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	291
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	319
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	324
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	326
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	327

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время специалисты определяют ретинопатию недоношенных (РН) как сосудистое пролиферативное заболевание сетчатки недоношенных младенцев (Dogra M., Katoch D., 2017; Quimson S., 2015; Kim S., Port A., 2018). В течение многих лет РН остается одной из ведущих причин детской слепоты во всем мире (Хватова А. В., 2000; Holmstrom G., 2006; Wilkinson A., 2008; Lofqvist C., 2009; Gilbert C., 2017).

Общепризнано, что ключевая роль в патогенезе и клинических проявлениях РН принадлежит сосудистым нарушениям (Hellström A., Smith L., Dammann O., 2013). Недоразвитие ретинальных сосудов вследствие преждевременного рождения приводит к образованию аваскулярной зоны на периферии сетчатки (фаза 1). Повышенная концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), индуцированная гипоксией, задерживает физиологический рост сосудов сетчатки, препятствуя их упорядоченному развитию. В дальнейшем на границе аваскулярной и васкуляризированной сетчатки развивается интравитреальная вазопролиферация (фаза 2). Снижение VEGF при высоком содержании кислорода также задерживает физиологическое развитие сосудов сетчатки, угнетая процессы ангиогенеза (Hartnett, M., Penn, J., 2012).

Состояние сосудов сетчатки при активной РН является объектом изучения в большом количестве исследований на протяжении многих десятилетий. Еще в 1949 году Owens W.C. установил, что расширение вен и извитость артерий сетчатки у недоношенных детей являются индикаторами РН. В дальнейшем была показана прямая зависимость между выраженностью сосудистых нарушений по данным непрямой бинокулярной офтальмоскопии

и тяжестью заболевания (Saunders R.A.,1995; Wallace D.K., 2000). Тем не менее, проводимые до настоящего времени исследования по изучению состояния ретинальных сосудов при активной РН имеют узконаправленный характер, роль сосудистых изменений в формировании неблагоприятных исходов активной РН остается малоизученной.

После внедрения в офтальмологическую практику ретинальной педиатрической системы «RetCam» метод цифровой ретиноскопии сетчатки прочно вошел в систему выявления, диагностики и мониторинга данного заболевания (Field M., 2002; Ells A., 2003; Quinn G., 2014; Daniel E., 2015). В дальнейшем необходимость более детальной и точной оценки патологических изменений сосудов сетчатки привела к разработке различных программных продуктов для их цифровой морфометрии. В результате компьютерного анализа были оценены диаметр и извитость ретинальных артерий и вен, площадь аваскулярной зоны сетчатки, угол между ветвями сосудистых аркад и т.п. на различных стадиях РН (Терещенко А.В., 2009-2014; Cheung C., 2011; Cabrera M., 2014; Ataer-Cansizoglu E., 2015). Но это позволяет судить о нарушениях в сосудах сетчатки лишь на основании внешних, визуализируемых признаков, без наличия данных о микроструктурных и функциональных изменениях.

В то же время, необходимо отметить, что морфометрические исследования, проведенные отечественными специалистами, привели к крайне важному в клиническом отношении результату – выделению типов течения активной РН: благоприятного, с низким риском прогрессирования, и неблагоприятного, с высоким риском прогрессирования, требующего лечения уже на ранних стадиях (Терещенко А.В., 2008).

Оснащение системы «RetCam» ангиографическим блоком простимулировало проведение новой волны исследований по изучению информативности метода флюоресцентной ангиографии глазного дна в диагностике, мониторинге и оценке результатов лечения активной РН



(Терещенко А.В., 2014-2019; Володин П.Л., Яблокова И.А., 2014; Сайдашева Э.И., Любименко В.А., Буяновская С.В., 2017; Azad R., 2008; Nishina S., 2009; Lerore D., 2011-2018). Однако для проведения ФАГ необходимо внутривенное введение контрастного вещества, что ограничивает ее применение у глубоконедоношенных с экстремально низкой массой тела, которые на современном этапе и составляют основную долю группы риска развития РН и требуют особо пристального внимания и как можно более раннего выявления и лечения данной патологии. Кроме того, получение двухмерного изображения ФАГ затрудняет определение локализации патологических изменений в слоях сетчатки. У недоношенных младенцев исследование проводится с использованием широкопольной насадки с углом обзора 130°, что затрудняет детальное исследование макулярной области сетчатки. Выявляются, как правило, уже грубые изменения, а оценить микроциркуляцию и состояние капиллярной сети сетчатки в центральной зоне не представляется возможным. В целом, несмотря на большое число публикаций по ФАГ при РН, имеющиеся данные разрозненны и не систематизированы, полная флюоресцентно-ангиографическая картина заболевания с выделением критериев его неблагоприятного течения, требующего активного лечения на самых ранних стадиях, отсутствует.

При изучении сосудистых изменений особого внимания заслуживает исследование микроциркуляторного русла. Микроциркуляция охватывает множество процессов, происходящих в мельчайших кровеносных сосудах, где реализуется транскапиллярный обмен, обеспечивающий необходимый для жизни тканевый гомеостаз (Чернух А.М., 1975).

Внедрение в офтальмологическую практику метода ОКТ-ангиографии позволило не только исследовать капиллярное русло сетчатки в макулярной области, но и оценивать уровень сосудистых нарушений благодаря сегментации сетчатки на слои (Жукова С.И. с соавт., 2016; Аникина М.А., 2018; Gołębiewska J., 2017). У младенцев применение ОКТ-А ограничено

трудоемкостью проведения исследования и невозможностью получения качественного изображения в некоторых случаях. Кроме того, зона исследования ОКТ-А ограничена малыми размерами области сканирования по сравнению с широкопольной цифровой ретиноскопией и ФАГ. В настоящее время в литературе представлены результаты ОКТ-А у детей в возрасте от 5-ти лет и старше, перенесших РН, и лишь единичные клинические случаи применения ОКТ-А в активном периоде заболевания (Vinekar A., 2016). На наш взгляд, использование данной методики может кардинально улучшить выявление структурных изменений сосудистой системы глаза при РН, а оценка ее информативности и диагностической ценности в выявлении неблагоприятного типа течения заболевания на ранних стадиях представляет особый научный и практический интерес.

Следует обратить особое внимание на то, что в подавляющем большинстве случаев зона интереса исследователей ограничена задним отрезком глаза и, особенно, сетчатой оболочкой.

В то же время неоспоримы данные о том, что РН является панокулярным заболеванием и проявления его носят распространенный характер (Сидоренко Е.И., 2007). В связи с этим большой интерес представляет выявление сосудистых изменений не только в заднем, но и в переднем сегменте глаза. Этот отдел глазного яблока является сложной структурой как по разнородности тканей, так и по многослойной сосудистой сети, имеющей особую систему микроциркуляции (Федоров С.Н., Кишкина В.Я., 1993). При биомикроскопии у детей с РН выявляются патологические изменения ангиоархитектоники радужной оболочки. В этой связи целесообразным, на наш взгляд, является определение степени вовлечения в патологический процесс переднего отрезка сосудистого тракта с использованием метода флюоресцентной иридоангиографии. Однако данных об иридоангиографических исследованиях при РН в литературе нет. Кроме того, представляет интерес выявление взаимосвязи между степенью

сосудистых нарушений в переднем и заднем отделах глазного яблока при РН, особенно при неблагоприятном характере течения.

Помимо этого, панокулярный характер РН диктует необходимость создания полной офтальмоангиологической картины данной патологии, что делает целесообразным исследование состояния региональной гемодинамики в различных сосудистых бассейнах глаза.

Метод цветового дуплексного сканирования (ЦДС) позволяет определить качественные и количественные гемодинамические показатели, повышая точность диагностики при различной офтальмопатологии. В ряде публикаций представлены данные ЦДС на различных стадиях РН (Lindner W., 1988; Baerts W., 1993; Holland D., 1999; Niwald A., 2006; Neely D., 2009; Hartenstein S., 2015; Ozcan P., 2016). В основном это касается глазной артерии, реже – центральной артерии сетчатки, единичны работы с данными по ЗКЦА, а венозный кровоток до настоящего момента вообще не изучался. Кроме того, полученные в работах разных авторов данные носят неоднозначный характер и содержат противоречивые результаты, что обуславливает необходимость комплексной детальной оценки глазного кровотока с выделением критериев неблагоприятного типа течения заболевания.

Таким образом, многостороннее комплексное изучение сосудистых нарушений в переднем и заднем отрезке глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН позволит детально оценить все составляющие сосудистой системы глаза при активной РН и вывести на качественно новый уровень представление о характере течения заболевания и существующие подходы к его раннему выявлению, что и определило цель настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Разработать систему оценки типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования.

### **Задачи исследования**

1. Методом флюоресцентной ангиографии глазного дна определить особенности, структуру и частоту сосудистых изменений сетчатки при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.
2. Методом флюоресцентной иридоангиографии изучить состояние сосудов радужной оболочки глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.
3. Методом оптической когерентной томографии в ангиорежиме выявить степень структурных поражений микроциркуляторного русла в зависимости от форм, стадий и типа течения активной РН.
4. Методом цветового дуплексного сканирования определить степень выраженности нарушений гемодинамики ретинального и хориоидального бассейнов глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.
5. На основании данных комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза разработать ангиологическую классификацию активной РН.
6. На основании данных комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза определить информативные прогностические признаки, достоверно устанавливающие тип течения активной РН.
7. На основании информативных прогностических показателей разработать прогностическую модель типа течения активной РН для достоверного выбора тактики ведения пациентов.
8. На основании клинических результатов лечения доказать эффективность определения типа течения активной РН с применением разработанной

ангиологической классификации, информативных прогностических признаков и прогностической модели.

### **Научная новизна результатов исследования**

1. Впервые проведена комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза при активной ретинопатии недоношенных методами ФАГ глазного дна, ФИАГ, ОКТ в ангиорежиме и ЦДС.
2. Впервые систематизированы флюоресцентно-ангиографические явления и феномены, выявляемые в ходе ФАГ глазного дна, и определены наиболее характерные признаки и частота их встречаемости при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.
3. Впервые с применением метода ФИАГ показана вовлеченность радужной оболочки в патологический процесс и взаимосвязь данных ФИАГ и ФАГ глазного дна при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.
4. Впервые методом ОКТ в ангиорежиме изучены особенности патологии микроциркуляторного русла у маловесных незрелых детей с РН не только в фовеальной зоне, но и в зонах сосудистых аркад и на границе с аваскулярной сетчаткой, установлена зависимость структурного состояния сетчатки и ее микроциркуляторного русла от формы, стадии и типа течения активной РН, выявлено влияние степени тяжести соматического состояния и зрелости недоношенного ребенка на изменения структуры микроциркуляторного русла.
5. Впервые методом ЦДС системно изучены особенности гемодинамики ретинального и хориоидального кровотока, включая его венозную составляющую, в зависимости от формы, стадии и типа течения активной РН.
6. Впервые на основании данных ФАГ, ФИАГ, ОКТ-А и ЦДС разработана ангиологическая классификация активной РН с детальным отражением всех аспектов состояния сосудов глаза и сетчатой и сосудистой оболочек при различных формах, стадиях и типах течения заболевания.

7. Впервые определены информативные прогностические признаки, достоверно определяющие тип течения активной РН, по данным флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических исследований.
8. Впервые разработана прогностическая модель, позволяющая с учетом показателей площади ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии достоверно определять тип течения активной РН для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

### **Практическая значимость результатов исследования**

1. Выявленные особенности состояния сосудистой системы глаза при активной РН дают понимание всеобъемлющего характера изменений ангиоархитектоники и необходимости прицельной диагностики состояния сосудов в ведении пациентов с активной РН.
2. Методы ФАГ и ФИАГ позволяют обнаружить прогностически значимые флюоресцентно-ангиографические признаки, определяющие степень тяжести сосудистых нарушений и наличие ишемизации и последующей пролиферации, не доступные стандартным методам диагностики.
3. Метод ОКТ в ангиорежиме является неинвазивной методикой, что дает возможность применять его в случаях тяжелого соматического состояния недоношенных младенцев, и позволяет выявлять патологические изменения в структуре микроциркуляторного русла, являющихся пусковым механизмом прогрессирования заболевания.
4. По результатам использованных диагностических методов исследования состояния сосудов глаза установлена высокая клиническая значимость разделения активной РН на благоприятный и неблагоприятный типы течения, обуславливающее различный подход к выбору тактики ведения пациентов.
5. Определены информативные прогностические признаки типа течения активной РН по результатам ФАГ глазного дна, ОКТ в ангиорежиме и ЦДС.

6. Полученная прогностическая модель позволяет на основании данных ОКТ в ангиорежиме и гемодинамических показателей в глазной артерии достоверно прогнозировать тип течения активной РН, определяющий тактику ведения пациентов.

7. Использование выявленных информативных прогностических признаков и прогностической модели типа течения активной РН открывает перспективы для повышения эффективности раннего выявления прогрессирующего характера заболевания, в том числе с применением телемедицинских технологий.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Установленные в результате проведенной комплексной оценки состояния сосудистой системы глаза при различных стадиях, типах течения и формах активной РН посредством ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования информативные прогностические показатели: повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, зона капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке, появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне сетчатки по данным ФАГ глазного дна, площадь ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические параметры сосудов глаза по данным ЦДС:  $V_{syst}$  и  $V_{diast}$  в ГА,  $V_{syst}$  в ЗКЦА,  $V_{min}$  в ЦВС в совокупности с прогностической моделью типа течения активной РН, учитывающей значения площади ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и конечной диастолической скорости кровотока в ГА по данным ЦДС – достоверно определяют тип течения активной РН, который обеспечивает однозначный выбор тактики ведения пациентов: наблюдательной при благоприятном типе, согласно которой осуществляют динамический контроль до наступления фазы регресса, или активной при неблагоприятном типе, согласно которой пациента направляют для проведения лечебных

мероприятий по показаниям, – а также могут служить основой для построения рационального алгоритма проведения телемедицинских консультаций.

2. Ангиологическая классификация активной РН дает всеобъемлющую картину заболевания, детально отражая все характеристики состояния сосудов глаза и сетчатой, и сосудистой оболочек и демонстрирует степень сосудистых изменений в зависимости от формы, стадии и типа течения заболевания по данным ФАГ, ФИАГ, ОКТ-А, ЦДС, что позволяет характеризовать его как ангиоретинопатию.

3. Определение типа течения активной РН на основе разработанной ангиологической классификации с использованием установленных информативных прогностических признаков и созданной прогностической модели обеспечивает эффективность лазерного лечения неблагоприятного типа течения с достижением стойкого регресса заболевания в 100% случаев, при его проведении в ранние сроки  $35 \pm 0,2$  недель постконцептуального возраста.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанная система оценки типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования внедрена и применяется в клинической практике Калужского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения



Российской Федерации (г. Москва), Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Детская городская больница №1).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы представлены на научной конференции офтальмологов «Невские горизонты-2016» (Санкт-Петербург, 2016); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2016); XIII научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2016» (Москва, 2016); международном конгрессе «16th EURETINA Congress» (Копенгаген, Дания, 2016); международной конференции «EPOS-European Paediatric Ophthalmological Society 2016» (Цюрих, Швейцария, 2016); научно-клинической конференции в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2016); XV научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2017); научно-клинической конференции в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2017); XIV Всероссийской научной конференции с международным участием «Федоровские чтения-2017» (Москва, 2017); международном конгрессе «4th World ROP Congress» (Канкун, Мексика, 2017); международном конгрессе «17th Euretina Congress» (Барселона, Испания, 2017); международном конгрессе «4th World Congress of Paediatric Ophthalmology and Strabismus» (Индия, Хайдрабад, 2017); XI Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в офтальмологии» (Минск, Беларусь, 2017); XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения

- 2018» (Москва, 2018); международной конференции «44th Annual Meeting of the European Paediatric Ophthalmological Society» (Будапешт, Венгрия, 2018); международном конгрессе «18th ESASO Retina Academy» (Варшава, Польша, 2018); научно-практической конференции «Пироговский офтальмологический форум» (Москва, 2018); международной конференции «77th Annual Conference of All India Ophthalmological Society, AIOC 2019» (Индор, Индия, 2019); научно-клинической конференции в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2019); международной конференции по офтальмологии «Восток-Запад-2019» (Уфа, 2019); международном конгрессе «SOE 2019» (Ницца, Франция, 2019); международном конгрессе «19th Euretina Congress» (Париж, Франция, 2019).

### **Публикации**

По материалам исследования опубликованы 36 печатных работ, 12 из них – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. По теме диссертационной работы получены 4 патента РФ на изобретение: №2665956, приоритет от 09.08.2017, №2666268, приоритет от 18.09.2017, №2704234, приоритет от 12.02.2019, №2714728, приоритет от 26.07.2019, подана одна заявка на изобретение: №2020127105, приоритет от 12.08.2020, издан атлас по ФАГ глазного дна при РН, материалы диссертации по ФАГ включены в главу одной монографии.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 376 страницах компьютерного текста, включает 59 таблиц, 73 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 375 источников, из них 93 отечественных и 282 зарубежных публикаций.

Диссертационная работа выполнена в Калужском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, научный консультант – директор Калужского филиала доктор медицинских наук Терещенко Александр Владимирович.

Клиническая часть работы, включающая проведение диагностических обследований, лечение и динамическое наблюдение пациентов, выполнялась в детском офтальмологическом отделении Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, заведующая отделением кандидат медицинских наук Терещенкова Маргарита Сергеевна, во 2-м диагностическом отделении Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, заведующая отделением Ерохина Елена Владимировна, отбор пациентов осуществлялся в Калужском областном перинатальном центре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Калужской области «Калужская областная клиническая больница», главный врач Разумеева Елена Валентиновна, заместитель главного врача по детству Карпова Анна Львовна, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Мостовой Алексей Валерьевич.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Ретинопатии недоношенных: эпидемиология, этиология

Ретинопатия недоношенных (РН) впервые была описана в 1940 г. в США доктором Стюартом Клиффордом под названием «ретролентальная фиброплазия», а в 1946 г. результаты своих углубленных исследований данного заболевания опубликовал доктор Теодор Терри [325, 326].

Несмотря на то, что с тех пор многое изменилось как в неонатальной помощи, так и во взглядах офтальмологов на диагностику и лечение, РН остается ведущей причиной детской слепоты во всем мире [27, 34, 167, 68, 353, 191, 81].

РН можно назвать «болезнью, созданной человеком». Именно внедрение в клиническую практику подачи дополнительного кислорода сделало возможным выживание недоношенных детей. По оценкам К. Gilbert et al. (2008), во всем мире насчитывалось более 50 000 детей, слепых вследствие РН [167]. Данные литературы за последнее десятилетие указывают на значительно недооцененные масштабы заболеваемости РН и насчитывают порядка 32 200 слепых и слабовидящих вследствие РН младенцев только в 2010 году [107, 168].

Заболеваемость РН широко варьирует в разных странах и зависит от социально-экономического развития, а также качества и доступности медицинской помощи [167, 90]. В странах с низким и средним уровнем дохода в настоящее время наблюдается эпидемическая слепота вследствие РН. В 2010 г. на десять стран (Китай, Индия, Бразилия, Индонезия, Иран, Российская Федерация, США, Мексика, Таиланд и Турция) приходилось почти две трети всех случаев нарушения зрения вследствие РН [226].

Количество преждевременных родов неуклонно растет, а смертность недоношенных снижается в связи со стремительным прогрессом в области неонатологии. По глобальным оценкам, почти 15 миллионов детей рождаются недоношенными (<37 недель беременности); по крайней мере 32 миллиона младенцев не достигают положенного гестационного возраста. По данным ряда исследований, у детей с РН средний вес при рождении составляет около 1250 г, а частота тяжелых форм РН колеблется от 5,0 до 44,9% [171, 342, 205]. Индия возглавляет этот список с более чем 3,5 миллионами преждевременных родов, это самый большой показатель в мире [106].

РН в настоящее время является одной из важнейших проблем общественного здоровья. Страны с низким и средним уровнем дохода, неоднородные стандарты неонатальной помощи, отсутствие или отсроченный скрининг, недостаточность квалифицированных офтальмологов для скрининга и лечения являются основными факторами, способствующими увеличению слепоты вследствие РН.

Первая глобальная эпидемия РН произошла из-за нерегулируемого использования кислорода. По мере того, как стали выживать недоношенные с более низкой массой тела при рождении и малым сроком гестации, набирала обороты вторая эпидемия РН.

В настоящее время происходит «третья эпидемия» в странах, располагающих достаточными ресурсами для выхаживания недоношенных детей [185], но недостаточными для обеспечения оптимального пренатального и перинатального ухода и регулирования и мониторинга сатурации кислорода [167].

После первой волны РН, когда использование 100% кислорода стало причиной слепоты некоторых практически доношенных детей, содержание кислорода было ограничено до 50%, что привело примерно к 16 случаям летального исхода на 1 случай предотвращенной слепоты [108]. Какая

концентрация кислорода является оптимальной в различные гестационные периоды и в каждой фазе заболевания, до сих пор не установлено.

Исследователи STOP-ROP сообщали об отсутствии изменений в прогрессировании пре-РН до стадии пролиферации после увеличения насыщения кислородом до 96-99% вместо обычных 89-94% в течение не менее 2 недель [330].

Ни в одном из проведенных исследований не удалось установить оптимальную концентрацию кислорода для выхаживания преждевременно рожденных младенцев. Однако, очевидно, что целевые значения сатурации кислорода должны быть разными для разных стадий и в разных фазах РН. Строгий контроль сатурации кислородом для минимизации чередующейся гипоксии и гипероксии и предотвращения нежелательных высоких насыщений кислородом в фазе 1, по-видимому, являются наиболее перспективными направлениями предотвращения развития РН, однако, это требует сбалансированного подхода во избежание летальных исходов и таких калечащих заболеваний, как церебральный паралич [132, 114].

## **1.2. Патогенез ретинопатии недоношенных**

Со времени первых наблюдений пациентов с ретролентальной фиброплазией прогресс в технологии, науке и клинической медицине позволил расширить и углубить имеющиеся данные и значительно улучшить понимание патогенеза РН [26, 50, 69].

РН может рассматриваться как задержка нормального развития нейронов и сосудов сетчатки недоношенного ребенка с наличием патологических компенсаторных механизмов, которые, в конечном итоге, приводят к aberrантной васкуляризации сетчатки [67]. Чем глубже незрелость при рождении и продолжительнее воздействие на сетчатку глаза вредных факторов в сочетании с недостатком необходимых факторов, в норме

предоставляемых в период внутриутробного развития, тем более агрессивным и поздним будет патологический ответ. Заболевание имеет две постнатальные фазы [122, 189, 186, 285], которым, возможно, предшествует префаза [228] антенатальной сенсibilизации посредством воспаления. Понимание этих фаз и их причин является залогом создания оптимальной послеродовой среды для преждевременно рожденных детей.

В 1952 году Patz с соавт. [274] в проведенном ими клиническом исследовании показали связь между использованием очень высоких концентраций кислорода и РН. Затем Ashton N. [96] в эксперименте на кошках определил понятие токсичности кислорода (фаза 1) с последующей гипоксически опосредованной вазопрлиферацией (фаза 2).

И в клинических, и в экспериментальных исследованиях [186, 315, 135] установлено, что гипероксия является ведущим фактором остановки роста сосудов в фазе 1. Даже комнатный воздух может привести к гипероксии по сравнению с внутриматочной средой, где среднее давление кислорода во второй половине беременности составляет менее 50 мм рт. ст. [258]. Что еще более важно, дополнительный кислород, подаваемый недоношенным детям с дыхательной недостаточностью, может привести к аномально высокому насыщению кислородом. В свою очередь, гипероксия приводит к подавлению регулируемых кислородом ангиогенных факторов роста, в частности эритропоэтина (EPO) [121, 123] и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [283]. Это останавливает рост сосудов сетчатки, а также вызывает потерю части уже существующих сосудов сетчатки [282] (процесс, который в эксперименте на мышах был частично обращен вспять при замене VEGF и эритропоэтина) [121, 123, 283, 282]. Есть предположение, что у более зрелых детей воздействие высоких концентраций кислорода приводит к утрате уже имеющихся сосудов, чего не наблюдается при контролируемой доставке кислорода, которая в основном приводит к прекращению роста сосудов [283, 282, 309].

У младенцев, рожденных до завершения третьего триместра беременности, отсутствует инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [190], обычно присутствующий в оптимальных концентрациях в матке, что также может способствовать остановке роста сосудов. IGF-1 является важным для нормального роста и развития многих тканей, включая головной мозг и кровеносные сосуды. В литературе упоминаются клинические исследования, подтверждающие гипотезу о том, что системные инфузии IGF-1 до ожидаемого уровня у недоношенных детей снижают риск развития РН. Более того, потеря по материнской линии  $\omega$  длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, возможно, также играет роль в патогенезе РН [134, 277].

Прогрессирование РН происходит следующим образом. Внутриутробно концентрация кислорода низкая, и рост сосудов нормальный. Фаза 1: если ребенок рождается в срок до 30 недель постменструального возраста, васкуляризация сетчатки ингибируется из-за гипероксии и потери питательных веществ и факторов роста, которые плод получал от матери внутриутробно. Рост кровеносных сосудов останавливается, и по мере созревания сетчатки и увеличения метаболического спроса возникает гипоксия. Фаза 2: гипоксическая сетчатка стимулирует экспрессию регулируемых кислородом факторов, таких как эритропоэтин (ЭПО) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые стимулируют неоваскуляризацию сетчатки. Концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) медленно увеличиваются от низких, после преждевременных родов, до достаточно высоких для активации VEGF. Исходя из этого, разрешение РН могло бы быть достигнуто посредством предотвращения фазы 1 путем увеличения внутриутробной концентрации IGF-1 и ограничения кислорода для предупреждения подавления VEGF. В качестве альтернативного варианта, VEGF в фазе 2 можно подавить лазерной терапией или применением антител.

Фаза 2 характеризуется пролиферацией кровеносных сосудов [350]. Новые сосуды плохо перфузируют сетчатку, что приводит к образованию



фиброзных рубцов и отслойке сетчатки. У большинства детей РН регрессирует спонтанно, и сосуды сетчатки кажутся нормальными, однако, невральный дефицит (потеря фоторецепторной функции) может сохраняться даже в легких случаях [163].

В современной литературе в патогенетическом аспекте рассматривается роль сигнального пути Wnt в развитии РН. Преждевременные роды нарушают хорошо организованную последовательность нормального развития сосудов сетчатки. Сигнальный путь Wnt – это эволюционно сохраненный путь передачи сигнала, который модулирует клеточную и тканевую дифференцировку [264]. Что касается развития глаза, сегмент porrin-FZD4 был идентифицирован как играющий ключевую роль в ангиогенезе сетчатки и формировании сосудов [271, 142]. Мутации, влияющие на гены этого пути, могут привести к детским витреоретинопатиям, например, таким, как болезнь Норри, кроме того, псевдоглиоме, остеопорозу и д.т. Интересно, что исследования выявили мутации FZD4, LRP5 и TSPAN 12 у пациентов с развитой РН [221, 366, 193].

Исследования, изучающие сигнальный путь Wnt, имеют два направления: плацентарный гомеостаза и дифференциальная диагностика РН и семейной экссудативной витреоретинопатии (СЭВРП).

*Плацентарный гомеостаз.* Сигнальный путь Wnt играет важную роль в плацентарном гомеостазе [220, 318]. Так, по данным Hsieh M. с соавт. [199], маркеры ангиогенеза и формирования сосудов были снижены в лютеиновых телах мышей FZD4-null, и эти мыши были бесплодны [199]. Аналогично, porrin-FZD4 был локализован в маточных кровеносных сосудах и децидуальных клетках у крыс [211], а NDP мыши имели дефекты в развитии сосудов и децидуализации эндометрия во время беременности, что привело к эмбриональной недостаточности. У людей экспрессия NDP обнаруживалась в плаценте, а экспрессия FZD4 была локализована в мезенхимальных клетках ворсинок плаценты. В одном из исследований [184] было показано, что

двойная миссенсовая мутация в FZD4 была связана с более низкой, чем обычно, массой тела при рождении для гестационного возраста у младенцев с РН по сравнению с другими недоношенными детьми. Этот факт предполагает, что дефекты сигнального пути Wnt могут способствовать патогенезу РН, косвенно через задержку внутриутробного развития и непосредственно через изменения в развитии сосудов сетчатки [220, 138].

*Дифференциальная диагностика РН и СЭВРП.* В клинической практике встречаются младенцы, у которых есть несоответствие между их статусом при рождении и состоянием глазного дна. Эти дети являются недоношенными, но не критически, однако, при этом у них развивается тяжелая РН. В таких атипичных случаях следует принимать во внимание возможность мутаций сигнального пути Wnt, так они могут указывать на модификацию заболевания и быть значимыми в плане прогноза.

Следует отметить, что в дифференциальной диагностике РН и СЭВРП широкопольная ФАГ может дать ценную информацию. Так, при РН будет иметь место вал, артериовенозное шунтирование и формирование пучков сосудов. Напротив, для СЭВРП характерна арборизация, без образования вала, без шунтирования и обрыва периферических сосудов, как при РН, но при СЭВРП более выражена экссудация. При этом циркулярное сокращение гиалоида гораздо более характерно для РН.

### **1.3. Факторы риска развития РН**

Определяющим фактором риска развития РН является недоношенность с обратной зависимостью между гестационным сроком и частотой и тяжестью заболевания [16]. Кроме этого, в литературе рассматривается целый ряд других факторов [44, 57, 51, 216]. Среди них световое воздействие, влияние кислорода, концентрация IGF-1, гипергликемия, сопутствующая патология.

*Роль света.* Свет, проходящий через живот матери, оказывает влияние на развитие сосудов сетчатки плода в течение времени, соответствующего первому триместру беременности [290]. Это, по-видимому, исходит из фетального пути световой реакции, в котором нейроны сетчатки и ангиогенез регулируются экспрессией меланопсина, а не материнскими факторами. Экспериментальные исследования, изучавшие связь между нейротрофическим фактором, мозговым нейротрофическим фактором (BDNF), светоиндуцированным воздействием на созревание ганглиозных клеток и РН, показали, что BDNF играет важную роль в созревании ганглиозных клеток и снижается у мышей, выращенных в темноте [175].

*Кислород.* Вопрос о правильном балансе между высоким содержанием кислорода в раннем постнатальном периоде для предотвращения смертности и низким содержанием кислорода для предотвращения потери сосудов в фазе 1 РН является принципиально важным, но остается до сих пор нерешенным [66].

Колебания концентрации кислорода в течение первых нескольких недель жизни также связаны с риском развития РН [281, 303, 137, 374, 279, 280]. Кроме того, установлено, что высокая частота прерывистой гипоксии в течение первых 8 недель жизни вызывает тяжелую РН в поздние сроки [143].

*Срок гестации и масса тела при рождении.* Низкий гестационный возраст и низкий для определенного гестационного срока вес при рождении являются основными факторами риска развития РН [140, 348]. Оба фактора связаны со степенью нервно-сосудистой незрелости сетчатки при рождении и, следовательно, уязвимостью сетчатки к ишемии.

*Низкая концентрация IGF-1.* Есть предположение, что низкий уровень IGF-1 может способствовать подавлению роста сосудов при РН [198]. IGF-1 также тесно связан с постнатальным набором веса недоношенными детьми [150]. Важность постнатального набора веса в развитии РН была показана в клиническом исследовании в 2003 году [150]. Низкий уровень сывороточного

IGF-1 после преждевременных родов, связанный с плохим постнатальным ростом и риском развития РН, также зависит от незрелости, повышенной скорости метаболизма, недостаточного питания и сопутствующих заболеваний, что может привести к порочному кругу, при котором питание плохо усваивается, а общий рост и рост сосудов нарушаются в течение первых нескольких недель жизни [17].

*Гипергликемия.* Повышенные концентрации глюкозы в крови новорожденных могут увеличивать риск развития РН [165, 153, 105]. В исследовании Каемрpf W. с соавт. [209], проведенном на 372 младенцах, рожденных до 30 недель беременности, усиленное питание само по себе (без добавления IGF-1) вызвало гипергликемию, которая потребовала активного применения инсулина. Как гипергликемия, так и использование инсулина были связаны с увеличением тяжелых (от 4% до 9%), а также более легких форм РН. Эти выводы подчеркивают важность комплексного подхода к профилактике заболевания.

*Другие факторы риска.* Неонатальные инфекции, в частности грибковые [242], также являются факторами риска развития РН. Было показано, что поздняя неонатальная бактериемия связана с тяжелой РН у новорожденных с крайне низким гестационным сроком [332]. Повышенный риск РН вследствие инфекции может быть частично обусловлен системным воспалением, которое вкупе с гипероксией опосредует инфицирование плаценты [14, 15, 124, 125].

Генетические факторы также могут влиять на риск развития РН. Заболевание встречается чаще у белых, чем у черных младенцев, и чаще у мальчиков, чем у девочек [294]. Генетические полиморфизмы могут изменять функцию генов, что может повлиять на течение заболевания; однако, ни один генетический фактор, идентифицированный до настоящего времени, не является причиной РН.

*Сопутствующая патология.* РН часто протекает в сочетании с другими неонатальными заболеваниями, такими как неврологическая дисфункция,

некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние и бронхолегочная дисплазия [232]. У крайне недоношенных детей тяжелая РН может считаться прогностическим фактором риска летального исхода или тяжелой инвалидности в возрасте 11 лет [154], поэтому решение проблемы плохого постнатального роста, гипероксии, инфекции и воспаления для снижения риска РН может также снизить риск этих сопутствующих заболеваний. Поскольку сетчатка является частью ЦНС, снижение факторов риска, влияющих на постнатальное развитие сетчатки, также может оказывать положительное влияние на развитие головного мозга.

## **1.4. Классификация РН**

### **1.4.1. Международная классификация РН**

В то время, когда была описана ретролентальная фиброплазия, техническая возможность визуализировать периферические отделы сетчатки была ограничена. Непрямой офтальмоскоп был разработан Чарльзом Скепенсом и Олегом Померанцевым и популяризирован в 1950-х-60-х годах, т.е. после первых сообщений о ретролентальной фиброплазии.

Знания о влиянии неконтролируемой высокой концентрации инспирированного кислорода при рождении и появившиеся возможности исследования периферии сетчатки привели к пониманию существования более ранних стадий РН, чем ретролентальная фиброплазия.

В 1984 г. группой ICROP была разработана Международная классификация активной РН, включавшая пять стадий, разделение глазного дна на три зоны и наличие или отсутствие плюс-болезни [95]. Также были классифицированы рубцовые стадии [351].

Стадии РН проходят путь от неполной васкуляризации (преретинопатия [87]) до различных явлений на границе между васкуляризированной и

аваскулярной сетчаткой: демаркационная линия на стадии 1, объемный вал на стадии 2 и «экстраретинальная неоваскуляризация» (т. е. интравитреальная вазопролиферация), которая прорастает от вала в стекловидное тело, на стадии 3. Стадия 4 РН включает частичную отслойку сетчатки с подстадией 4а – без вовлечения макулы – и подстадией 4b – с вовлечением макулы. Стадия 5 РН характеризует полную отслойку сетчатки, хотя сетчатка на периферии может прилежать, особенно если была проведена коагуляция: криотерапия или лазерная.

Были определены зоны РН. Зона I – окружность с центром в зрительном нерве с радиусом, равным удвоенному расстоянию между зрительным нервом и макулой; зона II – окружность с центром в зрительном нерве с радиусом, равным расстоянию от зрительного нерва до зубчатой линии с носовой стороны; зона III – оставшийся «полумесяц» с височной стороны [286].

Плюс-болезнь изначально была описательным термином, указывающим на расширение и извитость артериол и вен сетчатки [275].

#### **1.4.2. Тяжелая РН**

Под тяжелой РН понимают 3 стадию заболевания и плюс-болезнь. Первоначально тяжелая РН определялась как пороговая РН, совокупность изменений сетчатки, которые предсказывали 50%-ный риск неблагоприятного исхода (например, отслойка сетчатки, тракции, ретролентальный фиброз, слепота). Исследование CRYO-RON так определило пороговую РН: плюс-болезнь во всех 4 квадрантах в зоне I или II со стадией 3 РН в 5-ти последовательных или 8-ми суммарных часовых меридианах. Пороговая РН в зоне II указывала на 50%-ный риск неблагоприятного исхода. В зоне I частота неблагоприятных исходов была значительно выше, более чем в 80% случаев [311].

Высокий процент неблагоприятных исходов в зоне I привел к выделению задней агрессивной РН (APROP), при которой имела место неполная васкуляризация в зоне I или задней части зоны II, проявляющаяся в основном плюс-болезнью и плоской интравитреальной неоваскуляризацией. Задняя агрессивная РН развивалась у младенцев в раннем постгестационном или постменструальном возрасте (33-35 недель) и имела стремительное течение без типичного прогрессирования от стадии 1 до стадии 2 и до развития тяжелой РН.

Задняя агрессивная РН отличалась от тяжелой РН [187] тем, что быстро прогрессировала до 4 и 5 стадий, часто в течение 1-2 недель с момента первичного обследования [337]. Помимо задней агрессивной РН, в классификацию было добавлено определение преплюс-болезни, чтобы обозначить состояние повышенной извитости и расширения сосудов, которое не соответствовало тяжести, характерной для плюс-болезни [328].

Отчасти из-за выделения задней агрессивной формы РН был проявлен интерес к определению более ранней степени тяжести заболевания, при которой необходимо проведение лечения. С использованием математических моделей для допороговой РН был спрогнозирован риск неблагоприятного исхода 15% [150, 180].

Результаты раннего лечения РН были оценены в ходе исследования ETROP. ETROP обосновало проведение абляции (лазер предпочтительнее криотерапии) периферической аваскулярной сетчатки при предпороговой РН с высоким риском. Следует пояснить, что комитет ETROP пересмотрел руководящие принципы с целью определения клинически обоснованного метода для лечения предпороговой РН высокого риска в условиях отделений выхаживания недоношенных. Это новое сочетание признаков было названо РН типа 1 [150], которая определялась как: зона I, любая стадия с плюс-болезнью; зона I, стадия 3 без плюс-болезни; зона II, стадия 2 или 3 с плюс-болезнью.

Согласно литературным данным, для прогнозирования срока возникновения тяжелой РН лучше использовать постконцептуальный возраст (ПКВ) (сумма хронологического и гестационного возраста в неделях), чем гестационный возраст и вес при рождении. РН типа 1 развивается к 35 неделе ПКВ [150], пороговая РН – примерно в 37 недель ПКВ [311].

### **1.4.3. Клинически значимая РН**

По мере развития технологий, появилась возможность получать широкоугольные изображения сетчатки глаза младенцев с помощью контактных методов. В ранних исследованиях сообщалось о роли контактной визуализации для скрининга РН [329, 101, 158]. Исследование PhotoROP включало несколько клиник, в которых проводили непрямую офтальмоскопию с целью определения тяжести РН. Также получали цифровые изображения глазного дна, которые передавали в экспертный центр для расшифровки. Было найдено соответствие между диагнозами, поставленными при непосредственном обследовании пациентов и на основании анализа изображений, а также не было выявлено существенной разницы в сроках «клинически значимой РН», диагностированной по изображениям, и РН 1 типа [329, 101].

В последующем наличие стадии 3 РН, РН в зоне I или плюс-болезни получило название «клинически значимая» РН, чтобы указать на обязательность обследования ребенка специалистом-офтальмологом для оценки необходимости проведения лечения [151].

В связи с вышесказанным следует отметить, что телемедицина рассматривается как инструмент для решения проблемы РН в рамках общемировой тенденции к увеличению числа недоношенных детей, требующих скрининга, при недостаточном количестве местных офтальмологов, обученных скринингу и лечению тяжелой РН [169, 343].



Исследование eROP поддержало обоснованность применения дистанционной оценки клинически значимой РН и показало обоснованность получения цифровых изображений глазного дна операторами (не врачами) для передачи их в центр для анализа экспертом по РН [139, 289]. По данным eROP, интегрированное согласие составляет 0,43 для болезни зоны I, 0,57 – для плюс-болезни и 0,67 – для 3 стадии РН [329]. eROP также определило прогностические факторы развития клинически значимой РН, следующие после гестационного возраста и низкой массой тела при рождении: пре-плюс болезнь, кровоизлияние в сетчатку, 2 стадия, механическая вентиляция легких на момент первого осмотра [367].

Исследование KIDROP представляет собой стандартизированный телемедицинский подход к РН. В него были включены 81 отделение новорожденных с низким уровнем медицинской помощи в сельских районах Индии. Использовали метод телемедицины, участвовали новорожденные из группы скрининга РН [343]. С 2015 г. несколько публикаций из e-ROP предоставили доказательства обоснованности использования телемедицины для РН, включая то, что характеристики изображения в 34-недельном постменструальном возрасте позволяют прогнозировать тяжелую РН и могут быть полезны в определении тактики ведения пациентов [368].

Были разработаны некоторые другие подходы для получения изображений глазного дна, включая использование IPHones. Несмотря на то, что эти методы полезны в качестве вспомогательных средств для обследований в стационаре, они не рекомендуются в качестве замены обследований квалифицированными офтальмологами до тех пор, пока не будет проверена и доказана их пригодность.

#### 1.4.4. Клинико-морфометрическая классификация РН

Накопленный в ходе регулярных скрининговых осмотров и динамического мониторинга недоношенных детей с активной РН клинический опыт, разработка и активное использование объективного метода цифровой морфометрии при помощи оригинальных компьютерных программ «3D-Eye» (2007) и «ROP-MORPHOMETRY» (2009) способствовали появлению клинико-морфометрической классификации РН, разработанной в 2007 г. российскими специалистами (А.В. Терещенко) [74].

Данная классификация, в отличие от Международной классификации РН (An international classification of retinopathy of prematurity, 1984; The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited, 2005), помимо деления патологического процесса на стадии, предусматривает выделение благоприятного и неблагоприятного типов течения внутри каждой стадии на основе морфометрических показателей сетчатки и ретинальных сосудов. При этом благоприятным является тип, при котором высока вероятность регресса РН, при неблагоприятном типе вероятность регресса минимальна, и заболевание переходит в следующую стадию. Использование клинико-морфометрической классификации на практике способствует определению оптимальной тактики ведения и лечения пациентов с РН. К настоящему моменту (2018 г.) наработаны данные, на основании которых возможно дальнейшее расширение клинико-морфометрической классификации РН с учетом атипичных проявлений благоприятного и неблагоприятного типов течения заболевания [25].

## 1.5. Скрининг РН

Своевременный скрининг и раннее лечение остаются наиболее важными факторами предотвращения последствий РН, на протяжении всей жизни угрожающих зрению пациента.

Реальностью стала телемедицинская помощь младенцам с РН. Достигнуто высокое качество цифровых изображений глазного дна, разработано программное обеспечение для их анализа. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность дистанционного скрининга, который в настоящее время в мировой практике является основным для пациентов с РН.

### 1.5.1. Критерии скрининга РН

На сегодняшний день в разных странах приняты разные критерии скрининга РН. Это зависит от социально-экономического состояния и уровня медицинского обслуживания в том или ином государстве.

В развитых странах риск слепоты от РН составляет <10%, но может достигать 40% в развивающихся странах [288], где более крупные и более доношенные младенцы страдают тяжелыми стадиями РН [313, 236]. Это подчеркивает важность разработки индивидуальных критериев группы риска РН для отдельных регионов мира.

В высокоразвитых странах РН требует лечения только у недоношенных с экстремально низким весом при рождении (т. е., тип 1 РН) [197]. Так, в Великобритании, в 2014 году средний срок гестации у пролеченных по поводу РН детей составлял 25 недель (24,3-26,1 недель), а средний вес при рождении – 706 г (620-821 г) [94]. Схожие данные получены в США. Например, в Джорджии у детей с типом 1 РН срок гестации составляет 24-25 недель, а вес при рождении – от 604-741 г [287]. Однако в странах, переживающих 3-ю

эпидемию РН, срок гестации и вес при рождении у детей с типом 1 РН может быть гораздо выше [167]. В Бангладеш средний срок гестации у детей с РН, требующей лечения, составил 31,4 неделю (24-36), а средний вес при рождении – 1400 г (600-2,500 г). Аналогичные данные были получены в Индии [344].

В руководстве, опубликованном совместно Американской академией офтальмологии, Американской академией педиатрии и Американской ассоциацией детской офтальмологии, указано, что младенцы с весом при рождении до 1500 г или гестационным сроком не более 30 недель, и младенцы с весом при рождении 1500-2000 г или гестационным сроком более 30 недель с нестабильным соматическим состоянием должны пройти расширенные офтальмоскопические обследования в рамках скрининга РН [156].

В Латинской Америке несколько стран имеют национальные клинические рекомендации, которые были разработаны с использованием методологии GRADE в Аргентине в 2016 году [248], Министерством здравоохранения Мексики в 2010 г. [312] и Министерством социального обеспечения Мексики в 2015 г. [203]. В Чили существуют руководящие принципы скрининга РН в рамках экспертного обзора [249], в то время как руководящие принципы в Коста-Рике, на Кубе, в Сальвадоре и Никарагуа имеются, но не опубликованы в общедоступных источниках. Критерии для скрининга в этих странах варьируют от < 1500 < 2000 г и от < 32 < 34 недель гестационного возраста, и рекомендуют скрининг недоношенных детей с любой массой тела при рождении, которые имеют такие факторы риска, как сепсис и переливание продуктов крови.

В Индии из-за развития тяжелой РН у более зрелых недоношенных новорожденных по сравнению со странами с высоким уровнем доходов [306], рекомендован скрининг новорожденных, родившихся до 34 недель беременности и, если срок беременности не известен, новорожденных, родившихся с весом менее 2000 г. [291]. Кроме того, новорожденным,

родившимся в 35-36 недель беременности, также необходимо пройти скрининг при наличии факторов риска РН. Эти рекомендации повышают чувствительность скрининговых программ, значительно увеличивая количество недоношенных новорожденных, которым необходимо обследование глаз, так как большинство недоношенных новорожденных появляются после 32 недель гестации. Ожидается, что улучшение качества неонатальной помощи приведет к исключению относительно зрелых недоношенных из программы скрининга РН [314].

Руководства по РН в Южной Африке предусматривают, что скринингу подлежат дети с гестационным сроком <32 недель или весом при рождении <1500 г, а также недоношенные с весом при рождении 1500-2000 г при наличии факторов риска, включая дополнительный кислород. Первый скрининг проводится в 4-6-недельном возрасте или в 31-33-недельном постменструальном возрасте (в зависимости от того, что позднее), но не позднее постменструального возраста 37 недель.

В Российской Федерации Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинга и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» («Ассоциация врачей офтальмологов», М., 2013) [85] предусматривают, что осмотру врачом-офтальмологом подлежат все недоношенные дети, рожденные при сроке беременности до 35 недель и/или с массой тела менее 2000 г. Дети группы риска должны проходить первое скрининговое обследование до выписки из медицинского учреждения. Выделение новорожденных недоношенных детей группы риска развития РН на основе вышеперечисленных критериев осуществляется врачами – анестезиологами-реаниматологами отделений реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и врачами-неонатологами отделений патологии новорожденных и недоношенных детей медицинских организаций. Врачи анестезиологи-реаниматологи и врачи-неонатологи организуют осмотр и наблюдение новорожденных недоношенных детей группы риска врачом-

офтальмологом до выписки из медицинского учреждения. Начало скрининга активной РН должно основываться на постконцептуальном возрасте (ПКВ) ребенка. Первичный осмотр офтальмологом недоношенных детей, рожденных в гестационном возрасте 22-26 недель, должен осуществляться на 30-31 неделе ПКВ; на 27-31 неделе – с 4-й недели жизни; на 32 и более – с 3-й недели жизни ребенка [55].

Критерии скрининга РН в РФ требуют пересмотра в связи с изменением характера течения заболевания, отмечающегося у недоношенных младенцев в последние годы, когда заболевание приобрело более агрессивную и тяжелую форму [89].

На протяжении значительного периода времени скрининг РН обычно включал непрямую бинокулярную офтальмоскопию (НБО) в отделении интенсивной терапии новорожденных (ОИТ), при этом была необходима координация персонала ОИТ с офтальмологом, выполняющим скрининг. Стандартно применялся метод склеральной депрессии, который не всегда без осложнений переносился недоношенными детьми и мог вызвать апноэ, брадикардию и аспирацию [302, 225].

НБО и рисунки сетчатки использовались для скрининга и документирования РН с 50-х годов прошлого столетия. Несомненно, внедрение международной классификации РН позволило стандартизировать критерии тяжести заболевания, описание и локализацию патологий сетчатки при РН [95]. Тем не менее, существенным ограничением скрининговых осмотров в отделениях выхаживания недоношенных является субъективность эксперта в интерпретации результатов непрямой бинокулярной офтальмоскопии, особенно в ходе прижизненного обследования. В ряде случаев узкий зрачок, помутнение роговицы, *tunica vasculosa lentis* и хейз в стекловидном теле делают исследование еще более сложным. В нескольких публикациях показан широкий диапазон разногласий в постановке диагноза и

определении тяжести РН среди специалистов, проводящих скрининг РН [276, 130].

В исследовании CRYO-ROP разногласия между двумя квалифицированными экспертами о наличии пороговой РН были отмечены в 12% случаев [253]. Ранее документирование результатов исследования было основано исключительно на памяти врача с использованием бумажных записей и рукописных эскизов, позднее – электронных медицинских записей, в которых использовали инструменты рисования и шаблоны.

Уже давно отмечается дисбаланс между числом недоношенных детей, нуждающихся в скрининге РН, и числом офтальмологов, выполняющих его. В 2006 году опрос 224 детских офтальмологов и специалистов по заболеваниям сетчатки, проведенный американской Академией офтальмологии, показал, что только 54% специалистов по заболеваниям сетчатки и детских офтальмологов были готовы к ведению пациентов с РН, и 20% из них рассматривали возможность прекращения этой работы из-за снижения размера вознаграждения и высокой медико-правовой ответственности [115].

### **1.5.2. Телемедицина и скрининг РН**

Технология телемедицины предполагает использование телекоммуникационных и информационных технологий для оказания медицинской помощи дистанционно [155, 110, 97]. Что касается основного принципа телемедицины «сохранять и пересылать», то он включает в себя сбор данных о пациентах, как правило, операторами-неспециалистами для последующей интерпретации удаленным экспертом.

Все большее значение во всем мире телемедицина приобретает как эффективная модель доставки качественной офтальмологической помощи населению, проживающему в удаленных и труднодоступных местностях

[157]. Её успешно применяют в скрининге диабетической ретинопатии, макулярных заболеваний, глаукомы [369].

Первые публикации о телемедицинском скрининге РН относятся к 1999-2000 гг. [238, 321], когда специалисты начали использовать ретинальную педиатрическую систему RetCam-120, которая дала возможность получать цифровые изображения сетчатки глазного дна недоношенных новорожденных и открыла перспективы для широкого внедрения телемедицинских технологий в скрининг, диагностику, лечение и ведение пациентов с РН.

Специалисты отмечают значительную экономическую эффективность телемедицины РН по сравнению со стандартными диагностическими методами, такими, как проведение непрямой бинокулярной офтальмоскопии при непосредственной консультации пациента врачом-офтальмологом [159, 204].

При сравнении времени проведения диагностического исследования пациентов с РН с использованием стандартной непрямой офтальмоскопии и посредством телемедицины исследователи пришли к заключению, что телемедицинские технологии способствуют сокращению затрат времени врачей-офтальмологов, занимающихся ведением пациентов с РН ( $1,75 \pm 0,80$  мин на одного пациента (с применением непрямой офтальмоскопии –  $6,63 \pm 2,28$  мин)) [297].

В литературе неоднократно подчеркивается значение телемедицины в странах с низким экономическим развитием, где остро стоит проблема перенаселения и дефицита квалифицированных врачей-офтальмологов. Развитие и внедрение телемедицинских технологий, обучение операторов (без врачебной квалификации) цифровых изображений сетчатки способствует своевременному выявлению детей со стадиями заболевания, требующими консультации офтальмолога и лечения, и направлению их в профильные клиники [213, 98]. При этом демонстрируется высокая точность интерпретации изображений глазного дна в ходе телемедицинского



скрининга, особенно при пороговых стадиях РН, наличии плюс-болезни, РН 1 типа и т.п. [131].

Ossandón D. с соавт. также показали, что при интерпретации данных телемедицины экспертами и неспециалистами по РН операторы без врачебной квалификации лучше всего дифференцируют РН в 1-й зоне, 3 стадию РН в 1-й и 2-й зоне глазного дна, плюс-болезнь [266].

Большая практическая ценность телемедицины в определении стадий РН, требующих лечения, подчеркнута в работе D. Weaver и T. Murdock [352]. В 2007-2011 гг. в неонатальном центре г. Грейт-Фоллс, штат Монтана, США, проведены 582 телемедицинских исследования 137 недоношенных младенцев. Изображения глазного дна, полученные при помощи ретинальной камеры RetCam II, пересылались для анализа дистанционно удаленному детскому офтальмологу. Благодаря грамотным телемедицинским консультациям, во всех случаях, требовавших лечения, дети были своевременно переведены в специализированный центр, где им проводилась ЛКС, получены хорошие результаты, ни у одного пациента заболевание не перешло в 4 или 5 стадию.

Также Cernichiaro-Espinosa L. с соавт. отмечают, что телемедицина РН непрерывно развивается, позволяя пациентам из отдаленных регионов дистанционно получать квалифицированные консультации специалистов-ретинологов. Это способствует повышению качества ведения и лечения пациентов с РН и, в последующем, к снижению инвалидности по зрению и улучшению качества жизни [117].

Следует особо отметить проведение в странах Европы, в США, Индии многолетних многоцентровых исследований по применению телемедицины в диагностике и лечении РН: e-ROP, SUNDRON, KIDROP и т.п. Их отличительной особенностью является включение множества специалистов из нескольких медицинских клиник, большое количество обследуемых пациентов, разносторонний анализ результатов, многоплановость выводов и заключений [173, 240, 255].

Так, в рамках программы KIDROP за 77 месяцев в 36 индийских клиниках в ходе 7 106 фотосессий были проанализированы 20 214 снимков глазного дна недоношенных детей. Частота выявления различных стадий РН и РН, требующей лечения, составила 22,39% и 3,57% соответственно. Установлена более высокая частота развития тяжелой РН в частных клиниках (7,1%) по сравнению с государственными (1,7%) [343].

E-ROP исследование (The multicenter Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-phase ROP) проводилось для оценки надежности, осуществимости, безопасности и экономической эффективности системы телемедицины РН. В него были включены 2000 недоношенных младенцев с массой тела при рождении менее 1251 г. Задействованы 12 медицинских центров в США и Канаде, сертифицированы 27 координаторов, 34 врача-офтальмолога, 26 операторов. Отмечено, исследование показало свою состоятельность и может использоваться для разносторонней поддержки телемедицинских исследований по другим глазным заболеваниям [173].

В рамках того же проекта, в исследовании, проведенном на 979 пациентах с ранними стадиями РН, было установлено, что прогностическими критериями развития стадий РН, требующих лечения, являются низкий вес при рождении (менее 1100 г) и глубокая недоношенность (гестационный срок менее 28 недель), наличие преплюс-болезни, развитие 2 стадии РН, ретинальные геморрагии. По мнению специалистов, эти факторы могут помочь своевременно выявлять и направлять младенцев на обследование по поводу РН к квалифицированным детским врачам-офтальмологам [367].

В 2015 г. Wang S., Callaway N., Wallenstein M. опубликовали данные 6-летнего исследования Стэнфордского университета по телемедицинскому скринингу РН (Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP)) [349]. В период с 1 декабря 2005 по 30 ноября 2011 в 6-ти перинатальных центрах проводился дистанционный скрининг недоношенных детей с использованием цифровых систем RetCam II/III (Clarity

Medical Systems, Pleasanton, Calif.) для выявления стадий РН, требующих лечения. Выполнены 2169 исследований 1216 глаз. Зарегистрированы 26 970 изображений глазного дна (в среднем 3,56 исследований и 44,28 снимков на одного пациента). Стадии РН, требующие лечения, выявлены у 22 младенцев (3,6%). Определены чувствительность и специфичность дистанционного скрининга в сравнении с непосредственным обследованием методом бинокулярной офтальмоскопии: 100% и 99,8% соответственно. Положительная прогностическая значимость составила 95,5%, отрицательную прогностическая значимость – 100%. Проведенный ретроспективный анализ полученных результатов позволил заключить, что телемедицина является точным, безопасным, надежным и экономически эффективным инструментом, увеличивающим доступность квалифицированной офтальмологической помощи и способствующим ее фокусировке на младенцах с РН, которым при отсутствии своевременной диагностики и лечения угрожала бы потеря зрения.

Результаты, аналогичные SUNDROP, были продемонстрированы в телемедицинских программах в Германии и Индии [343]. Кроме того, в одном из исследований дистанционный скрининг РН привел к сокращению прямых обследований детей на 84%, при этом время проведения необходимых лечебных мероприятий упущено не было [334].

Следует отметить, что до внедрения телемедицинской практики клиническое определение РН зоны 1 и наличия плюс-болезни являлось непростой задачей [130, 129], что имело важные последствия, поскольку большинство решений о лечении РН основаны именно на наличии плюс-болезни или РН зоны 1 [317]. Поэтому фотографический скрининг особенно полезен в диагностике плюс-болезни и РН типа 1 в целом, поскольку на сегодня существует уже целый ряд компьютерных программ, которые могут объективно количественно определять извитость сосудов сетчатки [166, 128, 222] или помогать в определении зоны 1.

Выявление изменений морфометрических характеристик структур сетчатки при РН с помощью специализированных программ имеет огромный потенциал, сводя к минимуму субъективизм в принятии диагностических решений.

На сегодняшний день зарубежные разработки в сфере специализированного программного обеспечения для морфометрического анализа сетчатки при РН: «RISA» (retinal image scale-space analysis), «VesselMap», «ROPtool», «Vessel Measurement V5.8», «ROPnet», «RetiView», «i-ROP» – позволяют определить диаметр и коэффициент извитости (КИ) магистральных ретинальных сосудов. При использовании программы «CAIAR» (Computer-Aided Image Analysis of the Retina), в отличие от вышеупомянутых, определялся диаметр вен и КИ артерий как первой зоны глазного дна, так и сосудов задней части второй зоны [247, 320, 222, 347, 128, 354, 215, 361, 212] Анализ в рамках указанных программ осуществлялся на базе двумерных цифровых изображений сетчатки.

Особо следует отметить разработки отечественных специалистов – программу «3D-EYE» (2007) и ее усовершенствованную версию «ROP-Morphometry» (2009). Данные программы обеспечивают детальную визуализацию сетчатки на основе трехмерной виртуальной сферы, выводя на качественно новый уровень оценку состояния ретинальных сосудов, включая периферические отделы на границе васкуляризированной и аваскулярной частей сетчатки. Возможности их включают расчет как общей площади сетчатки, так и отдельных ее зон, включая аваскулярную и васкуляризованную, диаметра сосудов на всем протяжении от ДЗН до периферии, извитости ретинальных артерий и вен, угла между сосудистыми аркадами. Это позволяет получить полную морфометрическую картину сетчатки и ретинальных сосудов у недоношенных детей, что незаменимо для

достоверного прогноза течения заболевания и оценки эффективности проведенного лечения [74, 77, 79].

На сегодняшний день в отечественной детской офтальмологии тема телемедицины РН находит отражение лишь в единичных публикациях [83]. Это направление развивается в привязке к крупным офтальмическим клиникам Москвы, Санкт-Петербурга, которые информируют об этом на сайтах в Интернете: [http://rdkb.ru/?page\\_id=151](http://rdkb.ru/?page_id=151); <http://www.jet-t.ru/template/jet-telemedicine/retinopathy>. Данные о проведении многоцентровых исследований отсутствуют.

### **1.5.3. Преимущества телемедицины в скрининге РН**

Очевидное преимущество использования телемедицины в скрининге РН заключается в том, что она позволяет улучшить доступ населения к качественному медицинскому обслуживанию за счет преодоления географических проблем. Это крайне важно, учитывая, что скрининг РН традиционно выполняется узкоспециализированными специалистами, которые могут быть недоступны для жителей отдаленных районов [352]. Телемедицина позволяет экономически эффективным образом осуществлять непосредственную связь между местными поставщиками медицинских услуг и экспертами-консультантами [204, 124]. Телемедицинские консультации также требуют значительно меньше времени врача, чем стандартные обследования НБО в отделениях выхаживания недоношенных.

Кроме того, получение фотографий глазного дна помогает в обучении родителей. Изображения иллюстрируют картину РН для семьи пациента, без них заболевание выглядит абстрактным и трудным для понимания. Следовало бы также документировать клиническое улучшение и передавать эти данные семьям и другим членам команды по уходу за пациентом с РН.

Фотографии глазного дна также могут служить учебным инструментом для менее опытных в скрининге РН специалистов или тех, кто проходит обучение. Недоношенные младенцы часто переводятся в учреждения третьего уровня, где есть специалисты по лечению РН. Районные же больницы часто принимают менее тяжелых недоношенных, и скрининг РН в таких учреждениях недостаточно эффективен. Таким образом, телемедицинский скрининг было бы целесообразно включить в программы непрерывного медицинского образования.

Наконец, телемедицина позволяет объективно документировать результаты обследования. Судебно-медицинский климат, окружающий РН, всегда был сложным и сдерживающим фактором для наличия большего количества компетентных в РН врачей. В то время как претензии о халатности, на самом деле, очень редки, каждый иск может иметь значительные финансовые последствия [141]. Врачи должны быть осведомлены о стратегиях управления рисками, и фотодокументация является одним из методов демонстрации обоснованной клинической практики, если дело доходит до юридической ответственности.

Существует мнение, что высокая стоимость широкопольной цифровой камеры является препятствием для участия в телемедицинских программах. Даже небольшие, более доступные ретинальные камеры стоят ~ \$90,000-\$140,000, что неподъёмно для небольших клиник. Появление новых, экономически эффективных технологий визуализации позволит большему числу центров участвовать в телемедицинском скрининге РН.

## **1.6. Современные методы диагностики ретинопатии недоношенных**

Появление технологий, обеспечивающих получение цифровых изображений сетчатки, изменили подходы к ведению пациентов с РН. Система RetCam в настоящее время наиболее широко используется для визуализации

глазного дна, с помощью нее можно получить широкопольные цифровые цветные изображения (до 130°) и выполнить флуоресцентную ангиографию пациенту с РН, находящемуся в кювезе, или под наркозом.

За последние несколько лет, помимо цифровой ретиноскопии, широкопольная флюоресцеиновая ангиография и спектральная ОКТ стали основными достижениями в диагностике РН.

### **1.6.1. Широкопольная ФАГ**

Несмотря на то, что диагноз РН основывается на результатах офтальмоскопии или цифровой ретиноскопии, ФАГ является полезным вспомогательным методом, особенно у пациентов с атипичными проявлениями. Характерный для 3 стадии вал, наблюдаемый при локализации РН преимущественно в зоне 2, часто отсутствует при задней агрессивной РН, при этом 3 стадия характеризуется плоской неоваскуляризацией, которую трудно идентифицировать, особенно если визуализация ограничена из-за миоза, хейза в стекловидном теле или плотной *tunica vasculosa lentis*. Широкопольная ФАГ помогает в выявлении плоской неоваскуляризации и более точно определяет границы между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой. На самых ранних стадиях РН ФАГ способствует выявлению сосудистых изменений, которые пока не доступны для офтальмоскопии или цифровой ретиноскопии [375].

В целом, ФАГ повышает чувствительность диагностики РН по сравнению с изолированной цифровой ретиноскопией [219, 176, 273]. В литературе также показана ценность ФАГ в оценке прогрессирования и регресса РН [257, 192, 270].

Кроме того, ФАГ может быть полезна в дифференциальной диагностике РН с другими синдромными и семейными витреоретинопатиями в случаях, когда течение заболевания не полностью соответствует картине РН, или РН

непропорционально тяжелее для гестационного возраста пациента или его массы тела при рождении [148, 170, 207].

### **1.6.2. Спектральная оптическая когерентная томография**

Микрометрическое аксиальное разрешение *in vivo* изображений спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) [19] позволило по-новому взглянуть на структурные особенности РН. Разработка пользовательских платформ OCT41, 42, а также ручных (Envisu; Leica, Buffalo Grove, IL) [149, 120] или стационарных (iVue/iStand; Optovue, Fremont, CA) [178, 152] приборов позволила получать изображения СОКТ у младенцев и маленьких детей.

СОКТ заднего полюса у недоношенных детей выявила до настоящего времени не известные особенности заболевания, в том числе гипоплазию фовеальной области с персистирующими внутренними слоями сетчатки [208, 178, 152, 293], цистовидные макулярные изменения [149, 152, 241, 227, 345], ретиношизис [208, 120, 254], задние гиаловидные образования и витреоретинальную тракцию [120].

Интересно, что многие из этих особенностей сохраняются или становятся более выраженными у подростков и взрослых пациентов, перенесших РН [327]. Что касается гипоплазии фовеальной области, было продемонстрировано, что структурные изменения, наблюдаемые на СОКТ, не всегда коррелируют с остротой зрения [338], что аналогично данным, полученным при семейной экссудативной витреоретинопатии (СЭВРП). Было показано, что хориоидея имеет меньшую толщину в глазах с развитой РН по сравнению со спонтанно регрессировавшей, и истончение хориоидеи, по-видимому, связано с ухудшением зрения у этих пациентов [363].

Благодаря использованию технологий СОКТ понимание особенностей РН стало глубже. Кроме того, можно ожидать, что интраоперационная ОКТ



также окажет значимое влияние на хирургические подходы и тактику ведения пациентов с РН.

## **1.7. Методы лечения ретинопатии недоношенных**

### **1.7.1. Криотерапия**

Стандарты лечения РН были сформулированы в результате проведения двух масштабных исследований. Это CRYO-ROP – Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group – рабочая группа по криотерапии при РН – и ETROP – Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group – рабочая группа по раннему лечению РН [136, 150].

Криотерапия была первым методом лечения, доказавшим свою эффективность в предотвращении неблагоприятных исходов РН. Методика заключалась в замораживании склеры, сосудистой оболочки и всей толщины аваскулярной сетчатки от наружной поверхности глаза. Показанием к лечению в CRYO-ROP было наличие 3 стадии РН в зоне I или II с плюс-болезнью по крайней мере в 5-ти последовательных или 8-ми суммарных часовых меридианах (впоследствии названных «пороговая РН»). Лечение пороговой РН привело к почти 50% снижению частоты отслойки сетчатки (21,8% в глазах, получавших криотерапию, по сравнению с 43% в глазах без лечения) [136]. Недостатком криотерапии были техническая сложность и трудоемкость, необходимость общего наркоза и вскрытия конъюнктивы при болезни зоны I.

Поскольку показатели неблагоприятного исхода после криотерапии все же были высокими, Национальный институт глазных болезней в 1999 году финансировал соглашение о сотрудничестве для поиска ответа на вопрос, будет ли лечение стадий, более ранних, чем пороговые, иметь лучшие результаты. Результаты исследования ETROP показали снижение неблагоприятных анатомических исходов с 15,6% до 9,1% через 9 месяцев

после лазерного лечения [150], выполненного на допороговой стадии с высоким риском прогрессирования по сравнению с лечением на пороговой стадии.

В результате, лазерная коагуляция сетчатки при допороговой РН или РН 1 типа стала стандартом лечения данного заболевания.

Любой случай, который не подходил под критерии лечения, впоследствии стал называться РН 2 типа. Для таких пациентов было рекомендовано наблюдение до наступления спонтанной регрессии или прогрессирования до стадии лечения.

Спонтанный регресс РН и / или полная васкуляризация сетчатки обычно происходит к 40-45 неделе ПКВ, через 3-4 месяца после рождения. Рекомендуется продолжать скрининг пациентов с РН до этого момента в соответствии с рекомендациями исследования ETROP.

### **1.7.2. Лазерное лечение РН**

Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) по-прежнему является «золотым стандартом» лечения РН [4, 56]. Тем не менее, существует множество клинических ситуаций, когда выполнение ЛКС технически сложно или результаты после ЛКС неудовлетворительны, несмотря на сливную коагуляцию сетчатки. К таким ситуациям относится наличие узкого зрачка вследствие выраженной *tunica vasculosa lentis* или рубеоза радужки, помутнение стекловидного тела или кровоизлияние в стекловидное тело, затрудняющее визуализацию сетчатки. Кроме того, по данным литературы, для РН I зоны характерны высокие показатели неблагоприятных исходов, несмотря на проведение сливной ЛКС [305].

Лазерное лечение РН должно проводиться под наблюдением неонатолога или анестезиолога. В основном для проведения лечения используют портативный непрямой инфракрасный диодный лазер либо Nd: YAG-лазер с

системой доставки через непрямой офтальмоскоп. Лазерное лечение также возможно в кювезе для нетранспортабельных детей, находящихся в специальных температурных и кислородных условиях [144, 307].

К передовым стоит отнести разработанную отечественными специалистами паттерновую технологию лазерного лечения РН. В 2009 г. впервые в мировой практике в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» была внедрена методика транспупиллярной паттерновой ЛКС (PASCAL) при активной РН. В ходе паттерновой ЛКС лазерное воздействие осуществляется не единичными коагулятами, а множественными, так называемыми «паттернами», которые могут содержать до нескольких десятков аппликаторов и иметь различную конфигурацию. Это в разы сокращает продолжительности сеанса ЛКС, повышает дозированность и прецизионность лазерного воздействия [74, 80, 78]. В настоящее время технология паттерновой ЛКС совершенствуется в сторону индивидуализации и учета особенностей геометрии патологического процесса у каждого пациента. Это стало возможным с появлением лазерных интегрированных систем нового поколения, таких как «Integre Pro Scan» с возможностью изменения формы, конфигурации и ориентации паттернов [74]. Это обеспечивает уменьшение суммарной энергетической нагрузки на сетчатку глаза недоношенного младенца с активной РН, оптимальное сопоставление друг с другом соседних паттернов, минимизацию использования режима одиночного импульса, уменьшение продолжительности сеанса лазеркоагуляции сетчатки и, соответственно, наркозного пособия недоношенному ребенку с сохранением высокой эффективности лазерного воздействия.

Несмотря на развитие и совершенствование технологий лазерного лечения, проблема прогрессирования РН после проведенной ЛКС не теряет своей актуальности.

Лазерная периферическая абляция сетчатки при РН включает в себе ряд неоднозначных моментов, как с точки зрения методики лечения, так и

координации усилий анестезиологов, неонатологов и персонала отделений выхаживания недоношенных. Доказано, что эффективность практически сливной ЛКС (расстояние между коагулятами равно радиусу коагулята) превосходит эффективность менее плотной ЛКС [102, 296]. Мощность лазера должна быть оттестирована соответствующим образом, потому что задний полюс требует большей мощности, тогда как более тонкая передняя сетчатка – меньшей. Ишемия переднего сегмента является редким, но потенциально возможным осложнением, которое может возникнуть, если была выполнена сливная коагуляция большой мощности [304]. Коагулятами покрывают аваскулярную сетчатку перед валом до *ora serrata*. Наиболее распространенными участками, для которых характерны пробелы ЛКС, являются зоны впереди (технически сложные) или в темпоральной выемке (плохое поглощение). Новообразованные сосуды и вал не должны подвергаться непосредственному лазерному воздействию, так как это может вызвать кровотечение. Плоская неоваскуляризация, которая характеризует заднюю агрессивную РН, может представлять проблемную зону ЛКС из-за перекрытия ветвями сосудов аваскулярной зоны. Было показано, что в таких случаях эффективна этапная ЛКС: плоские неоваскулярные комплексы регрессируют после первой ЛКС, а лежащая под ними аваскулярная сетчатка может быть обработана в ходе последующего сеанса [339]. Наконец, требуют особой осторожности дети с тяжелой анемией/тромбоцитопенией, которые подвержены более высокому риску кровотечения.

Лазерное лечение РН показывает высокие и предсказуемые результаты в достижении регресса заболевания. В большинстве случаев у всех пациентов после ЛКС в течение первых 9 недель после лечения наступает регресс либо происходит прогрессирование [133]. В исследовании ETRON, в 9% случаев произошло прогрессирование заболевания до отслойки сетчатки [295], но при этом расстояние между коагулятами составляло один коагулят [179]. Как указано выше, более плотная ЛКС дает лучшие результаты [102, 296]. Следует

также иметь в виде, что частота прогрессирования РН после ЛКС, проведенной в специализированных центрах, значительно ниже. Процесс прогрессирования заболевания после ЛКС происходит таким же образом, как при естественном течении РН. Однако периферическая сетчатка, обработанная лазером, почти никогда не отслаивается, что помогает сохранять анатомические соотношения структур глаза в ходе витрэктомии.

### 1.7.3. Анти-VEGF терапия

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) был признан ключевым в нормальном развитии ретинальных сосудов, а также патогенной неоваскуляризации сетчатки.

Первое сообщение о применении для лечения РН анти-VEGF препарата бевацизумаба (Авастин; Genentech, South San Francisco, CA), рекомбинантного гуманизированного анти-VEGF антитела, было опубликовано в 2007 году [333]: в исследовании BEAT-ROP («Bevacizumab устраняет ангиогенную угрозу ретинопатии недоношенных») [251] дети были рандомизированы на интравитреальную монотерапию бевацизумабом (IVB) (0,625 мг в 0,025 мл) или ЛКС.

VEGF-управляемая вазопрлиферативная фаза РН развивается в ответ на наличие аваскулярной периферической сетчатки, и поэтому логично рассматривать для лечения РН анти-VEGF терапию [43]. Ее преимущества по сравнению с лазерной коагуляцией включают техническую простоту введения, общую доступность и более низкую стоимость бевацизумаба (Авастин; Genentech, South San Francisco, CA), эргономические преимущества для лечащего врача, возможность выполнять процедуры без седации/интубации, уменьшение индуцированной близорукости, относительное сохранение полей зрения и более быстрый регресс неоваскуляризации. Таким образом, использование анти-VEGF-терапии off-

label становится все более популярным, и многие исследования продемонстрировали ее эффективность в достижении быстрого регресса РН [290, 251, 224, 256, 145, 63].

Возможные недостатки анти-VEGF терапии включают, но не ограничиваются тракционным воздействием фиброваскулярной пролиферации с прогрессирующей отслойкой сетчатки, непредсказуемой ранней и поздней реактивацией и системным воздействием анти-VEGF препарата.

Далее будет приведен краткий обзор основных исследований, посвященных применению анти-VEGF терапии для лечения активной РН.

*Исследование BEAT-ROP.* Многие неонатологи и офтальмологи приводят исследование BEAT-ROP в качестве обоснования для монотерапии анти-VEGF при РН. Исследование рандомизировало младенцев с 3 стадией РН для бевацизумаба или лазерной терапии и пришло к выводу, что бевацизумаб показывает лучшие результаты, чем ЛКС при РН зоны I. Однако исследование имело дизайн, состоящий только из серии случаев, а интерпретация полученных данных была ограничена наличием недостатков в разработке и выполнении исследования. В частности, доля неудачной ЛКС при РН зоны I составила 42%. Этот процент более, чем в два раза превышал показатели, описанные в ранее проведенных исследованиях [147, 162, 206]. Если бы процент успешного лазерного лечения был сопоставим с предыдущими отчетами, то не было бы статистически значимой разницы между применением бевацизумаба и лазерным лечением РН зоны I [300]. Несмотря на то, что исследование BEAT-ROP было авторитетным, специалистам стоит критически подходить к его оценке [252].

*Исследование RAINBOW.* RAINBOW – продолжающееся, рандомизированное, многоцентровое, проспективное клиническое исследование, фаза 3, которое исследует эффективность и безопасность ранибизумаба (Lucentis; Genentech) у детей с РН типа 1 по сравнению с

лазерной терапией. Первичным результатом являются зрительные функции на пятом году жизни пациентов. Вторичными – анатомические исходы, глазные и системные побочные явления, отсутствие активной РН через 52 недели после лечения и рецидив РН. Кроме того, оценивались системные показатели, такие как окружность головы, длина ног, вес, слух и дыхательная функция. Это исследование дает более полную информацию о режиме дозирования (0,2 и 0,1 мг ранибизумаба). Следует отметить, что RAINBOW не исследует сам ранибизумаб как препарат, но группа специалистов по детским глазным заболеваниям в настоящее время набирает пациентов для меньшего проспективного исследования с целью изучения эффективности более низкой дозы бевацизумаба (NCT02390531).

В современной литературе большое внимание уделяется обсуждению спорных вопросов применения анти-VEGF терапии в лечении РН.

Так, отмечается, что в настоящее время фармакологическое подавление VEGF обеспечивается путем интравитреальных инъекций болюсной дозы анти-VEGF препарата. Когда лекарство выводится из глаз, происходит возобновление VEGF, если не устранена основная причина ретинопатии. При РН всплеск активности VEGF является интенсивным, но непродолжительным по сравнению с большинством взрослых ретинопатий, таких как диабетическая ретинопатия. Некоторым детям необходимо больше одной инъекции. Частота рецидивов РН после анти-VEGF терапии [117, 126, 250, 202, 118, 356] является значительной и требует тщательного наблюдения, так как рецидивирующая активация заболевания и прогрессирующая отслойка сетчатки могут произойти уже через 2,5 года после лечения [316]. В целом, однако, реактивации, как правило, происходят в промежуток от 1 до 3 месяцев после первичной терапии [200, 250, 362]. Анти-VEGF терапии следует избегать, если семья ребенка не может строго соблюдать последующие назначения.

Кроме того, на сегодняшний день нет долгосрочных проспективно полученных данных для руководства по последующему наблюдению за младенцами, получавшими анти-VEGF монотерапию. У многих детей после применения анти-VEGF агентов имеется сосудистая патология и/или персистирующая аваскулярная периферическая сетчатка [192, 322, 229]. Эти периферические изменения сетчатки теоретически являются факторами риска ранних или поздних рецидивов. Периферическая аваскулярная зона сетчатки склонна к решетчатым изменениям, разрывам и отслойке сетчатки в подростковом возрасте [210, 299]. Целесообразно проводить флюоресцентно-ангиографические исследования, если есть какие-либо подозрения на реактивацию и/или принято решение о проведении ЛКС.

Помимо этого, для изучения пациентов с РН, у которых после анти-VEGF терапии наблюдалось развитие тракционных разрывов сетчатки (ТРС), было организовано международное многоцентровое исследование [373]. Было установлено, что прогрессирование отслойки сетчатки отмечалось в среднем через 70 дней после инъекции анти-VEGF: 11% – в течение 1 недели и 49% – в течение 4 недель. Время до появления отслойки сетчатки отрицательно коррелировало с постменструальным возрастом при инъекции, т. е. младшие дети имели более длительный латентный период до развития ОС, а у старших детей ОС происходила быстрее. Были отмечены три конфигурации ТРС: обычная прогрессия, крайне задняя с препапиллярным сокращением и относительно периферическая, но с очень плотными круговыми тракционными векторами. Предполагают, что анти-VEGF агенты могут индуцировать фиброз и сокращение незрелых клеток-предшественников препапиллярных сосудов при препапиллярной конфигурации и плоской неоваскуляризации при циркулярной конфигурации. Все глаза с обычными ОС были успешно пролечены, но показатель анатомического успеха при препапиллярных и циркулярных конфигурациях составлял приблизительно две трети случаев. Поскольку эти отслойки трудно вылечиваются,



рекомендуется избегать применения анти-VEGF агентов в глазах с признаками фиброзных изменений вдоль вала, а также в глазах с существующей тракционной отслойкой сетчатки.

В заключении данного раздела следует отметить, что в настоящее время нет жестких показаний или противопоказаний для анти-VEGF терапии, и многие группы исследователей успешно используют комбинации лазерных и анти-VEGF инъекций. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют достоверные данные, позволяющие стандартизировать лечение и наблюдение за пациентами, пролеченными с применением анти-VEGF терапии [308].

#### **1.7.4. Современные методы хирургического лечения 4 и 5 стадий РН**

Локализация патологического процесса в задней части зоны 1, гестационный возраст < 29,5 недель, наличие преретинальных кровоизлияний до лазерного лечения и наличие ранее существовавшей или развитие новой фиброваскулярной пролиферации после лазерного лечения являются значимыми факторами риска прогрессирования отслойки сетчатки, несмотря на проведенную ЛКС [305], а, следовательно, причиной для выполнения хирургического вмешательства.

История хирургического лечения РН – это хроника расширения возможностей витреоретинальной хирургии [174]. Когда-то считавшиеся практически неоперабельными развитые отслойки сетчатки при РН перешли в разряд сложных, но операбельных благодаря углубленному пониманию патофизиологии, пересмотренным ожиданиям от хирургии и разработке новых методов.

Научившись рассматривать отслойку сетчатки в условиях РН как прогрессирующее тракционное заболевание с предсказуемыми векторами [292], вызывающими искажения высокоэластичной сетчатки, врачи начали выполнять более целенаправленные операции, с сохранением хрусталика

[113]. Сокращение продолжительности операции позволило снизить анестезиологическую нагрузку на пациентов, а менее обширные диссекции – уменьшить риск разрывов сетчатки и последующего разрушительного воздействия ПВР.

Цель хирургических вмешательства РН-ассоциированных отслоек сетчатки различается в зависимости от их тяжести. В отличие от хирургии отслойки сетчатки у взрослых, при которой устранение всех тракции является непременным условием успешного лечения. Хирургия отслойки сетчатки при РН заключается в удалении критических тракций, когда это можно сделать безопасно, без разрыва сетчатки. Целью хирургии экстрамакулярной отслойки сетчатки (стадия 4А РН) является неизменный / минимально измененный задний полюс, полная ретинальная фиксация и сохранением хрусталика, а также центральная фиксация зрения. Эта цель достигается в 90% глаз с 4А стадией [244]. Хирургия тракционной отслойки сетчатки с вовлечением макулы (4В стадия РН) выполняется для минимизации тракций сетчатки и предотвращения полной отслойки (5 стадия РН). Успешная хирургия в более технологичных отделениях часто выполняется поэтапно, с интервалами между операциями, чтобы обеспечить прогрессивную реапроксимацию сетчатки к нижележащему пигментному эпителию, другими словами, «успех путем последовательного приближения».

Спектр показаний к хирургическому лечению РН в настоящее время расширился. Например, задние отслойки, которые чаще встречаются у недоношенных с экстремально низкой массой тела или в глазах после применения анти-VEGF-агентов, имеют очень плотные для рассечения мембраны, в этих случаях эффективна комбинированная витрэктомия с 27-g ножницами, введенными через 23- или 25- g канюли [371]. Недавно было разработаны более короткие канюли и инструменты для витреоретинальной хирургии у младенцев.

Достижения во взрослой витреоретинальной хирургии могут быть полезны и в хирургии РН. Это и малый калибр инструментов [170, 223, 364], эндоскопическая витрэктомия, новые методы освещения, разрезы *ab interno*, плазмин-ассистированная витрэктомия. [358, 243, 365, 360, 146, 359, 113, 194, 331].

*Витреоретинальная хирургия.* У недоношенных детей, помимо РН, нередко имеются несколько тяжелых сопутствующих заболеваний, поэтому для них риск осложнений, связанных с наркозом, достаточно высок [319, 246]. Исходя из этого, повторная хирургия может быть нежелательной или даже невозможной. Однако РН – это быстро прогрессирующая двусторонняя витреоретинопатия, при которой обычно необходимо оперировать оба глаза. Традиционно проводят отдельное вмешательство для каждого глаза, что усугубляет риски общей анестезии. Однако в ожидании операции 4А стадия РН может прогрессировать до 4В, и потенциал в плане зрительных функций резко снижается.

Один из способов обойти проблемы, связанные с рисками анестезии (смертность) и прогрессирующей отслойки сетчатки (слепота), заключается в том, чтобы последовательно оперировать оба глаза во время одного и того же анестезиологического пособия [372]. Этот метод называют непосредственной последовательной двусторонней детской витреоретинальной хирургией (ISBVS) [372]. Каждый глаз оперируется в рамках совершенно отдельной процедуры с повторной подготовкой, повторной антисептикой и новыми наборами инструментов, лекарств и внутриглазных жидкостей. Исходя из зарегистрированной частоты эндофтальмита после витрэктомий (от 0,03% до 0,08%), риск развития двустороннего эндофтальмита будет составлять 1 из 500 000 – 10 000 000 одновременных витрэктомий [172]. Для сравнения, риск смерти, связанной с анестезией, у детей достигает 1 из 10 000, общая интраоперационная смертность составляет от 1 из 1000 до 1 из 100 и даже выше у новорожденных и еще выше у недоношенных детей [160, 336].

Большинство младенцев можно оперировать в режиме поэтапной двусторонней хирургии при тщательном отборе пациентов на такую хирургию.

Рассматривая хирургическое лечение активной РН, следует остановиться на методике ранней первичной витрэктомии, предложенной отечественными специалистами в 2013 г. Обоснованность и эффективность данной технологии была доказана в группе пациентов с задней агрессивной РН на стадии манифестации [75], когда выполнение ЛКС является заведомо неэффективным. Для объективного определения показаний к лазерному либо хирургическому лечению у пациентов с задней агрессивной РН на стадии манифестации была разработана прогностическая модель, базирующаяся на данных цифровой ретиноскопии и цифровой морфометрии сосудов сетчатки, которая учитывает объективные показатели протяженности вала экстраретинальной пролиферации в часовых меридианах, диаметра центральных ретинальных артерий и коэффициента извитости артерий [74]. Технология ранней первичной витрэктомии зарекомендовала себя как эффективная в достижении полного прилегания сетчатки, что обеспечивает благоприятные перспективы для формирования правильного витреоретинального интерфейса и развития зрительных функций у недоношенных детей с задней агрессивной РН на стадии манифестации.

Обобщая литературные данные, можно заключить, что РН может показаться хорошо изученной патологией: специалистам известны факторы риска, а также как проводить скрининг детей из группы риска и эффективное лечение детей с РН. Тем не менее, РН остается основной причиной детской слепоты во всем мире. Это заболевание глубоко переплетается с социально-экономической динамикой и медицинским прогрессом. Наиболее значимые клинические проявления РН были выявлены в течение последних нескольких десятилетий с момента первого описания заболевания Терри в 1942 году [325].

Серьезные проблемы на современном этапе представляют задняя агрессивная РН, которая чаще всего наблюдается у глубоко недоношенных детей, а также уточнение и определение роли анти-VEGF терапии. Проблему эпидемии в странах со средним уровнем дохода необходимо решать с помощью учебных программ [119, 276, 357] и сдвигов парадигмы в сторону дистанционного скрининга цифровых изображений. Есть надежда, что проводимые исследования в один прекрасный день приведут к ликвидации РН [198, 234]. А до тех пор, должна стоять цель расширить и усилить скрининг группы риска развития РН и динамический мониторинг пациентов с РН, поскольку технологии своевременного лечения в настоящее время показывают эффективность 99% (90% анатомического успеха ЛКС, и 90% анатомического успеха хирургии 4А стадии РН). Цель клиницистов состоит в расширении границ своих возможностей, чтобы во всем мире держать под контролем это серьезное, угрожающее слепотой заболевание.

Рассмотрев существующее на сегодняшний день состояние проблемы РН с различных сторон, включая современные знания об эпидемиологии, этиологии, патогенезе заболевания, факторах риска развития РН, варианты классификаций, подходы к скринингу, современные методы диагностики и лечения, а также, учитывая специфику темы настоящего исследования, посвященной комплексной оценке состояния сосудов глаза на основе ангиографических и доплерографических исследований, считаем необходимым отдельно и более углубленно по данным литературы изучить вопросы, касающиеся использования методов ФАГ, флюоресцентной иридоангиографии, ОКТ в ангиорежиме, цветового дуплексного сканирования в диагностике, прогнозировании и оценке результатов лечения активной РН. Этим аспектам посвящены последующие разделы обзора литературы данной диссертации.

## **1.8. Методы оценки состояния сосудов глаза**

### **1.8.1. Флюоресцентная ангиография глазного дна при активной ретинопатии недоношенных**

С 1961 г. после работ Novotny H. и Alvis D. [263], показавших возможность серийного фотографирования контрастированных флюоресцеином сосудов глазного дна, метод исследования, получивший название флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГ), приобрёл особое значение в вопросах диагностики и патогенеза различных поражений сетчатки и хориоидеи. При помощи ФАГ удалось преодолеть ранее недостижимый барьер и получить возможность изучать микроциркуляцию глаза *in vivo* [29].

В детской офтальмологической практике Маркова Е.Ю. (1994) впервые разработала методику пероральной флюоресцентной ангиография при офтальмопатологии [41]. Было доказано, что ФАГ является высокоинформативным методом диагностики заболеваний заднего отрезка глаза, позволяющим наблюдать динамику процесса, контролировать эффективность лечения у детей различных возрастных групп и взрослых [58, 61].

До недавнего времени ФАГ не находила широкого применения в диагностике РН, несмотря на то, что первые работы в этом направлении появились еще в 70-е гг. прошлого столетия [112, 161, 265, 278, 335, 71].

До 2006 г. в литературе встречались единичные публикации, посвященные данному вопросу. В первую очередь, это было связано с необходимостью введения недоношенным младенцам контрастного вещества,

что вызывало опасение в плане возможных побочных эффектов и осложнений [22]. Кроме того, в клинической практике стала широко применяться цифровая ретиноскопия на ретинальной педиатрической системе «RetCam», результаты которой, по мнению многих специалистов, являются достаточными для качественной диагностики и определения тактики лечения пациентов с РН [324, 346].

Однако к настоящему моменту, учитывая патогенез заболевания и наличие современных ретинальных видеосистем со встроенным блоком для ФАГ, этот метод при РН используют все чаще, поскольку он позволяет визуализировать сосудистые изменения, не доступные другим прижизненным исследованиям.

Klufas M. с соавт. (2015) в работе, посвященной изучению влияния ФАГ на эффективность диагностики и тактики ведения пациентов с РН показали, что чувствительность диагностического исследования с применением ФАГ в сочетании с фоторегистрацией глазного дна значительно превышает эффективность фоторегистрации в качестве монометода (на III стадии РН – 74,1% и 39,8% соответственно, при РН 2 типа – 86,8% и 69,4% соответственно, при пре-плюс болезни – 62,6% и 50,5% соответственно) [219]. Также ими было показано, что использование этих двух методик в комбинации статистически значимо увеличивает процент выявления случаев РН, требующих лечения (40,3% и 22,2% соответственно).

Guagliano R. и др. (2013) по результатам проведенного исследования пришли к выводу, что данные ФАГ при РН легче интерпретируются, чем изображения «RetCam», как экспертами, так и неспециалистами [176]. По их мнению, это может улучшить ведение пациентов с РН и выявление пороговых стадий заболевания.

### **1.8.1.1. Безопасность процедуры ФАГ у детей**

Большинство исследователей, изучавших влияние флюоресцеина на организм, отмечали отсутствие у него токсичности, но не исключали аллергические реакции и аномальную чувствительность к препарату (Rosen, 1969; Wessing, 1969).

При проведении процедуры ФАГ у недоношенных детей специалисты в подавляющем большинстве случаев говорят о безопасности процедуры и отсутствии побочных эффектов [99, 284, 22].

Зайцев Н.А. и Сомов Е.Е. (2005) изучали характер, тяжесть и частоту осложнений, возникающих в ходе ФАГ у детей различного возраста, как при внутривенном введении красителя, так и при приёме его внутрь [20]. В исследование вошли 346 детей в возрасте от 1,5 мес. до 15 лет. Осложнения различной степени тяжести были зафиксированы в 4,6% случаев. Следует особо отметить, что при проведении процедуры ФАГ под общей анестезией осложнений ни в одном случае отмечено не было. Легкие нарушения (2,6%) проявлялись в виде тошноты или рвоты, осложнения средней тяжести (1,44%) – развитием коллаптоидного состояния или крапивницы. Тяжёлые осложнения (0,57%) были представлены бронхоспазмом и ларингоспазмом. При пероральном введении 10% флюоресцеина натрия развития каких-либо осложнений отмечено не было. Авторы пришли к выводу, что ФАГ – достаточно безопасный метод исследования у детей, но в редких случаях может сопровождаться развитием осложнений, к нейтрализации которых медицинский персонал всегда должен быть готов.

#### **1.8.1.2. ФАГ в скрининге, диагностике и определении тактики ведения пациентов с РН**

В публикациях, посвященных этим вопросам, говорится об информативности ФАГ в изучении ретинальной и хориоидальной циркуляции, выявлении ранних признаков развития заболевания, начиная с 2-



х недель жизни [375], в определении границы аваскулярной сетчатки, невидимой при офтальмоскопии, в выделении характерных особенностей для стадий РН, требующих лечения (3 стадия РН, задняя агрессивная РН, РН 1-й зоны, РН с плюс-болезнью) [231, 257, 284]. По мнению большинства авторов, для тяжелых стадий РН ключевым маркером являются артериовенозные шунты.

Еще в 1969-1977 гг. Flynn J. с соавт. выполнили 164 ангиографических исследования у 122 недоношенных младенцев с ретролентальной фиброплазией [161]. Они отметили четкую визуализацию артериовенозных шунтов в сетчатке, которые, по их мнению, являются визитной карточкой ретролентальной фиброплазии, а также профузный ликежд. При регрессе в зоне прежнего расположения шунтов авторы наблюдали границы капилляров, напоминавшие тонкие кисточки.

Группой авторов во главе с Ng E. (2006), изучавших возможности ФАГ в скрининге и ведении пациентов с РН, было показано, что при проведении ФАГ на 2 и 3 стадии РН характерным является ликежд флюоресцеина, который не регистрируется после лечения [257]. Для тяжелых стадий РН ключевым маркером являются артериовенозные шунты, расположенные кзади от вала. По мнению исследователей, ФАГ позволяет более объективно оценивать стадии РН и зоны распространения заболевания, а также его регресс.

Lerore D. и др. (2011) изучали клинические признаки тяжелой РН с помощью ФАГ [229]. Авторами выявлена большая вариабельность ретинальной и хориоидальной циркуляции. Они пришли к заключению, что проведение ФАГ полезно для выявления границы между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой в первой зоне в случаях, когда ее не удастся определить офтальмоскопически.

Purcago V. с соавт. (2012) проводили ФАГ у глубоконедоношенных детей с РН с гестационным сроком менее 29 недель и/или массой тела при рождении

менее 1000 граммов [284]. Авторы пришли к заключению, что ФАГ является безопасным и информативным методом исследования, позволяет визуализировать признаки, не видимые при непрямой офтальмоскопии. Они считают, что ликедж красителя является наиболее важным индикатором прогрессирования тяжелой РН.

В исследовании Zepeda-Romero L. с соавт. (2013) отмечают особую значимость ФАГ в выявлении ранних признаков РН, начиная со 2-й недели жизни младенцев, не определяемых методами непрямой офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии с использованием «RetCam» [375]. По их наблюдениям, такие признаки, как артериовенозные шунты, окруженные зонами капиллярной неперфузии, бусообразная (rosary-bead-like) гиперфлюоресценция, извитость и ликедж из дистальных артериол являются предвестниками пороговых стадий РН, требующих лечения.

Володин П.Л. с соавт. (2015) оценивали диагностическую информативность ФАГ при тяжелых постпороговых стадиях РН [9]. Авторы установили, что характерным флуоресцентно-ангиографическим признаком активности процесса в постпороговой стадии активной РН являлась выраженная экстравазальная флуоресценция с резким нарастанием интенсивности свечения и формированием в поздних фазах обширной зоны диффузной гиперфлуоресценции по ходу демаркационного вала соответственно локализации экстраретинальной пролиферации. Ими было сделано заключение, что ФАГ является высокоинформативным дополнительным методом исследования, позволяющим достоверно судить о степени активности патологического процесса для определения оптимальной тактики лазерного лечения РН.

### **1.8.1.3. ФАГ в оценке эффективности лечения РН**

ФАГ активно применяют для оценки регресса РН после лазерного и хирургического лечения. По данным литературы, метод ФАГ позволяет объективно оценивать изменение сосудистой и пролиферативной активности, состояние ретинальной и хориоидальной микроциркуляции [99, 259, 375].

В исследовании Azad R. с соавт. (2008) изучали роль ФАГ в ранней диагностике РН и в определении регресса заболевания после лазеркоагуляции сетчатки [99]. Ими было установлено, что процедура ФАГ не вызывает побочных эффектов, связанных с введением флюоресцеина. ФАГ дает возможность визуализировать ретинальную сосудистую сеть, позволяет идентифицировать раннюю плоскую неоваскуляризацию при РН ½ зоны, выявлять зоны активной РН на периферии сетчатки, упущенные в процессе ЛКС, что способствует улучшению качества лечения пациентов с РН.

Nishina S. с соавт. (2009) оценивали эффективность ранней витрэктомии при задней агрессивной РН с использованием ФАГ [259]. Данные ФАГ показали, что проведение витрэктомии способствует уменьшению сосудистой активности, предотвращает прогрессирование фиброваскулярной пролиферации и препятствует развитию отслойки сетчатки.

Авторы Yokoі T., Yokoі T., Kobayashi Y. и др. (2009) изучали результаты склерального пломбирования при 4а стадии РН [370]. ФАГ показала, что уже на 7-12-е сутки после операции отмечено значительное уменьшение ликеджа флюоресцеина из фиброваскулярной ткани. По их наблюдениям, склеральное пломбирование предотвращает прогрессирование ОС при 4а стадии РН благодаря ослаблению тракционного воздействия и стабилизации неоваскулярной активности фиброваскулярной ткани.

Особое внимание в литературе уделяется оценке эффективности анти-VEGF терапии методом ФАГ. Говорится как о ее положительной роли в лечении РН, поскольку она способствует стабилизации патологического процесса, уменьшению степени и выраженности сосудистых нарушений [192, 269, 322], так и о рецидиве заболевания после анти-VEGF терапии [74] и

негативных эффектах (нарушение роста сосудов на периферии сетчатки и в заднем полюсе глаза и т.п.) [229].

Park S. с соавт. (2014) использовали ФАГ для изучения механизма и результатов анти-VEGF терапии глубоконедоношенных детей с задней агрессивной РН [270]. Они установили, что анти-VEGF терапия способствует стабилизации ретинальных сосудов, их прорастанию в периферическую сетчатку, а также уменьшению степени и выраженности сосудистых нарушений в фовеа.

Hoang Q., Kiernan D., Chau F. и др. (2010) на одном клиническом случае описали рецидив РН через 2 месяца после введения бевацизумаба ребенку (гестационный срок 26 недель, масса тела при рождении 675 г, анти-VEGF терапию провели на 34-й неделе) с 3 стадией РН с плюс-болезнью [195]. По данным ФАГ, отмечалась экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация с интенсивным ликеджем. В связи с прогрессированием заболевания пациенту была выполнена лазеркоагуляция сетчатки.

Lepore D., Quinn G., Molle F. и др. (2014) провели сравнительную оценку результатов анти-VEGF терапии и лазеркоагуляции сетчатки по данным ФАГ у детей с РН 1 типа [231]. В данной работе в группе пациентов после анти-VEGF терапии были выявлены нарушения на периферии сетчатки (большая аваскулярная зона, аномальное разделение сосудов, шунты) и в заднем полюсе глаза (очаги гиперфлюоресценции, отсутствие аваскулярной зоны в фовеа) в отличие от пациентов после ЛКС, где такие изменения отсутствовали.

Tahija S. с соавт. (2014) изучали рост периферических сосудов сетчатки у младенцев с РН в 1-й зоне и задней части 2-й зоны после интравитреального введения авастина [322]. Авторы установили, что, несмотря на стабилизацию патологического процесса, по данным ФАГ, у 50% пациентов отсутствовала нормальная васкуляризация на периферии сетчатки.

В исследовании, проведенном Henaine-Berra A. с соавт. (2014), напротив, показано, что у пациентов с III стадией пороговой и допороговой РН

через 1 месяц после анти-VEGF терапии даже при отсутствии нормальной васкуляризации сетчатки отмечался рост мелких сосудов, налаживание направленного кровотока, созревание ретинальных сосудов, корректировка плотности сосудистой сети [192].

Harper C., Wright L., Young R. et al. (2018) провели флюоресцентно-ангиографические исследования у 16 недоношенных детей (30 глаз) с РН 1 типа, получавших интравитреальные инъекции ранибизумаба в качестве основного лечения [181]. Средний ПКВ на момент лечения составлял 35 недель. ФАГ выполняли в сроки от 44 до 150 недель ПКВ. Было установлено, что интравитреальное введение ранибизумаба эффективно в приостановке патологического процесса при РН 1 типа. Однако, по данным ФАГ, васкуляризация сетчатки в зону III была достигнута только у 50% пациентов. В большинстве случаев флюоресцентно-ангиографическая картина свидетельствовала о сосудистых аномалиях. В дальнейшем для определения эффективности лечения необходимо проведение ФАГ с оценкой состояния периферической сосудистой сети сетчатки.

Lerore D. с соавт. (2018) проводили ФАГ детям с РН (21 ребенок, 42 глаза) в среднем через 4 года после интравитреального введения 0,5 мг бевацизумаба на одном глазу и ЛКС на парном глазу [230]. Во всех глазах, где вводился бевацизумаб, по данным ФАГ, выявлены нарушения на периферии сетчатки (аваскулярная зона, ликедж из сосудов, патологическое ветвление и переплетение сосудов). Подобные изменения в глазах после ЛКС не обнаружены. В заключении авторы отметили, что ФАГ продемонстрировала потенциально серьезные нарушения в отдаленном периоде, которые чаще встречаются после лечения активной РН бевацизумабом, чем после лазерного лечения.

В исследование, проведенное Garcia Gonzalez J. et al. (2018), были включены 34 пациента (64 глаза) с классической и задней агрессивной РН, пролеченных бевацизумабом [164]. Средний гестационный возраст составил

25 недель, средняя масса тела при рождении – 674 г. Авторы установили, что при задней агрессивной РН рецидив заболевания после терапии бевацизумабом происходит гораздо чаще, чем при классической (50% и 4,16% соответственно,  $P < 0,0001$ ). Также, по данным ФАГ, для задней агрессивной РН характерна обширная аваскулярная зона (в среднем 4,4 диаметра ДЗН и 2,6 диаметров ДЗН соответственно;  $P = 0,0004$ ) и ликедж (100% и 57,8% соответственно,  $P = 0,1$ ). При этом пациенты с проведенной после бевацизумаба профилактической ЛКС имели более благоприятные структурные результаты.

Lorenz В. с соавт. (2017) изучали эффективность интравитреальной монотерапии 0,312 мг бевацизумаба в лечении активной РН по данным ФАГ [239]. В исследование вошли 17 недоношенных детей с РН в задней части зоны 2 и в зоне 1, включая заднюю агрессивную РН. До лечения у всех пациентов, по данным ФАГ, выявлялся ликедж на границе васкуляризированной зоны и капиллярной мальформации. В результате проведенного лечения регресс заболевания был достигнут в 100% случаев при РН в задней части зоны 2, в 80% – при РН в зоне 1 и лишь в 25% – при задней агрессивной РН. Типичными ангиографическими признаками после лечения явились аномальное ветвление сосудов и сосудистые коллатерали. Авторы отметили, что ФАГ позволила выявить важные сосудистые нарушения, которые требуют дальнейшего изучения.

Хочется отметить, что по данным литературы, работы по применению ФАГ при РН посвящены, как правило, отдельным стадиям заболевания, а также оценке результатов лечения на ограниченном количестве пациентов и носят порой противоречивый характер.

#### **1.8.1.4. ФАГ в рубцовом периоде РН**

Cernichiario-Espinosa L. с соавт. (2018) провели широкопольную флюоресцентную ангиографию (шФАГ) трем взрослым пациентам (в возрасте 39 лет, 62 лет и 64 лет) с недоношенностью в анамнезе [116]. Во всех случаях отмечена флюоресценция сосудов на периферии в поздних фазах исследования, у двух пациентов – гиперфлюоресценция фовеальной аваскулярной зоны, аваскулярная зона сетчатки на периферии. Обнаружено по одному случаю неоваскуляризации, сосудистого анастомоза, вазопролиферативного новообразования. Авторы пришли к выводу, что шФАГ позволяет выявить у взрослых, перенесших РН, отклонения, которые будут иметь важное значение для мониторинга и хирургического лечения этих пациентов. Необходимы проспективные исследования в данном направлении.

Группа авторов из Индийского медицинского университета (2018) описали клинический случай кровоизлияния в стекловидное тело у 7-летнего мальчика, родившегося недоношенным с весом 1,5 кг [323]. По данным ретиноскопии и ФАГ выявлена флотирующая сосудистая петля. Специалисты затруднились с определением ее патогенеза. Они предположили, что возможным механизмом может выступать нарушение ангиогенеза и сосудистая активность при ретинопатии недоношенных, а также наличие дефекта во внутренней пограничной мембране. Авторы посчитали, что у данного пациента тракции стекловидного тела и задней гиалоидной мембраны в направлении петли стали причиной кровоизлияния в стекловидное тело. Этот случай свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга пациентов в рубцовом периоде РН.

Таким образом, согласно данным, представленным в отечественной и зарубежной литературе, ФАГ является высокоинформативным методом исследования недоношенных детей с активными стадиями РН. Она позволяет выявить степень сосудистых нарушений и распространенность патологического процесса, в том числе в случаях, когда патологические изменения еще не доступны другим офтальмологическим исследованиям.

Использование ФАГ в диагностике РН может способствовать максимально дифференцированному подходу к ведению детей с данной патологией, своевременно и эффективно прогнозировать течение заболевания и проводить адекватное лечение, основываясь на объективных показаниях. Особенно перспективным это направление является в отношении анти-VEGF терапии, внедрение которой начинается в отечественной офтальмологической практике.

### **1.8.2. Оптическая когерентная томография-ангиография при активной ретинопатии недоношенных**

Многие из существующих в офтальмологии диагностических методов претерпевают эволюционные изменения, что приводит к появлению принципиально новых технологий. К одним из таких методов относится оптическая когерентная томография – неинвазивный метод визуализации, который со времени своего первоначального описания в 1991 году достиг более высокой чувствительности, увеличения глубины проникновения и высокого разрешения для выявления изменений, наблюдающихся при различной патологии глаза [18, 201].

Стремительное развитие данного метода, применяемого для детальной оценки структурных изменений сетчатки, привело к введению на его основе функциональной томографии ретинального микроциркуляторного русла (так называемой ОКТ-ангиографии), основанной на селекции кровеносных сосудов от окружающих тканей вследствие отслеживания движения элементов крови по сосуду. Новая методика дает многообещающие результаты в неинвазивной оценке сосудистой сети сетчатки и хориоидеи на разных уровнях и при самой разнообразной патологии [310]. В настоящее время ОКТ-А активно используется в диагностике глаукомы, диабетической



ретинопатии, посттромботической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, центральной серозной хориоретинопатии и др.

Основными трудностями при проведении ОКТ в ангиорежиме считались ограниченное поле зрения и движения глаз (непроизвольные микросаккады) во время получения изображения, которые являются основным препятствием на пути создания надежных, воспроизводимых, широкопольных изображений. Однако к настоящему времени во многом эти вопросы близки к разрешению или решены.

Являясь альтернативой ФАГ, ОКТ-А обладает рядом преимуществ. Это неинвазивный метод исследования, без применения флуоресцентных красителей, при этом процедура проводится относительно быстро, с возможностью многократного повторения. Метод позволяет послойно визуализировать сосудистую сеть сетчатки, проводить ее количественный анализ: оценку плотности микрососудистого русла и измерение площади зон неперфузии [3].

Активно применяясь во взрослой медицине, в настоящее время ОКТ-А постепенно занимает свое место и в различных направлениях детской офтальмологии.

Применительно к РН, сосудисто-пролиферативному заболеванию, требующему тщательной характеристики всех составляющих сосудистой сети сетчатки, в том числе и микроциркуляторного русла, ОКТ-ангиографию можно считать одним из наиболее перспективных методов ее оценки.

Использование ОКТ-А у недоношенного ребенка впервые описано в 2016 году группой исследователей при выявлении и мониторинге регресса неоваскулярного процесса при задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) [340].

Пациентке, родившейся на 30 недели беременности с массой 1100 г, был поставлен диагноз ЗАРН. На 26-й день жизни ей была проведена лазерная коагуляция сетчатки. Через семь дней на основании изображений

RetCam (Clarity MSI, Pleasanton, CA,) на левом глазу было зафиксировано снижение симптомов плюс-болезни, формирующиеся лазерные коагуляты и остаточные преретинальные кровоизлияния в верхнем височном квадранте. SD-ОКТ и ОКТ-А проводилось под местной анестезией с постоянным контролем состояния ребенка. Для проведения обследования младенца пеленали и держали в вертикальном положении на опоре для подбородка. С использованием протокола Angio Retina были получены 8-миллиметровые сканы с настройками сегментации по умолчанию. Незрелая сетчатка требовала тщательной повторной сегментации, чтобы очертить поверхностное, глубокое капиллярное сплетение, наружную сетчатку и слои хориокапилляров.

Снимки SD-ОКТ выявили устойчивую плоскую неоваскуляризацию. На снимках ОКТ-А была видна ветвящаяся сосудистая сеть, окруженная более темной границей, что согласовалось с расположением плоской неоваскуляризации в поверхностном капиллярном сплетении. Остальная часть сосудистой сети демонстрировала аномальную дилатацию и извитость, что соответствовало остаточным изменениям при плюс-болезни. Более глубокие капиллярные сплетения и наружные слои сетчатки при сегментации ОКТ-А показали грубые изменения, соответствующие вышерасположенной плоской неоваскуляризации, и ветвящейся сети в поверхностном капиллярном сплетении.

Дополнительная лазерная коагуляция плоской неоваскуляризации была проведена, спустя 2 и 10 дней. С формированием лазерных коагулятов признаки плюс болезни и кровоизлияния полностью исчезли. Были выполнены повторные снимки SD-ОКТ и ОКТ-А, что позволило получить визуализацию идентичного исходным протоколам места на сетчатке. На изображениях SD-ОКТ не было видно плоской неоваскуляризации, а поверхностная сетчатка была гладкой по контуру. ОКТ-А поверхностного капиллярного сплетения показало, что плоская неоваскуляризация уменьшилась, и сосудистая сеть стала более прямой и тонкой. Нарушения

более глубокого капиллярного сплетения, наружной сетчатки и хориокапилляров не обнаруживались.

По окончании исследования было сделано заключение о том, что ОКТ-А позволяет получать изображения глубоких капилляров сосудистой сети сетчатки в трех измерениях и значительно расширяет диагностические возможности при данном заболевании [340].

В 2017 году с целью получения ультраширокопольных изображений ОКТ и ОКТ-А у новорожденных с РН, используя прототип портативного устройства ОКТ и ОКТ-А, Campbell J.P. с коллегами провели серию наблюдений среди новорожденных с РН в отделении интенсивной терапии новорожденных и в операционной. Авторами была разработана портативная система ОКТ и ОКТ-А с использованием перестраиваемого лазера с частотой 100 кГц (Axsun Technologies) с боковым разрешением 17 мкм и максимальным разрешением 5 мкм, а также отдельные протоколы сканирования в диапазоне от 2 до 4 секунд, с использованием подходов как на бесконтактной основе, так и на основе контактных линз. Бесконтактный метод обеспечил поле зрения примерно  $40^\circ$  и был реализован путем удерживания зонда непосредственно над поверхностью глаза. Отображение ОКТ в режиме реального времени помогло выровнять область сканирования, которая контролировалась вторым оператором на компьютере. Используя базовый подход через педиатрическую широкоугольную линзу и контактную линзу, удалось получить как ОКТ-сканирование со сверхшироким полем (приблизительно  $100^\circ \times 100^\circ$ ), так и  $20^\circ \times 20^\circ$  (приблизительно  $4 \times 4$  мм).

В исследование было включено 4 младенца в возрасте от 34 до 43 недель гестации (в среднем 38 недель), у которых были получены изображения с использованием контактных линз и бесконтактного подхода. На полученных снимках ОКТ были видны различные степени фовеального развития и толщины хориоидеи. Кроме того, у одного новорожденного, которому требовалась операция по поводу отслойки сетчатки, получили контактные

широкопольные ОКТ изображения и ОКТ-А изображения во время обследования под анестезией. Полученные изображения имели угол обзора  $100^\circ$  и трехмерную реконструкцию, выявляющую преретинальную гиперрефлексивную ткань на ультраширокопольной ОКТ-визуализации, которая клинически соответствовала преретинальным фиброзным мембранам в областях бывшей экстраретинальной неоваскуляризации. ОКТ-А изображения демонстрировали ослабленную ретинальную сеть в зоне предшествующего лазерного лечения, потерю хориокапилляров с сохранением более крупных хориоидальных сосудов, и отсутствие сосудов в преретинальных мембранах.

Таким образом, авторам удалось получить ультраширокопольные ОКТ-А и ОКТ-изображения у 4 новорожденных с различными стадиями РН с использованием прототипа портативного устройства, что доказывает возможность проведения данного вида исследования у недоношенных новорожденных. Однако авторы заявляют, что необходимы дополнительные исследования, чтобы доказать клиническую ценность этой технологии [111].

В 2018 году Bowl W. с соавторами проводили исследование с целью описания размеров и внешнего вида фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) в поверхностном и глубоком сплетении у детей раннего возраста с пролеченной или спонтанно регрессировавшей РН по сравнению с контрольной группой детей того же возраста и со взрослыми молодыми людьми, по данным ОКТ-ангиографии, а также сравнения этих параметров с классическими изображениями ОКТ и зрительными функциями.

Всего в исследование было включено 10 детей раннего возраста ( $5,0 \pm 0,8$  лет) с пролеченной РН (6 – с применением лазерного воздействия; 4 – с интравитреальным введением бевацизумаба), 15 детей со спонтанно регрессировавшей РН, 15 здоровых детей, родившихся в срок, и 20 здоровых взрослых, родившихся в срок.

ОКТ-А проводили с использованием DRI OCT Triton (Swept Source OCT, Topcon, Oakland, NJ). У всех детей для анализа использовались только высококачественные ОКТА-изображения одного глаза. Поверхностная и глубокая ФАЗ были проанализированы отдельно. У здоровых взрослых и у детей с одинаковым качеством изображения в обоих глазах, анализируемый глаз был выбран случайным образом. ОКТ выполняли с использованием Spectralis SD-OCT (HRA $\rho$ OCT, Heidelberg Engineering, Гейдельберг, Германия). Характеристики фовеальной ямки и степень задержки развития макулы, определяемые как соотношение внешнего ядерного слоя + внешней пограничной мембраны и внутренних слоев сетчатки в фовеа, анализировали с помощью специализированного инструмента для автоматической сегментации слоев (DiOCTA, авторское право Justus-Liebig-University, Гиссен, Германия). Острота зрения была проверена с помощью буквенных диаграмм «Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study».

В результате исследования установлено, что глубина и площадь фовеальной ямки были значительно уменьшены как у пролеченных, так и у детей со спонтанным регрессом РН, тогда как диаметр фовеальной ямки был сопоставим во всех группах. ОКТ-А показала значительно суженную поверхностную ФАЗ в глазах с пролеченной и спонтанно регрессировавшей РН. Тогда как глубокая ФАЗ была сопоставимого размера во всех группах. Уменьшенная поверхностная ФАЗ значительно коррелирует с уменьшенным отношением внешнего ядерного слоя + внешней пограничной мембраны и, следовательно, степенью задержки развития макулы. В обработанной и спонтанно регрессирующей РН снижение поверхностной ФАЗ и задержка развития макулы значительно коррелировало с уменьшением зрительных функций.

На основе полученных данных сделан вывод о том, что, хотя популяция исследования ограничена в размере, результаты представляют собой первый

шаг в обеспечении более надежных прогнозов поздних зрительных функций с помощью ОКТ исследований у младенцев [109].

С целью оценки фовеальной микрососудистой структуры и корреляции между фовеальной толщиной сетчатки и максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) у детей в возрасте от 5 до 8 лет с РН Chen Y.C. с коллегами было проведено ретроспективное исследование типа «случай-контроль». В исследование были включены дети, у которых ранее была диагностирована РН 1 типа, и которые получали анти-VEGF лечение с успешным регрессом. Стадию РН, зону, наличие признаков плюс-болезни, показания к лечению подтверждали два опытных специалиста в этой области. Анти-VEGF терапию проводили авастином или луцентисом. Все дети получали анти-VEGF лечение один раз без дополнительной анти-VEGF или лазерной терапии. Пациенты находились под наблюдением до подтверждения регресса заболевания. Соответствующие по возрасту, доношенные (гестационный возраст старше 39 недель) дети без глазных заболеваний были набраны в качестве контрольной группы на исследуемый период. Все испытуемые прошли комплексное офтальмологическое обследование, включая измерение скорректированной остроты зрения с использованием таблиц Снеллена и внутриглазного давления; биомикроскопию; обратную офтальмоскопию, ОКТ-А, СОКТ. Всего было проанализировано 42 глаза 23 пациентов, пролеченных с помощью анти-VEGF препаратов, и 51 глаз 27 здоровых детей соответствующего возраста в качестве контрольной группы. Были проведены корреляции между зоной ФАЗ, фовеальным ПФС, толщиной фовеа, МКОЗ, гестационным возрастом (ГВ) и массой тела при рождении.

Используя корреляционный анализ Пирсона, установлено, что как поверхностная, так и глубокая зоны ФАЗ имели значительную положительную корреляцию с толщиной внутренней и наружной сетчатки. Напротив, и поверхностная, и глубокая фовеальная сосудистая плотность

имели существенную отрицательную корреляцию с толщиной как внутренней, так и наружной сетчатки.

Одномерный анализ показал, что МКОЗ (logMAR) отрицательно коррелировала с поверхностной сосудистой плотностью ( $P = 0,015$ ) и толщиной внутренней сетчатки ( $P = 0,0007$ ). Исходя из полученных данных, авторами был сделан вывод о том, что ОКТ-А – неинвазивная новая методика получения изображений, которая может помочь в оценке микрососудистой сети фовеа без риска, характерного для ФАГ. С помощью ОКТ-А были определены микрососудистые аномалии в области фовеа, включая уменьшение размеров ФАЗ и увеличение сосудистой плотности в центральной фовеальной зоне у пациентов с РН, пролеченных анти-VEGF. Кроме того, продемонстрирована корреляция между фовеальными микрососудистыми аномалиями и толщиной сетчатки, а также субоптимальной остротой зрения. Из-за ретроспективного характера исследования сохраняется необходимость проведения перспективного исследования для подтверждения сделанных выводов [127].

На основании данных приведенных исследований показано, что ОКТ-А обладает рядом преимуществ перед другими диагностическими методами исследования в детской офтальмологии. Неинвазивность, относительная быстрота использования, разнообразие исследуемых параметров ОКТ-А позволяют получать незаменимую информацию, которая способствует принятию обоснованного решения при выборе тактики лечения.

ОКТ-А обладает огромным диагностическим потенциалом при таком тяжелом заболевании как РН. Метод дает возможность полноценного контроля патологического процесса, оценки эффективности проведенного лечения и своевременного предупреждения развития тяжелых стадий заболевания. Однако исследования, посвященные оценке состояния микрососудистого русла у детей с РН в активном периоде заболевания, единичны и проведены на крайне ограниченном количестве младенцев. Ввиду

большого информационно-диагностического потенциала необходимо продолжать исследования по изучению возможностей метода ОКТ-А в диагностике, анализе результатов лечения и прогнозировании течения РН.

### **1.8.3 Цветовая доплерография при ретинопатии недоношенных**

Одним из первых идею по использованию эффекта Допплера для определения гемодинамики у недоношенных новорожденных выдвинул W. Lindner. В 1988 году он с соавторами провел исследование по определению скорости кровотока в глазничной артерии (ГА) у доношенных и недоношенных новорожденных. С помощью импульсной доплерографии были определены такие показатели как скорость кровотока в глазничной артерии (СКГА), скорость церебрального кровотока (СЦК) и сердечный выброс. В исследовании приняли участие 15 доношенных младенцев и 10 недоношенных (26-35 недель гестации), измерения проводились в течение первой недели жизни. В результате было установлено, что СКГА не увеличивалась с увеличением гестационного возраста, в отличие от СЦК и сердечного выброса. Отношение СКГА к СЦК у недоношенных было значительно выше, чем у доношенных детей ( $p < 0,01$ ). Также у преждевременно рожденных младенцев наблюдалась положительная линейная корреляция СКГА и СЦК ( $r = 0,88$ ). В результате авторы пришли к заключению об информативности импульсной доплерографии в измерении СКГА у новорожденных, что позволяет говорить о целесообразности применения данного метода в качестве инструмента для мониторинга факторов риска развития РН [235].

Позднее, в 1993 году, W. Vaerts с соавторами предприняли исследование по изучению воздействия яркого света в качестве возможного фактора риска развития РН. С помощью доплерографии было проведено определение СКГА при нормальной и повышенной освещенности у 22 недоношенных детей в



постконцептуальном возрасте от 28 до 37 недель. Целью данного исследования было установление взаимосвязи между СКГА в различном постконцептуальном возрасте и в различных условиях освещения и возникновением РН. В результате постепенное увеличение средних скоростей кровотока наблюдалось между 28 и 37 неделями, ступенчатое увеличение – во всех случаях, когда яркость рассеянного света была увеличена с умеренной до интенсивной. У 5-ти из 22-х детей была диагностирована РН. На основании полученных данных было сделано заключение об отсутствии связи между светоиндуцированным изменением СКГА и возникновением РН [100].

Работы по применению доплерографии у недоношенных младенцев с диагнозом РН продолжились, и в 1999 году D. Holland с коллегами на 43 глазах 22 недоношенных детей (постконцептуальный возраст от 32 до 39 недель) определили максимальную систолическую ( $V_{max}$ ) и конечную диастолическую ( $V_{min}$ ) скорости кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС). По данным ЦДК,  $V_{max}$  у пациентов без РН ( $n=6$ ) составила  $7,2 \pm 1,5$  см/с, дети с РН различных стадий, за исключением «плюс»-болезни ( $n=9$ ), имели средние показатели  $V_{max}$ , равные  $8,9 \pm 1,8$  см/с. У пациентов с «плюс»-болезнью ( $n=7$ ) среднее значение  $V_{max}$  соответствовало  $7,0 \pm 1,6$  см/с. Однако между этими тремя группами не было выявлено каких-либо статистически значимых различий ( $p=0,8$ ). В итоге авторы пришли к заключению, что, хотя и было установлено более высокое значение  $V_{min}$  в ЦАС у пациентов с РН при отсутствии «плюс»-болезни, тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, являются ли эти различия существенными [196].

Уже через год А. Harris с соавторами сообщили о результатах исследования, в котором оценивали кровотоки в ЦАС у недоношенных детей, проходящих обследование на предмет выявления РН. Полученные данные были схожи с результатами, описанными D. Holland. А. Harris и коллеги проанализировали гемодинамические показатели у 43 недоношенных

новорожденных, из которых 13 детей не имели признаков РН, 18-ти – был поставлен диагноз РН (различных стадий) без «плюс»-болезни, а 12 детей имели признаки «плюс»-болезнью. Также, как и в исследовании D. Holland, никаких статистически значимых различий  $V_{\max}$  в пределах трех групп обнаружено не было, однако, средняя скорость была медленнее в группе с «плюс»-болезнью, что коррелировало с расширением и извитостью кровеносных сосудов, характерных для данной формы заболевания [196, 182].

A. Niwald, M. Grałek (2006) оценивали параметры кровотока в ГА и ЦАС у детей с РН. Исследование включало 57 недоношенных детей, рожденных между 24 и 33 неделями беременности, с массой тела при рождении от 600 г до 1660 г, в том числе 42 недоношенных новорожденных с РН 1, 2, 3 стадий, а также 3 стадии с «плюс»-болезнью и 15 недоношенных новорожденных без РН. Методом ЦДК были измерены  $V_{\max}$ ,  $V_{\min}$  и индекс резистентности (IR). Было установлено, что показатель  $V_{\max}$  в ГА и ЦАС у недоношенных детей с РН 2 и 3 стадий достоверно превышает таковой в других группах ( $p < 0,05$ ). У недоношенных с расширенными и извитыми сосудами заднего полюса при 3 стадии РН с «плюс»-болезнью  $V_{\max}$  в обоих исследуемых сосудах была ниже и сравнима с показателями при 1 стадии РН и с показателями у детей без РН. IR в ГА у детей с РН 2 и 3 стадий был статистически значимо выше по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ). IR в ЦАС не имел статистически достоверных отличий в исследуемых группах [262]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с РН гемодинамические параметры кровотока в ГА и ЦАС различаются в зависимости от стадии заболевания и состояния сосудов глазного дна, что согласуется с результатами D. Holland R. и A. Harris.

Позднее, в 2009 году, D. Neely с соавторами провели работу по выявлению взаимосвязи между изменением параметров ретробульбарного кровотока и развитием «плюс»-болезни при РН [256]. Исследование включало 73 младенца. При сравнении группы детей с наличием «плюс»-болезни (14

детей, 19%) и младенцев без прогрессирования заболевания не было обнаружено каких-либо существенных различий в характеристиках ретробульбарного кровотока, кровотока ЦАС и ГА. На основе полученных результатов был сделан вывод, что данные ЦДК не позволяют определить наличие либо отсутствие плюс-«болезни» у детей с РН, что расходится с данными А. Niwald и М. Grałek (2006).

В 2015 году S. Hartenstein с соавторами, используя метод цветовой доплерографии, провели проспективное исследование, по количественной оценке, артериального и венозного кровотока ЦАС при РН. В исследование вошли 8 недоношенных детей с ретинопатией 2 стадии и 8 недоношенных детей без РН (гестационный возраст <30 недель, масса тела при рождении <1500 г). Скорость кровотока, измеренная в 28±1 суток жизни, в двух группах достоверно не отличалась. В результате анализа полученных данных было установлено, что развитие РН связано с весьма значительным ( $P < 0,0001$ ) увеличением максимальной скорости в центральной вене сетчатки (ЦВС) (с  $1,99 \pm 0,36$  до  $3,72 \pm 0,61$  см/с), систолической скорости в ЦАС (с  $6,44 \pm 1,52$  до  $9,87 \pm 1,99$  см/с) и интегральной скорости потока (с  $1,27 \pm 0,30$  до  $2,17 \pm 0,50$  см) в 64±13 дней жизни. У детей без РН никаких существенных изменений не наблюдалось, за исключением увеличения максимальной скорости в ЦВС (с  $1,96 \pm 0,22$  до  $2,62 \pm 0,44$  см/с,  $P = 0,003$ ) [183, 177]. В отличие от предыдущих, в данном исследовании помимо артериального изучались также параметры и венозного, что расширило спектр определяемых показателей ЦДК у детей с РН.

В 2016 году P. Ozcan с соавторами продолжили работу по изучению зависимости между стадией РН и параметрами кровотока в ЦАС и ГА. Под наблюдением находились 65 недоношенных новорожденных, которые были разделены на две группы. В первую группу вошли 45 детей (90 глаз) с различными стадиями РН, во вторую – 20 новорожденных (40 глаз) без признаков РН. С помощью ЦДК были определены  $V_{max}$ ,  $V_{min}$  и  $RI$  в ЦАС и

ГА. В результате сравнения данных, полученных в обеих группах при исследовании указанных показателей в ЦАС, значимых различий выявлено не было. В то же время, в ГА  $V_{\max}$  была достоверно выше в первой группе ( $p < 0,05$ ), при этом различий между группами в средних показателях  $V_{\min}$  и  $IR$  не наблюдалось. Также были выявлены достоверные различия  $V_{\max}$  в ГА при сравнении результатов обследования у пациентов с 1 и 2 стадий РН и детей без РН ( $P = 0,03$ ). Авторы пришли к заключению, что по данным ЦДК, значения  $V_{\max}$  в ГА у недоношенных новорожденных с РН и без признаков РН имеют существенные различия [267].

Отечественные авторы Е.И. Сидоренко и Г.В. Николаева в 2015 г. проспективно изучали состояние кровотока в ГА на 1-6-й неделе жизни у детей группы риска развития РН, получающих дополнительную оксигенотерапию, с целью определения ее роли в патогенезе РН [47, 48]. Группу исследования составил 21 недоношенный ребенок (42 глаза), рожденный до 30 недели гестации с массой тела при рождении до 1500 г. Были выделены две группы детей: с развитием РН (14 детей, 28 глаз) и без РН (7 детей, 14 глаз). В результате анализа данных, полученных с 3-х по 9-10-е сутки жизни, выявлена прямая корреляция показателей гестационного возраста ребенка на момент обследования со значениями  $V_{\max}$  ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,00001$ ) и  $V_{\min}$  ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,0000001$ ) в ГА, что авторы объясняют становлением центральной гемодинамики. Полученные данные также подтверждались результатами исследований, проведенных Parasci P. с коллегами в 1988 году и Romagnoli C. с соавторами в 2001 [269, 301]. В связи с этим, сравнение показателей гемодинамики между группами проводилось со второй недели жизни. В группе с развитием РН в неонатальном периоде выявлено достоверное увеличение  $V_{\max}$  с увеличением гестационного возраста ребенка. Анализ также показал, статистически значимую разницу при сравнении показателей  $V_{\min}$  на 28-29 и 33-34 неделях: вплоть до 32-й недели  $V_{\min}$  у детей с РН снижена, а после 32-й недели происходит ее ускорение ( $p < 0,05$ ). Сравнение

характеристик кровотока в ГА на 30-32-й неделе постконцептуального гестационного возраста между двумя группами показало, что у детей с РН достоверно выше RI в ГА ( $0,82 \pm 0,03$ ;  $p=0,003$ ) по сравнению с детьми без РН того же гестационного возраста и продолжительности жизни ( $0,73 \pm 0,02$ ). Авторы отмечают, что даже в условиях неадекватной оксигенации РН не развивалась у более морфологически зрелых детей. В этой группе, несмотря на проводимую оксигенотерапию, наблюдался более стабильный и адекватный характер кровотока [49].

Отечественными и зарубежными авторами проведены различные исследования, направленные на выявление ключевых параметров, характеризующих кровотоки в сосудах глаза у детей с РН по данным ЦДК. Были выполнены работы по обнаружению зависимостей между показателями скорости кровотока и стадиями РН. Несмотря на то, что полученные результаты порой носят неоднозначный характер и содержат противоречивые данные, можно заключить, что ЦДК является информативным методом обследования при РН. Это говорит о необходимости дальнейших изысканий по обобщению и систематизации показателей кровотока в сосудах глаза при данной патологии и выявлению среди них наиболее показательных для оценки тяжести патологического процесса, прогнозирования его течения и определения оптимальной тактики ведения и лечения пациентов с РН.

#### **1.8.4 Флюоресцентная иридоангиография**

Многие исследования доказывают, что РН является паночулярным заболеванием и проявления его носят распространенный характер [65]. В связи с этим большой интерес представляет выявление изменений не только заднего, но и переднего сегмента глаза.

Этот отдел глазного яблока является сложной структурой как по разнородности тканей, так и по многослойной сосудистой сети, имеющей особую систему микроциркуляции [86, 73].

Радужная оболочка является частью переднего сегмента глаза и одновременно частью сосудистого тракта и имеет самостоятельную изолированную систему кровообращения, которая анастомозирует через перфорирующие ветви с передними цилиарными артериями. Магистральные сосуды, несущие кровь к радужке, располагаются в супрахориоидальном пространстве с темпоральной и назальной сторон и тесно связаны с собственно сосудистой оболочкой и сосудами цилиарного тела [73].

Радужная оболочка топографически делится на две зоны: внутреннюю, более узкую, зрачковую и наружную, более широкую, цилиарную. На границе зрачковой и цилиарной зон радужки определяется зубчатая линия, или круг Краузе – область прикрепления эмбриональной зрачковой сосудистой мембраны. Кровеносные сосуды, обильно ветвящиеся в строме радужной оболочки, берут начало из большого артериального круга (*circulus arteriosus iridis major*). Большой артериальный круг радужки формируется на границе с цилиарным телом за счет ветвей задних длинных и передних цилиарных артерий. Малый артериальный круг образован за счет анастомозирующих ветвей большого круга и обеспечивает кровоснабжение зрачкового пояса [23].

Информативным и объективным методом оценки микроциркуляции в сосудах радужной оболочки является флюоресцеиновая иридоангиография (ФИАГ) [86, 32].

Этот метод был разработан Соколовским Г. А. и Подгорной Н. Н. в 1973 г. Критериями иридоангиограммы служат время заполнения флюоресцеином цилиарных артерий, их калибр, рисунок сосудистого дерева [53, 54].

Нормальная ангиограмма радужки показывает артериолы, исходящие из большого круга и выступающие радиально от основания в направлении края зрачка, с постепенным сужением и слегка извилистой траекторией. Рядом с

зрачковым порядком можно выделить сосудистую сеть, состоящую из артериовенозных соединений (малый артериальный круг радужки) [272]. Вены более многочисленны и глубоко расположены в строме радужки, с равномерным распределением в четырех квадрантах, сходных с артериолами [245]. После введения контрастного красителя в руку через 9-20 с начинается заполнение артериол, а ещё через 4 с – заполнение вен [188].

Основными показаниями для исследования сосудистой системы радужки являются дегенеративные заболевания, окклюзии сосудов сетчатки, диабетическая микроангиопатия, глаукома, увеиты различной этиологии, опухоли, хирургические или случайные травмы [233].

Обширные исследования по ФАГ переднего сегмента глаза, включая радужную оболочку, были проведены отечественными учеными Федоровым С.Н. и Кишкиной В.Я. [86, 32, 73]. Доказана высокая эффективность метода в ранней диагностике различных сосудистых, воспалительных, дистрофических изменений в переднем сегменте глаза (глаукомы, неоваскулярных кератопатий, диабетического рубеоза и т.д.), а также в комплексной оценке микроциркуляции до и после микрохирургических и лазерных вмешательств на переднем сегменте глаза [33, 13].

Группа авторов Франковска-Герлак М.З., Агафонова В.В., Керимова Р.С. и др. (2014) изучали сосудистые нарушения в радужной оболочке у пациентов с различными клиническими проявлениями ПЭС. Было установлено, что в отличие от 0-1 стадии ПЭС для пациентов с ПЭС 2-3 стадии характерны нарушение архитектоники радужной оболочки, очаговая ангиопатия с нарушением микроциркуляции в области зрачкового кольца, секторальные зоны задержки флюоресцеина, экстравазация красителя, особенно в зрачковой зоне радужки. При этом выявленный симптом «затмения солнца» является признаком очаговой ангиопатии зрачкового края радужки и служит доказательством нарушения микроциркуляции у пациентов не только с выраженными признаками ПЭС, но и на его ранней стадии. Секторальные

зоны задержки флюоресцеина представляют собой дополнительный фактор, подтверждающий наличие нарушений гемодинамики в переднем сегменте глаза, которые ведут к гипоксии и ишемии. Выход флюоресцеина из задней камеры глаза в переднюю через зрачок («феномен зрачкового тока») свидетельствует о нарушении гематофтальмического барьера и микроциркуляции в области цилиарного тела уже при самых ранних проявлениях ПЭС [88, 1].

В 2015 г. Шкиль Е.А. опубликовал результаты своего исследования по изучению закономерностей нарушения гемодинамики в бассейне ЗДЦА у больных с периферическими дистрофиями глазного дна. Им была предложена бальная оценка иридоангиографической картины в четырех квадрантах радужной оболочки с определением индекса сосудистых изменений (ИСИ) и индекса периваскулярных изменений (ИПИ). У больных с ПВХРД оценивалось изменение следующих временных параметров иридоангиографии: время «рука-радужка», время полного контрастирования зрачкового края, время микроциркуляции красителя. Проведенное исследование достоверно продемонстрировало снижение гемодинамики в бассейне задних длинных цилиарных артерий у больных с дистрофическими изменениями на периферии глазного дна. Причем выраженность гемодинамических нарушений коррелировала со степенью выраженности дистрофических изменений [93].

Также в 2015 г. Шкиль Е.А. изучал закономерности гемодинамики в бассейне задних длинных цилиарных артерий (ЗДЦА) у больных с периферическим увеитом, в том числе при помощи ФИАГ. Автор пришел к выводу, что удлинение времени «рука-радужка» ( $12,14 \pm 0,53$  с) у обследованных пациентов связано с затруднением тока крови по ЗДЦА, а замедление времени полного контрастирования зрачкового края ( $14,58 \pm 0,71$  с) и циркуляторного времени ( $15,45 \pm 1,21$  с) определяет уровень нарушения проницаемости стенки сосудов радужной оболочки. Периваскулярные



изменения, имеющие место у больных с периферическими увеитами, определяют остроту и степень выраженности воспалительного процесса и являются патогномоничными. Наличие новообразованных сосудов достоверно свидетельствует о рецидивировании воспалительного процесса [92].

Кесисиду Н.Г., Туманян Э.Р., Соломин В.А. (2015) в своей работе оценивали сосудистые нарушения у пациентов с возрастной катарактой и доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне приема альфа1-адреноблокаторов. Они установили, что у всех обследованных пациентов (20 человек) наблюдались сосудистые нарушения радужной оболочки (уменьшение количества радиальных артерий, феномен «зрачкового тока», появление зон гипо- и гиперперфузии) и увеличение временных параметров, менее выраженные у пациентов со сроком приема препаратов до двух лет и более выраженные при сроке их приема свыше двух лет [30].

В связи с вышеприведенными литературными данными об информативности ФИАГ при различной офтальмопатологии, на наш взгляд, целесообразным является определение степени вовлечения в патологический процесс переднего отрезка сосудистого тракта у пациентов с активной РН. Однако комплексные иридоангиографические исследования при РН отсутствуют. В то же время, в работах многих авторов отмечена целесообразность одновременных исследований сетчатки и радужки [104, 217, 218]. В аспекте изучения РН представляет интерес выявление взаимосвязи между степенью сосудистых нарушений в переднем и заднем отделах глазного яблока при РН, что свидетельствует о необходимости проведения соответствующих исследований у недоношенных детей.

Таким образом, анализ литературных данных показал следующее. Серьезность РН как тяжелого сосудисто-пролиферативного заболевания сетчатки недоношенных детей стимулирует постоянный поиск новых углубленных знаний о патогенезе, факторах риска, возможных путях

профилактики и предотвращения прогрессирования патологического процесса.

Большие успехи достигнуты в развитии и совершенствовании технологий лечения, включая лазерное, анти-VEGF терапию, хирургические методы. Несмотря на это, РН продолжает оставаться главной причиной слепоты и слабовидения у детей, что делает особо актуальными углубленные изыскания в области диагностики данного заболевания.

Достигнутые успехи в области неонатологии, выхаживание глубококонедоношенных с низкой и ультранизкой массой тела при рождении, а также более зрелых недоношенных в крайне тяжелом соматическом состоянии в настоящее время привели к изменению клинической картины активной РН. Кроме того, учитывая современный уровень развития диагностических технологий и сосудистый характер данной патологии, необходимыми и своевременными являются расширение и систематизация знаний о структуре и степени поражения сосудистой системы глаза при активной РН.

Многолетний опыт специалистов системы МНТК «Микрохирургия глаза» по оказанию офтальмологической помощи недоношенным детям доказывает, что залогом благоприятного исхода РН является раннее выявление признаков, достоверно свидетельствующих о неблагоприятном течении патологического процесса с высоким риском прогрессирования и, соответственно, его раннее лечение. Для решения этой задачи на современном этапе данных цифровой ретиноскопии и цифровой морфометрии становится уже недостаточно.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о несомненной значимости сосудистых изменений в возникновении и течении заболевания. На сегодняшний день разными авторами представлены отдельные исследования по тем или иным нарушениям, обнаруженным ими в различных участках сосудистой системы глаза, что не дает системного представления о

сосудистых изменениях в глазу недоношенного ребенка, возникающих при активной РН.

Учитывая сосудистый характер РН, целесообразно применить глубокий и системный подход к получению разносторонних данных о состоянии сосудов, особенно, на самых ранних стадиях. В этом плане представляют интерес данные таких диагностических исследований, как ФАГ, иридоангиография, ОКТ-ангиография, цветовая доплерография.

На сегодняшний день ФАГ глазного дна позволяет получать данные, не доступные непрямой бинокулярной офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии. Однако до сих пор не выделены наиболее информативные флюоресцентно-ангиографические признаки неблагоприятного, с высоким риском прогрессирования, характера РН. Не определены флюоресцентно-ангиографические критерии благоприятного течения РН, указывающие на высокую вероятность самопроизвольного регресса. Выявление и систематизация многообразия флюоресцентно-ангиографических проявлений активной РН позволит повысить точность прогноза течения и выбора правильной тактики ведения пациентов с активной РН.

Научный и практический интерес представляет дополнение и сопоставление результатов ФАГ глазного дна с данными о флюоресцентно-ангиографических особенностях переднего отрезка глаза посредством флюоресцентной иридоангиографии. Подобные работы по РН до сих пор не проводились.

В последние годы в офтальмологической практике появился новый высокоинформативный инструмент для оценки состояния сосудов глазного дна – ОКТ-ангиография. Однако в литературе имеются лишь ограниченные сведения об использовании этого метода у пациентов с активной РН. На наш взгляд, более широкое внедрение данной методики может кардинально расширить знания о микроциркуляции сетчатки, улучшить выявление структурных изменений сосудистой системы глаза при активной РН, а оценка

ее информативности и диагностической ценности в зависимости от тяжести соматического состояния недоношенных младенцев представляет научный и практический интерес.

Комплексная объективная оценка состояния сосудов при РН будет неполной без определения показателей гемодинамики в различных сосудистых бассейнах глаза. Несмотря на проводившиеся при РН доплерографические исследования, остаются неизученными закономерности и степень изменения гемодинамики с учетом типов течения, стадий и форм активной РН, что делает актуальным проведение дальнейших исследований.

Многостороннее комплексное изучение изменений сосудистой системы глаза при различных формах, стадиях и типах течения РН может изменить представление о характере и патогенезе заболевания и вывести на качественно новый уровень существующие подходы к раннему выявлению, диагностике и эффективному ведению пациентов с данной патологией.

Все вышесказанное говорит об актуальности научных изысканий, по комплексной оценке, состояния сосудов глаза на разных уровнях при активной РН посредством современных диагностических технологий.

Решению данной проблемы посвящены исследования, результаты которых изложены в последующих главах настоящей диссертации.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **2.1. Общая характеристика клинического материала**

Клинические исследования базируются на результатах обследования 446 недоношенных детей (446 глаз) с различными стадиями активной РН и без РН из разных регионов Российской Федерации за период 2016-2020 гг. Флюоресцентно-ангиографических исследования выполнялись в период 2016-2018 гг.

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна выполнена 240 недоношенным детям (240 глаз) с активной РН, рожденным на сроке гестации 24-34 недели, с массой тела при рождении 560-2150 г, возраст на момент исследования составил 3-14 недель, что соответствовало 30-38 неделям постконцептуального возраста (ПКВ).

Оптическая когерентная томография сетчатки выполнена 103 недоношенным детям (103 глаза) с активной РН, из них в ангиорежиме – 37, рожденным на сроке гестации 25-32 недели, с массой тела при рождении 680-1750 г, возраст на момент исследования составил 6-11 недель, что соответствовало 33-39 неделе ПКВ, а также 10 недоношенным детям (10 глаз) без признаков РН, из них всем – в ангиорежиме, родившимся на 30-34 неделях гестации, с весом 900-2030 грамм, в возрасте на момент обследования 5-9 недель (36-39 неделя ПКВ).

Цветовое дуплексное сканирование (ЦДС) сосудов глаза и орбиты в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД) выполнено 55 недоношенным детям (55 глаз) с активной РН и 8 недоношенным детям (8 глаз) без признаков РН, рожденным

на сроке гестации 25-32 недели, с массой тела при рождении 680-1760 г. Основываясь на опубликованных данных о зависимости показателей кровотока в глазной артерии от постконцептуального возраста (ПКВ), а не от продолжительности жизни [45], исследование проводили в однородном гестационном возрасте на момент обследования – 37-38 неделя ПКВ – или на 6-11 неделе жизни.

Флюоресцентная иридоангиография (ФИАГ) выполнена 25 недоношенным детям (25 глаз) с активной РН, рожденным на сроке гестации 25-31 неделя, с массой тела при рождении 680-1550 г, возраст на момент исследования составил 7-11 недель, что соответствовало 35-40 неделям постконцептуального возраста (ПКВ), а также 5 недоношенным детям без признаков РН, родившимся на 30-31 неделях гестации, с весом 1000-1900 грамм, в возрасте 5-10 недель (34-40 недель ПКВ).

Распределение клинического материала в зависимости от видов проведенного обследования с указанием количества пациентов (глаз) по формам, стадиям, типам течения активной РН, а также количество пациентов (глаз) в контроле (недоношенные без РН) представлено в Таблице 2.1.

Сравнительную оценку эффективности мониторинга недоношенных детей с активной РН проводили в двух группах. В основную группу вошли 96 детей (96 глаз), у которых характер течения активной РН определялся с использованием созданной в ходе настоящего исследования ангиологической классификации, выявленных информативных прогностических признаков и разработанной прогностической модели. Ретроспективную контрольную группу составили 106 детей (106 глаз), у которых характер течения активной РН определялся с использованием стандартной технологии цифрового диагностического мониторинга [74], наблюдавшихся в Калужском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» с 2015 по 2016 гг.

Таблица 2.1 – Дизайн исследования

<b>ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ ГЛАЗНОГО ДНА</b>			
240 недоношенных детей (240 глаз) с различными стадиями РН*			
Стадии активной РН		Тип течения	
		Благоприятный	Неблагоприятный
1 стадия РН		30	30
2 стадия РН		30	30
3 стадия РН		30	30
Задняя агрессивная РН	ранние стадии	30	
	развитые стадии	30	
Гестационный срок		24-34 недели	
Масса тела при рождении		560-2150 г	
Возраст на момент исследования		3-9 недель (30-38 неделя ПКВ)	

\* - характеристики пациентов внутри группы были однородны.

<b>ОКТ СЕТЧАТКИ</b>			
113 недоношенных детей (113 глаз)		ОКТ	<i>ОКТ в ангиорезиме (из числа ОКТ)</i>
Недоношенные без РН		10	10
Стадии активной РН	Тип течения /стадия ЗА РН		
1-2 стадии*	благоприятный	12	8
	неблагоприятный	18	6
3 стадия	благоприятный	10	6
	неблагоприятный	23	10
Задняя агрессивная РН	ранняя	15	4
	манифестации, развитая	25	3
<b>Всего</b>		<b>113</b>	<b>47</b>
Гестационный срок		25-34 недели	
Масса тела при рождении		680-2030 г	
Возраст на момент исследования		5-11 недель (33-39 недель ПКВ)	

\* - 1 и 2 стадии были объединены ввиду полученных сходных клинических данных и для укрупнения групп.

<b>ЦВЕТОВОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ СОСУДОВ ГЛАЗА И ОРБИТЫ</b>		
63 недоношенных ребенка (63 глаза)		
Недоношенные без РН	8	
Стадии активной РН	Тип течения	
	Благоприятный	Неблагоприятный
1 стадия РН	7	8
2 стадия РН	8	8
3 стадия РН	8	9
Задняя агрессивная РН	7	
Гестационный срок	25-32 недели	
Масса тела при рождении	680-1760 г	
Возраст на момент исследования	6-11 недель (37-38 недель ПКВ)	

<b>ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ИРИДОАНГИОГРАФИЯ</b>		
30 недоношенных детей (30 глаз)		
Недоношенные без РН	5	
Стадии активной РН	Тип течения	
	Благоприятный	Неблагоприятный
1-2 стадии РН	7	-*
2-3 стадии РН	-*	12
Задняя агрессивная РН	6	
Гестационный срок	25-31 неделя	
Масса тела при рождении	680-1900 г	
Возраст на момент исследования	5-11 недель (34-40 недель ПКВ)	

\* – дети с неблагоприятным типом течения 1 стадии и благоприятным типом течения 3 стадии в исследование не вошли, поскольку у таких пациентов пришлось отказаться от проведения ФИАГ по соматическому состоянию.

Характеристики детей были сопоставимы: в основной группе срок гестации при рождении составил от 25 до 32 недель, масса тела при рождении



– 680-1760 грамм, в контрольной – 26-32 недели и 700-1880 грамм соответственно.

Из 446 детей, вошедших в исследование, недоношенность 1-й степени (масса тела при рождении более 2000 г) отмечалась в 6 случаях (1,3%), 2-й степени (масса тела 1501-2000 г) – в 132 случаях (29,6%), 3-й степени (масса тела 1001-1500 г) – в 235 случаях (63,0%), 4-й степени (масса тела менее 1000 г) – в 22 случаях (6,1%). Данные представлены в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение детей с РН по степени недоношенности

Степень недоношенности	Масса тела при рождении в граммах	Число новорожденных с РН	%
1-я степень	> 2000	6	1,3
2- степень	1501-2000	132	29,6
3-я степень	1001-1500	281	63,0
4-я степень	< 1000	27	6,1
Всего		446	100

В ходе сбора анамнеза у матерей выяснилось, что до преждевременного рождения младенцев у 325 женщин (72,9%) обнаруживалась различная патология беременности: угроза прерывания беременности, анемия, инфекционные заболевания, отслойка плаценты, гестоз. В 68,4% случаев (305 младенцев) роды прошли самостоятельно через естественные родовые пути, в 31,6% (141 младенец) роды проводились посредством кесарева сечения.

У большинства недоношенных новорожденных отмечалась высокая частота сочетания РН с тяжелыми соматическими и неврологическими отклонениями: тяжелое гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (в том числе ВЖК 2 и 3 стадии), внутриутробная инфекция (в том числе внутриутробная пневмония), некротический энтероколит, тяжелая анемия.

## 2.2. Методы офтальмологического обследования

Все исследования проводились после получения письменного информированного добровольного согласия от родителей или законных представителей ребенка.

Комплексное офтальмологическое обследование недоношенных детей выполнялось под контролем анестезиолога-реаниматолога. Использовался ингаляционно-масочный наркоз (смесь севофлюрана, закиси азота и кислорода), не превышавший по времени 7-12 минут, под мониторным контролем функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем ребенка.

**Непрямая бинокулярная офтальмоскопия** выполнялась с помощью налобного офтальмоскопа «Omega-500» фирмы «Heine» (Германия) в условиях мидриаза после двукратных инстилляций мидримакса в течении получаса.

**Биомикроскопия** переднего отрезка глаза проводилась на щелевой лампе фирмы «Reichert» (Германия). Особое внимание уделяли состоянию сосудов радужной оболочки и наличию сосудистой сумки хрусталика.

**Цифровая ретиноскопия** проводилась с использованием ретинальной педиатрической видеосистемы «RetCam-3» («Massie Research Laboratories Inc», США) со встроенным ангиографическим блоком. Методика исследования на «RetCam-3» заключалась в фиксации изображения цифровой цветной фундус-камерой с последующим выводением изображения на монитор компьютера в режиме реального времени и сохранением на жестком диске самых чётких и равномерно освещённых изображений.

Видеосистема «RetCam-3» снабжена сменными оптическими контактными линзами-насадками, имеющими различный угол обзора ( $130^{\circ}$ ,  $120^{\circ}$ ,  $80^{\circ}$ ,  $30^{\circ}$ ). Использовалась линза с углом обзора  $130^{\circ}$ , благодаря малому размеру и увеличенной площади контакта с роговицей младенца, оптимально подходящая для обследования недоношенных детей. С ее помощью

проводился в том числе осмотр аваскулярной зоны сетчатки и ее крайней периферии, включая зубчатую линию. Линза с углом обзора  $80^{\circ}$  служила для более детального изучения сетчатки. Методика обследования на «RetCam-3» контактная, продолжительностью 1-5 минут. В ходе исследования осуществлялась фоторегистрация 7 полей-окружностей глазного дна: 1) центральное, охватывающее макулярную зону и диск зрительного нерва (ДЗН) с сосудистыми аркадами, 2) назальное, 3) верхненазальное, 4) нижненазальное, 5) темпоральное, 6) верхнетемпоральное, 7) нижнетемпоральное.

**Цифровая морфометрия** сетчатки и ретинальных сосудов рассчитывалась при помощи оригинальной компьютерной программы «ROP-MORPHOMETRY» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2009613950 от 24.07.2009). Оценка диаметра магистральных ретинальных сосудов (артерий и вен) проводилась в пределах круга диаметром 600 мкм с центром в ДЗН. Диаметр ретинальных сосудов определялся методом расчета длины отрезка, проходящего через центр сосуда и соединяющего крайние точки на его границе. Коэффициент извитости ретинальных артерий (КИ) определялся посредством построения кривой, описывающей измеряемый сегмент сосуда, состоящей из отдельных радиус-векторов. Расчет отношения суммарной длины всех векторов производился автоматически. Вследствие незначительных различий диаметров магистральных сосудов во всех четырех сегментах в данной работе измерение проводилось по верхнее-височной сосудистой аркаде. Площадь аваскулярной сетчатки вычислялась автоматически после обозначения оператором контура, разграничивающего васкуляризованную и аваскулярную зоны сетчатки.

**Флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ)** выполнялась также с использованием ретинальной педиатрической видеосистемы «RetCam-3» со встроенным ангиографическим блоком путем переключения на режим ангиографии (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Проведение ФАГ недоношенному ребенку

Обследование с записью цифрового видео длилось в среднем 2-3 минуты, в некоторых случаях требовалось получение поздних изображений (4-6-я минуты). В дальнейшем цифровое видео использовалось в режиме временного покадрового документирования для получения описательно-хронологических характеристик ретинальной и хориоидальной циркуляции и феноменов флюоресценции.

**Флюоресцентная иридоангиография (ФИАГ)** выполнялась на аппарате Spectralis HRA Heidelberg Engineering (Heidelberg, Германия). Ребенка укладывали в положении лежа на боку на специальном столике-подставке (Рисунок 2.2). Камеру приближали к глазу ребенка до настройки фокуса, предварительно установив контроль оптики порядка 45 дптр. Выполняли серийную съемку с частотой кадров: первые 30 секунд – 4 кадра в секунду, до 2 минут – 1 кадр в секунду, до 4 минут – 1 кадр в 5 секунд.



Рисунок 2.2 – Проведение ФИАГ недоношенному ребенку

Анализ полученных ангиограмм проводили, используя описательные и временные характеристики. Для оценки состояния микроциркуляции радужки использовали следующие критерии: время наступления различных фаз (использовали временные параметры, предложенные Кишкиной В.Я. [33]): время появления флюоресцеина в сосудах цилиарной зоны – начало артериальной фазы, время полного контрастирования зрачкового края – начало венозной фазы, время от начала появления флюоресцеина в сосудах до их полного освобождения – циркуляторное время), состояние ангиоархитектоники (ход, извитость сосудов, наличие патологических сосудов), наличие участков гипо- или гиперфлюоресценции. В оценке феномена гиперфлюоресценции придерживались постулата о непроницаемости сосудов радужки для флюоресцеина в норме. Проблем с визуализацией флюоресценции сосудов не испытывали, поскольку у всех детей первых месяцев жизни радужка слабопигментирована.

Все манипуляции, связанные с проведением ФАГ и ФИАГ, осуществлялись в соответствии с утвержденным внутренним протоколом:

получение разрешения главных профильных специалистов Минздрава Калужской области (неонатолог, офтальмолог) и локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва) до начала исследования, заключение консилиума (в составе лечащего врача-офтальмолога пациента, заведующего детским офтальмологическим отделением, заместителя директора по лечебной работе) о необходимости проведения процедуры.

К процедуре ФАГ и ФИАГ допускались дети в стабильном соматическом состоянии, без патологии почечного и печеночного обмена, после постановки пробы на определение чувствительности к препарату.

Для осуществления флюоресцентно-ангиографического исследования 10% раствор флюоресцеина натрия вводился внутривенно болюсно в дозе 0,05 мл/кг массы тела, растворенный в 2,0-2,5 мл изотонического раствора NaCl.

После выполнения процедуры в течение одного часа дети находились под наблюдением врача анестезиолога-реаниматолога. Осложнений ни в одном случае выявлено не было.

*Оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ) и ОКТ в ангиорежиме (ОКТ-А)* проводилась на приборе RTVue XR Avanti Angiovue («Optovue», США) (Рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Проведение ОКТ в ангиорежиме недоношенному ребенку

В ходе СОКТ использовали протоколы «Grid» и «Macular Map», оценивалась толщина сетчатки и степень ее структурных изменений, а также проводилось выявление патологических неоваскулярных комплексов с точной оценкой их размеров и локализации в витреоретинальном интерфейсе, исследовались состояние передней гиалоидной мембраны, макулярная область, а также 1 и 2 зоны глазного дна. Особое внимание было уделено границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки (зона демаркации).

ОКТ-А проводили с применением алгоритма SSADA в режиме Angio Retina. У всех пациентов сканирование выполнялось в макулярной зоне (с зоной сканирования 3×3 мм) и с захватом одной из крупных сосудистых аркад (с зоной сканирования 6×6 мм).

На снимках в ангиорежиме определяли особенности и степень изменений поверхностного и глубокого ретинального капиллярного русла, состояние фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ), а также наличие или отсутствие интравитреальных, эпиретинальных и ретиновитреальных неоваскулярных комплексов. Количественная оценка включала определение размеров ФАЗ

(площади и периметра) и центральной фовеальной и парафовеальной плотности сосудов. Изображения были сфокусированы на два сосудистых слоя, поверхностное капиллярное сплетение и глубокое капиллярное сплетение, с автоматизированной сегментацией. Плотность сосудов также автоматически рассчитывалась в программе. Если ФАЗ не могла быть рассчитана из-за наличия сосудов в центре фовеа, то площадь ФАЗ считалась равной нулю.

*Цветовое дуплексное сканирование* (ЦДС) сосудов глаза и орбиты в режимах *цветового доплеровского картирования* (ЦДК) и *импульсной доплерографии* (ИД) выполнялось при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора GE Logicq (GE, США) с использованием линейного датчика с частотой от 4 до 12 МГц (Рисунок 2.4). На первом этапе выполняли сканирование в В-режиме глазного яблока и ретробульбарного пространства. Визуализировали основные анатомические структуры глаза, затем проводили качественное исследование потоков сосудов заднего полюса глаза с одновременным наложением ЦДК на сканирование в В-режиме. ЦДК использовали для визуализации кровотока в глазной артерии (ГА), центральных артерии и вене сетчатки (ЦАС и ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), верхней глазничной вене (ВГВ). В этих сосудах регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли наиболее важные количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость ( $V_{\text{sys}}$ , наибольшая линейная скорость потока в момент его максимального ускорения в систолу), конечную диастолическую скорость ( $V_{\text{diast}}$ ) и индексы резистентности или периферического сопротивления в артериальных сосудах – RI и PI.





Рисунок 2.4 – Проведение ФИАГ недоношенному ребенку

RI (индекс Пурсело) – отношение разницы пиковой систолической и конечной диастолической к конечной диастолической скорости, отражает состояние сосудистого сопротивления в исследуемой артерии. PI (индекс Гослина) также отражает состояние сосудистого сопротивления в исследуемой артерии, для его расчета используется средняя линейная скорость – максимальный разброс скоростей в сосуде в течение сердечного цикла, т.е. одной пульсации.

**Статистическая обработка результатов исследования** проводилась с использованием программы Statistica 13.3 («Tibco Software Inc.», США). Для характеристики статистических рядов распределения использовались средние значение ( $M$ ) и средняя ошибка среднего ( $m$ ). Для определения нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Поскольку исследуемые группы параметров не имели нормального распределения, для сопоставления двух групп, представленных количественными параметрами, использовался непараметрический критерий Манн-Уитни. Для сравнения более двух групп, представленных количественными параметрами, использовался критерий Крускала-Уоллиса.

Для качественных параметров для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака использовали двухсторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher's exact test).

Анализ корреляционных зависимостей непараметрических количественных параметров выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Анализ корреляционных зависимостей качественных дихотомических параметров проводили с помощью аналога коэффициента корреляции Пирсона для дихотомических переменных – коэффициента  $\phi$ . Для оценки тесноты корреляционной связи использовали шкалу Чеддока: менее 0,3 – слабая теснота (сила) корреляционной связи, от 0,3 до 0,5 – умеренная, от 0,5 до 0,7 – заметная, от 0,7 до 0,9 – высокая, более 0,9 – весьма высокая [52].

Для оценки качества прогностических признаков в отношении типа течения активной РН применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Количественную интерпретацию ROC отражает показатель AUC (Area Under ROC Curve), величина которого может варьировать от 0,5 (отсутствие информативности) до 1,0 (максимальный уровень информативности). Применялась общеизвестная экспертная шкала качества информативности в зависимости от величины показателя AUC: отличное ( $AUC \geq 0,9$ ), очень хорошее ( $0,9 > AUC \geq 0,8$ ), хорошее ( $0,8 > AUC \geq 0,7$ ), среднее ( $0,7 > AUC \geq 0,6$ ), неудовлетворительное ( $0,6 > AUC \geq 0,5$ ) [237].

Для оценки вклада признаков в межгрупповые различия применяли метод дискриминантного анализа. Интерпретация результатов дискриминантного анализа производилась с использованием основных статистик: лямбда Уилкса

(Wilks' Lambda), частная лямбда (Partial Lambda), F-критерий (F-remove), уровень значимости F-критерия (p-value), толерантность (Toler.), коэффициент множественной корреляции ( $R^2$ ), – а также с учетом значений стандартизованных коэффициентов (Standardized Coefficients for Canonical Variables), которые характеризуют направление и вклад переменных в значение дискриминантной функции [103].

Лямбда Уилкса принимает значения от 0 до 1. Чем выше ее значение для конкретной переменной, тем важнее признак. И, наоборот, чем меньшее значение имеет лямбда Уилкса для дискриминантного анализа с учетом всех задействованных переменных, тем лучшим оказывается разделение на группы.

Частная лямбда характеризует единичный вклад соответствующей переменной в разделительную силу модели. Чем меньше значение статистики, тем больше вклад в общую дискриминацию.

F-критерий – критерий, связанный с исключением данного признака из анализа, p-value – уровень его статистической значимости. Если включение признака приводит к статистически значимому изменению соотношения дисперсий, то признак вносит важный вклад в дискриминацию групп.

Толерантность – мера избыточности признака, которая вычисляется как  $1 - R^2$ , где  $R^2$  – коэффициент множественной корреляции данного признака со всеми остальными признаками, использованными в анализе. Чем ниже толерантность, тем сильнее данный признак связан с остальными, тем меньшую дополнительную информацию он несет. Для  $R^2$  – обратная ситуация: чем выше  $R^2$ , тем сильнее данный признак связан с остальными, использованными в модели.

Статистически значимым принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

Для получения прогноза о благоприятном или неблагоприятном типе заболевания строили регрессионную модель. При построении регрессионной модели находили матрицу корреляций для каждой из групп параметров, чтобы

проверить предположение относительно линейной зависимости и учесть возможные сильные корреляции между переменными. Параметры с высоким коэффициентом корреляции исключались из регрессионной модели до тех пор, пока из параметров с высоким коэффициентом корреляции не оставался один параметр, не имеющий корреляции с остальными параметрами регрессионной модели. Также из регрессионной модели исключались параметры, имевшие значимость влияния фактора  $p \geq 0,05$ . Оценка приемлемости модели в целом проводилось по коэффициенту детерминации и по уровню значимости полученной модели ( $p < 0,05$ ).

### 2.3. Клиническая характеристика пациентов

Всем пациентам, включенным в данное исследования, диагноз: активная РН – устанавливался на основании данных непрямой бинокулярной офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии на ретинальной педиатрической системе «RetCam-3».

Интерпретация полученных данных осуществлялась в соответствии с клинико-морфометрической классификацией ретинопатии недоношенных (А.В. Терещенко) [74], предусматривающей деление каждой стадии активного периода на благоприятный и неблагоприятный типы течения. Задняя агрессивная РН при этом не имеет благоприятного типа течения и проходит при своем естественном течении 6 последовательных стадий: субклиническую, ранних клинических проявлений, манифестации, развитую, далекозашедшую, терминальную [75].

Распределение пациентов по стадиям РН и типам течения представлено в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Распределение пациентов с РН по стадиям заболевания и типам течения

Стадия РН	Тип течения стадии активной РН/ стадия задней агрессивной РН	Кол-во пациентов (глаз)
1	благоприятный	<b>45</b>
	неблагоприятный	<b>45</b>
2	благоприятный	<b>49</b>
	неблагоприятный	<b>54</b>
3	благоприятный	<b>48</b>
	неблагоприятный	<b>69</b>
Задняя агрессивная РН	субклиническая стадия, стадия ранних клинических проявлений	<b>55</b>
	стадия манифестации, развитая стадия, далекозашедшая стадия	<b>58</b>

1-я стадия активной РН с благоприятным типом течения выявляется в среднем на  $4,7 \pm 1,1$  неделе жизни (ПКВ –  $35,6 \pm 1,0$  недель). Она характеризуется наличием демаркационной линии во 2-й или 3-й зонах глазного дна между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой. Демаркационная линия определяется в 35% случаев в передней части 2 зоны, в 65% – в 3 зоне глазного дна. По протяженности у 81% детей выявляется локальная демаркационная линия, занимающая не более 1-2 часовых меридианов, у 19% она распространяется по окружности глазного дна суммарно на 2-6 часовых меридианов. В ходе дальнейшего наблюдения состояние глазного дна остается без динамики в среднем до  $7,7 \pm 0,9$  недель жизни (ПКВ –  $38,5 \pm 1,0$  недель). Затем происходит постепенное прорастание сосудов в аваскулярную сетчатку, по мере роста сосудов демаркационная линия отодвигается к периферии, одновременно становясь прерывистой и уменьшаясь по ширине, вплоть до полного исчезновения. В сроки  $11,8 \pm 0,6$  недель жизни васкуляризация сетчатки полностью завершается. При благоприятном типе течения 1-й стадии активной РН регистрируются следующие мофометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки –  $50,24 \pm 0,93$  мкм, вен –  $79,41 \pm 2,31$  мкм, КИ артерий –  $1,054 \pm 0,006$ , площадь аваскулярной зоны сетчатки –  $280,80 \pm 18,74$  мм<sup>2</sup>.

1-я стадия активной РН с неблагоприятным типом течения выявляется в среднем на  $4,2 \pm 1,1$  недель (ПКВ –  $34,2 \pm 1,0$  недель). При данном типе определяется наличие демаркационной линии во 2-й или 3-й зонах глазного дна между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой, по протяженности занимающей от 4 до 10 часовых меридианов. При детальном осмотре васкуляризированной части сетчатки по границе с демаркационной линией выявляет усиление сосудистого рисунка. К  $36,5 \pm 1,0$  неделям ПКВ выявляются признаки, свидетельствующие о прогрессировании заболевания: на месте демаркационной линии обнаруживается широкий демаркационный вал, занимающий по протяженности 4-10 часовых меридианов, могут иметь место преретинальные геморрагии, расположенные в области извитых коллатеральных сосудов. Фиксируется переход заболевания во 2-ю стадию. При неблагоприятном типе течения 1-й стадии активной РН регистрируются следующие мофометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки –  $61,41 \pm 1,46$  мкм, вен –  $92,04 \pm 3,15$  мкм, КИ артерий –  $1,083 \pm 0,004$ , площадь аваскулярной зоны сетчатки –  $405,80 \pm 56,04$  мм<sup>2</sup>.

2-я стадия активной РН с благоприятным типом течения выявляется в среднем на  $5,3 \pm 0,7$  неделе жизни (ПКВ –  $36,5 \pm 1,0$  недель). Определяется демаркационный вал белого или бледно-желтого цвета, локализующийся в 33% случаев в задней части 2-й зоны или в передней части 2-й зоны и в 3-й зоне глазного дна, распространяющийся на 4-8 часовых меридианов. За демаркационным валом выявляются извитые сосудистые коллатерали. В ходе дальнейшего наблюдения состояние глазного дна остается без динамики в среднем до  $6,9 \pm 1,2$  недель жизни (ПКВ –  $37,8 \pm 1,0$  недель). Затем наблюдается положительная динамика процесса, заключающаяся в уменьшении магистральных сосудов заднего полюса глазного дна, а также незначительном росте и дихотомическом делении концевых сосудов. В возрасте  $7,5 \pm 0,8$  недель жизни (ПКВ –  $38,5 \pm 1,0$  недель) выявляются признаки, свидетельствовавшие о начале регресса заболевания. Демаркационный вал уплощается,

обнаруживается начальный рост сосудов в аваскулярную сетчатку. Расположенные за демаркационным валом коллатеральные сосуды начинают запускаться. В среднем в  $13,3 \pm 0,9$  недель васкуляризация сетчатки полностью завершается. При благоприятном типе течения 2-й стадии активной РН регистрируются следующие мофометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки –  $53,19 \pm 1,85$  мкм, вен –  $85,11 \pm 1,92$  мкм, КИ артерий –  $1,059 \pm 0,003$ , площадь аваскулярной зоны сетчатки –  $210,60 \pm 11,06$  мм<sup>2</sup>.

2-я стадия активной РН с неблагоприятным типом течения выявляется в среднем на  $4,6 \pm 0,5$  неделе жизни (ПКВ –  $35,3 \pm 1,4$  недель). Определяется широкий демаркационный вал серо-желтого или серо-розового цвета во 2-й зоне глазного дна между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой, по протяженности занимающей от 6 до 12 часовых меридианов. За демаркационным валом выявляются извитые сосудистые коллатерали, при этом в 62% случаев в области коллатералей имеются единичные или множественные мелкие округлые или овальные очажки фиброзной ткани серого цвета, лежащие на поверхности сетчатки («поп-корн»), расположенные преимущественно в височном сегменте. Определяются единичные расширенные и незначительно извитые артериовенозные шунты по границе с аваскулярной сетчаткой, в области которых выявляются пре- и интратетинальные кровоизлияния. В возрасте  $6,3 \pm 1,2$  недель жизни (ПКВ –  $37,2 \pm 1,0$  недель) выявляется отрицательная динамика, при которой обнаруживается расширение магистральных сосудов. Артериовенозные шунты становятся штопорообразно извитыми. Увеличивается количество экстраретинальных фиброзных очажков, в некоторых местах они становятся сливными, серповидной формы. В  $7,0 \pm 1,0$  недель фиксируются признаки дальнейшего прогрессирования заболевания: вдоль демаркационного вала появляется новообразованная фиброваскулярная ткань в виде широких гребней, имеющих неровную поверхность и с отчетливо видимыми на

вершине мелкими новообразованными сосудами, растущими в стекловидное тело. Фиксируется переход заболевания во 3-ю стадию. При неблагоприятном типе течения 2-й стадии активной РН регистрируются следующие мофометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки –  $68,06 \pm 3,16$  мкм, вен –  $111,54 \pm 1,97$  мкм, КИ артерий –  $1,167 \pm 0,044$ , площадь аваскулярной зоны сетчатки –  $371,32 \pm 50,41$  мм<sup>2</sup>.

3-я стадия активной РН с благоприятным типом течения выявляется в среднем на  $7,0 \pm 1,1$  неделе жизни (ПКВ –  $37,0 \pm 1,2$  недель). Характерными ретиноскопическими признаками являются: демаркационный вал, занимающий по протяженности 6-10 часовых меридианов, локализующийся либо во 2-й зоне, либо в задней части 3-й зоны глазного дна, экстраретинальная фиброваскулярная ткань. В 82% случаев экстраретинальная фиброваскулярная ткань, располагаясь на демаркационном вале или в непосредственной близости от вала, по протяженности распространяется на 1-4 часовых меридиана. В 18% случаев она помещается ближе к заднему полюсу глазного дна и имеет вид отдельных вытянутых гребней серо-розового цвета, перпендикулярных к магистральным сосудам аркад, занимающих не более одного или двух часовых меридианов и локализующихся в височном сегменте. За демаркационным валом выявляются расширенные сосудистые коллатерали. В 40% случаев на участках экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации или рядом с ними имеются кровоизлияния разной степени выраженности. При достижении возраста детей  $8,5 \pm 0,7$  недель жизни диагностируются клинические признаки, свидетельствующие о начальных признаках регресса заболевания. К ним относятся: уплощение вала экстраретинальной пролиферации, изменение ее цвета на серый, что указывает на уменьшение сосудистой активности и преобладание фиброзного компонента над васкулярным, запустевание новообразованных сосудов. К 14-17 неделям жизни (в среднем на  $15,1 \pm 1,4$  неделе) экстраретинальная фиброваскулярная пролиферация полностью



резорбируется. При благоприятном типе течения 3-й стадии активной РН регистрируются следующие мофометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки –  $63,02 \pm 1,82$  мкм, вен –  $95,41 \pm 2,24$  мкм, КИ артерий –  $1,091 \pm 0,005$ , площадь аваскулярной зоны сетчатки –  $189,54 \pm 13,46$  мм<sup>2</sup>.

3-я стадия активной РН с неблагоприятным типом течения выявляется в среднем на  $6,8 \pm 1,0$  неделе жизни (ПКВ –  $36,7 \pm 1,3$  недель). Характерными ретиноскопическими признаками являются: демаркационный вал, занимающий по протяженности 6-12 часовых меридианов; экстраретинальная фиброваскулярная ткань, расположенная на демаркационном вале или в непосредственной близости от него в виде непрерывного вала, распространяющегося на 3-9 часовых меридианов, и локализуемая во 2 зоне глазного дна. За демаркационным валом выявляются резко извитые и расширенные сосудистые шунты и коллатерали. Во всех случаях на вале пролиферации или рядом с ним имеются кровоизлияния разной степени выраженности, источником которых служат новообразованные сосуды. При достижении среднего возраста младенцев  $7,5 \pm 0,4$  недели выявляется дальнейшее расширение магистральных сосудов заднего полюса глазного дна, увеличение ширины и протяженности вала экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, штопорообразная извитость сосудистых шунтов и коллатералей. Кроме того, обнаруживается дальнейший рост новообразованных сосудов в стекловидное тело в виде пучков, вследствие чего фиброваскулярная ткань приобретает неровную поверхность. Таким образом, выявление на 6-8 неделях жизни младенца (ПКВ – 36-38 недель) ретиноскопических признаков, включающих увеличение диаметра магистральных сосудов, наличие во 2-й зоне глазного дна новообразованной экстраретинальной фиброваскулярной ткани в виде непрерывного вала, распространяющегося на 5-9 часовых меридианов, резкое расширение и штопорообразную извитость сосудистых шунтов и коллатералей за валом

пролиферации, свидетельствует о необратимости патологического процесса и о невозможности самопроизвольного регресса, что требует незамедлительного проведения лазерной коагуляции аваскулярной сетчатки [4, 10]. При неблагоприятном типе течения 3-й стадии активной РН регистрируются следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки –  $72,94 \pm 2,87$  мкм, вен –  $130,76 \pm 4,54$  мкм, КИ артерий –  $1,172 \pm 0,011$ , площадь аваскулярной зоны сетчатки –  $328,92 \pm 47,61$  мм<sup>2</sup>.

Клинико-морфометрическая картина на глазах с задней агрессивной РН на стадии ранних клинических проявлений характеризовалась ишемическим отеком сетчатки и ее васкуляризацией лишь в 1-й зоне глазного дна (площадь аваскулярной зоны сетчатки составила  $566,91 \pm 73,30$  мм<sup>2</sup>), выраженной вазоконстрикцией центральных сосудов сетчатки, вплоть до нитевидных (диаметр артерий –  $44,61 \pm 2,74$  мкм, вен –  $69,52 \pm 2,02$  мкм, КИ магистральных артерий –  $1,079 \pm 0,018$ ). На границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки появлялась начальная извитость и расширение концевых сосудов, усиливался ишемический отек сетчатки.

На стадии манифестации задней агрессивной РН выявлялся выраженный отек сетчатки, высокий вал экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, расположенный на границе 1-й зоны или задней части 2-й зоны глазного дна, в виде разомкнутого кольца (или «подковы»). Среднее значение площади аваскулярной сетчатки составило  $497,49 \pm 69,21$  мм<sup>2</sup>. Обнаруживались множественные интра- и преретинальные геморрагии в области вала пролиферации и в васкуляризированной части сетчатки, множественные артериовенозные шунты. Диагностировалась выраженная вазодилатация магистральных сосудов сетчатки, проявлявшаяся в увеличении диаметра артерий до  $88,20 \pm 4,54$  мкм, вен – до  $157,48 \pm 6,91$  мкм и повышении КИ артерий до  $1,204 \pm 0,034$ .

### **ГЛАВА 3. ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ, СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РН**

Целью данной главы настоящего диссертационного исследования является определение особенностей, структуры и частоты сосудистых изменений сетчатки при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.

Для этого необходимо:

- определить особенности выполнения процедуры ФАГ глазного дна и изучить специфику ретинальной и хориоидальной циркуляции у недоношенных детей с активной РН;
- описать флюоресцентно-ангиографическую картину на 1-3-й стадиях активной РН при благоприятном и неблагоприятном типах течения;
- выявить ключевые флюоресцентно-ангиографические признаки благоприятного и неблагоприятного типов течения активной РН;
- определить характерные флюоресцентно-ангиографические признаки задней агрессивной РН.

#### **3.1. Особенности выполнения процедуры флюоресцентной ангиографии и специфика ретинальной и хориоидальной циркуляции у детей с активными стадиями РН**

Важным условием получения адекватных цифровых ангиографических изображений, учитывая контактный характер исследования, явилась отработка техники получения изображений. При проведении флюоресцентно-ангиографического исследования мы избегали избыточного давления рабочим

модулем RetCam (контактной роговичной линзой-насадкой) на глаз ребенка, так как непреднамеренное давление во время визуализации, подчас незаметное для исследователя, вызвало повышение ВГД, приводящее к уменьшению диаметра сосудов и даже их коллапсу, замедлению появления флюоресцеина в сосудах. Оценка изображений в таких случаях может помешать точной интерпретации состояния, особенно в случаях неблагоприятного течения РН. Неверное толкование, в свою очередь, может привести к ложноотрицательному результату и запозданию в обнаружении прогрессирующих случаев ретинопатии.

Проведенные исследования позволили выявить ряд особенностей активной РН, не доступных для изучения при помощи рутинных методов.

Было установлено, что время наступления различных фаз циркуляции красителя в сосудах сетчатки у детей с РН индивидуально и колеблется в широких пределах (Рисунок 3.1).

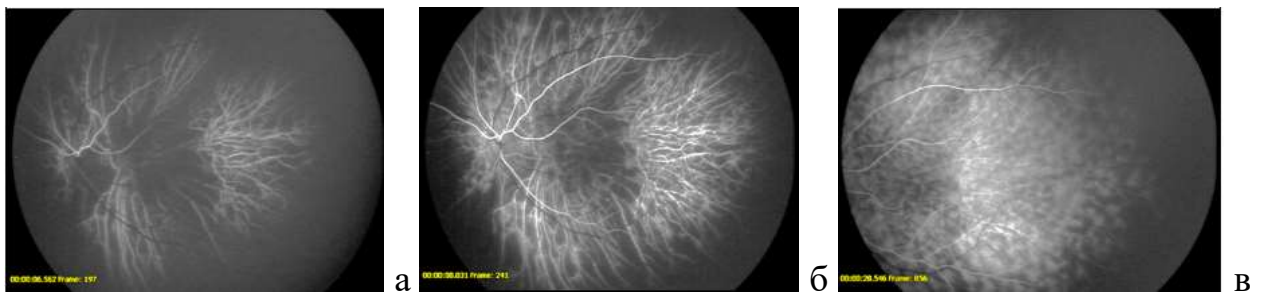
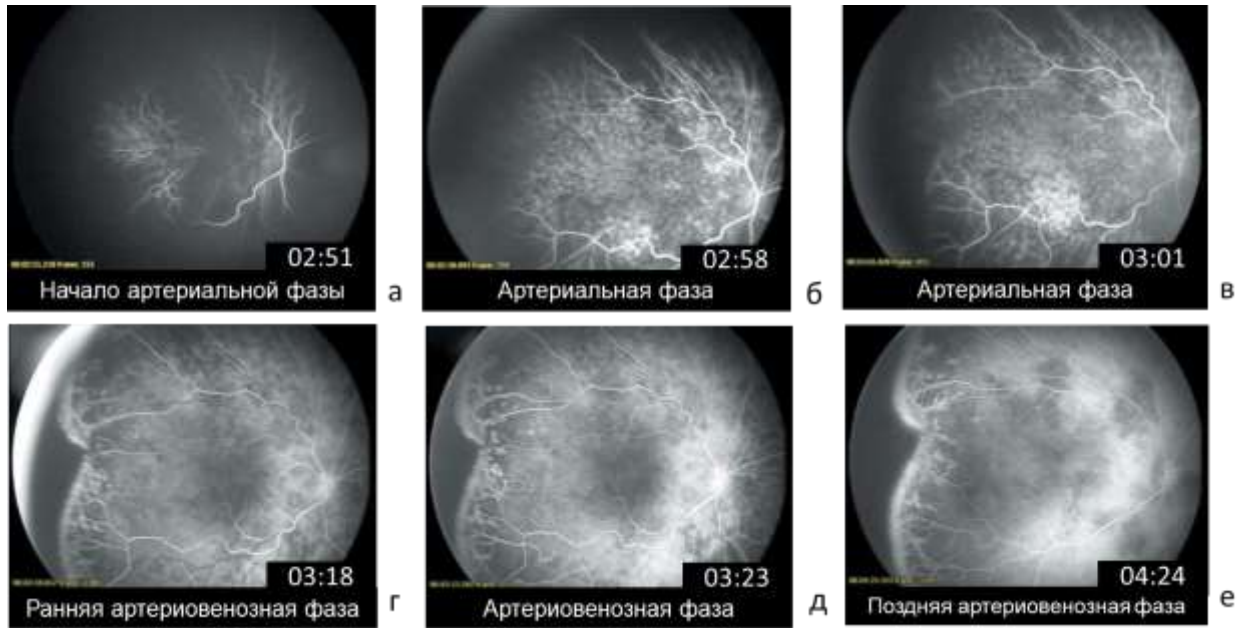


Рисунок 3.1 Фазы хориоидальной циркуляции: заполнение слоя крупных (а) и средних сосудов (б), хориокапиллярного слоя (в)



а – заполнение хориоидальных и ретинальных сосудов (начало артериальной фазы); б – лобулярный характер заполнения хориокапилляров, дальнейшее заполнение артерий (артериальная фаза); в – начальное контрастирование границы с аваскулярной сетчаткой, первые признаки гиперфлюоресценции по границе васкуляризированной зоны (артериальная фаза); г – начальное заполнение вен на периферии и пристеночное заполнение вен в заднем полюсе, нарастание гиперфлюоресценции по границе васкуляризированной зоны (ранняя артериовенозная фаза); д – однородная фоновая флюоресценция, практически полное заполнение вен (артериовенозная фаза); е – угасание флюоресценции в сосудах сетчатки и хориоидеи при сохраняющейся яркой гиперфлюоресценции вала экстраретинальной пролиферации (ЭРП) по границе с аваскулярной зоной (поздняя артериовенозная фаза)

Рисунок 3.2 – Время наступления различных фаз ФАГ у детей с активной РН

Так, первый феномен – заполнение слоя крупных, а затем и слоя средних сосудов хориоидеи – наблюдался на 3-20 секунде от введения препарата. Появление флюоресцеина в хориокапиллярном слое могло задерживаться до 30 секунды и сопровождалось появлением характерной крапчатости (вследствие лобулярного строения слоя хориокапилляров) и прекращением визуализации слоев средних и крупных сосудов (Рисунок 3.2).

Временной интервал до появления красителя в артериях сетчатки варьировал от 3 до 180 секунд, поздняя венозная фаза могла удлиняться до 4-5 минут (Рисунок 3.2). Все это свидетельствует о крайне нестабильном кровотоке у недоношенных детей с РН. Вместе с тем, нельзя исключить влияния наркозного пособия на вариабельность временных параметров циркуляции при проведении ФАГ у младенцев с активной РН.

Хориоидальная циркуляция имела свою специфику. Выявлялись дефекты заполнения хориокапилляров в виде сегментированности в заднем полюсе, а иногда и на периферии. Это проявлялось в виде участков гипоперфузии и отсутствия характерной кратковременной крапчатой картины глазного дна. У некоторых младенцев определяется неравномерное, так называемое «картообразное» или «географическое», заполнение хориоидеи. Выявленные особенности свидетельствуют об ишемическом процессе в заднем отрезке глазного яблока.

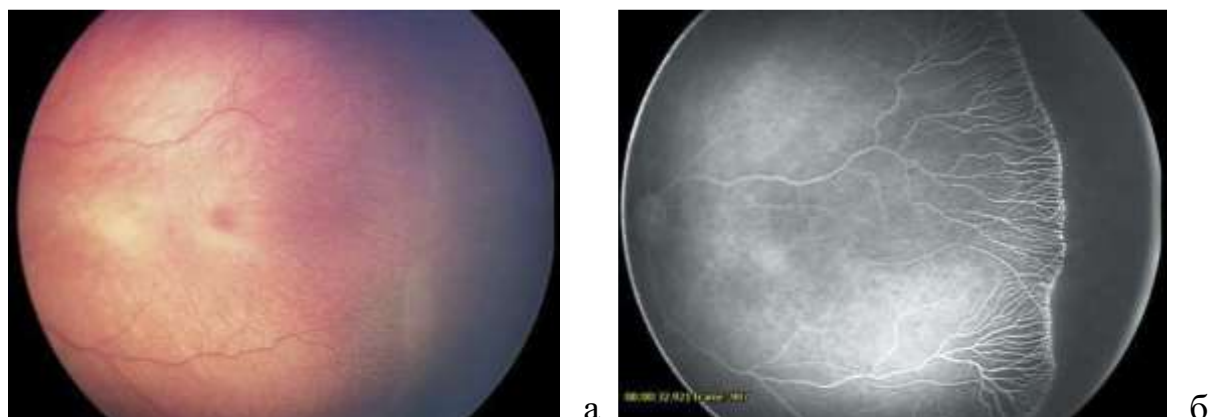
Самой характерной особенностью ретинальной циркуляции у детей с различными стадиями ретинопатии недоношенных является выраженное отличие васкуляризированной от аваскулярной сетчатки и четко визуализирующаяся на ангиограммах истинная граница между ними.

### **3.2. Результаты ФАГ глазного дна на 1-3-й стадиях активной РН при благоприятном и неблагоприятном типах течения**

На каждой из 1-3 активных стадий классической РН были определены особенности течения патологического процесса по данным ФАГ.

При ангиографическом исследовании *на I стадии РН с благоприятным типом течения* выявлялись признаки задержки формирования сосудов, характеризующиеся их «обрывом» на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки. Также в этой зоне в 95% случаев определялись множественные коллатерали без признаков ликеджа, не визуализирующиеся

при непрямой офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии Концевые участки коллатералей с незначительными явлениями просачивания, выявляющегося в поздние фазы ангиографии (Рисунок 3.3 а, б).

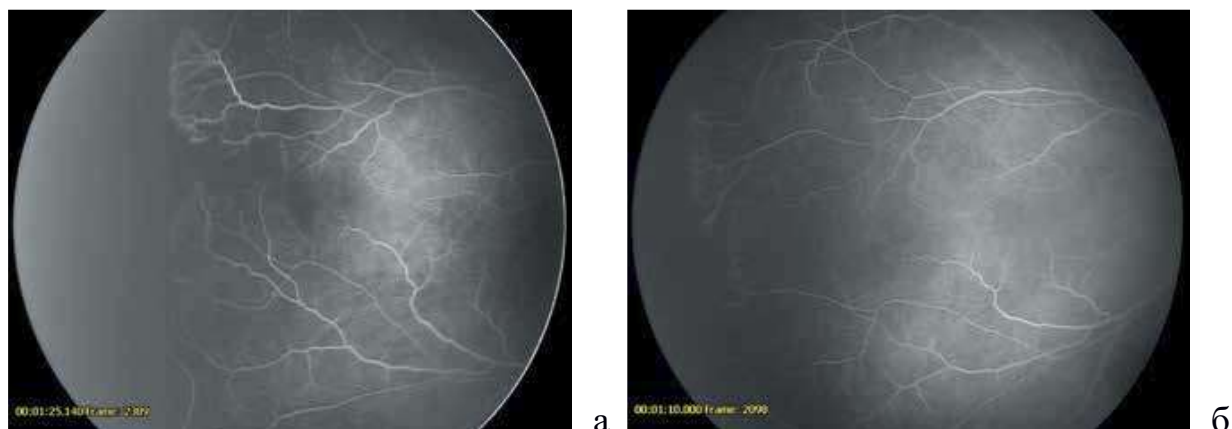


а – Цветная фотография. Магистральные сосуды не изменены. По границе с III зоной выявляется демаркационная линия; б – ФАГ. Поздняя артериовенозная фаза: множественные коллатерали без ликеджа на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки; явления просачивания концевых участков коллатералей (признак продолженного роста сосудов)

Рисунок 3.3 – Цветная фотография и ФАГ на 1 стадии РН с благоприятным типом течения

Только у 13% случаев у пациентов с благоприятным течением 1 стадии определялась обширная неперфузируемая аваскулярная зона.

Регресс *I* стадии РН с благоприятным типом течения характеризуется отчетливо выявляющемся при проведении ФАГ ростом сосудов в ранее аваскулярной сетчатке (Рисунок 3.4 а, б).



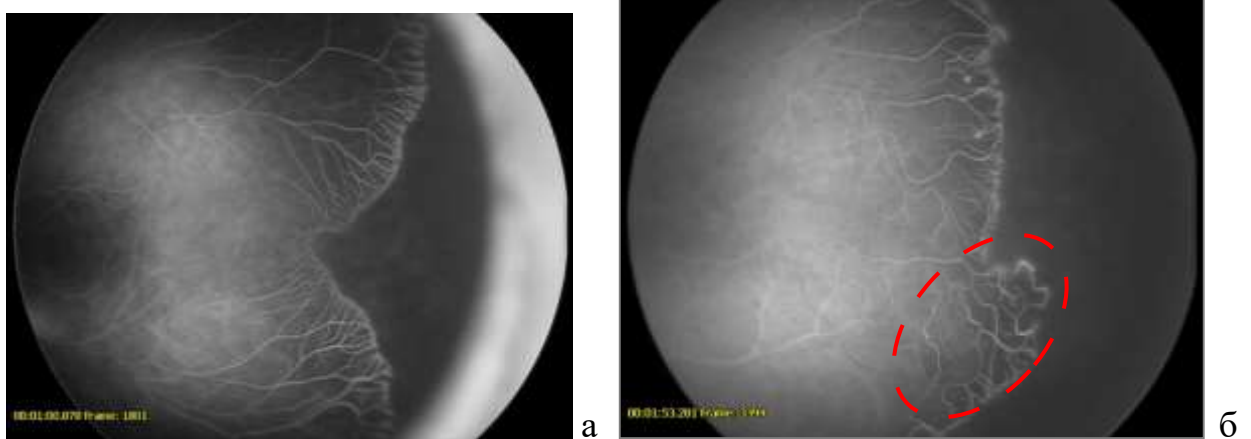
а – ФАГ. Возраст 4 недели. Отчетливо контрастируется граница васкуляризированной сетчатки. В проекции макулы на 9 часах граница аваскулярной сетчатки имеет причудливую форму и значительно выдается в зону васкуляризации. Концевые сосуды без признаков ликеджа; б – ФАГ. Возраст 6 недель. Положительная динамика на флюоресцентной ангиограмме проявляется васкуляризацией ранее аваскулярной сетчатки, в том числе участка на 9 часах в проекции макулы

Рисунок 3.4 – ФАГ на 1 стадии РН с благоприятным типом течения

В ходе исследования *на I стадии РН с неблагоприятным типом течения* у всех пациентов выявлялась обширная неперфузируемая зона. Повышенная извитость сосудов отмечалась в 70% случаев.

По границе неперфузируемой сетчатки в васкуляризированной зоне контрастировались множественные мелкие коллатерали в виде пучков без признаков ликеджа, однако они обнаруживались в меньшем проценте случаев по сравнению с группой с благоприятным течением (в 63% случаев против 95%) (Рисунок 3.5 а).





а – ФАГ. Артериовенозная фаза: обширная зона неперфузии, перед ней – множественные пучки мелких сосудов без признаков ликеджа; б – ФАГ. Поздняя артериовенозная фаза: обширная аваскулярная зона; уменьшение количества концевых коллатералей; неполноценные, с явлениями просачивания, сосуды по границе с аваскулярной сетчаткой, шунты в виде сети сосудов

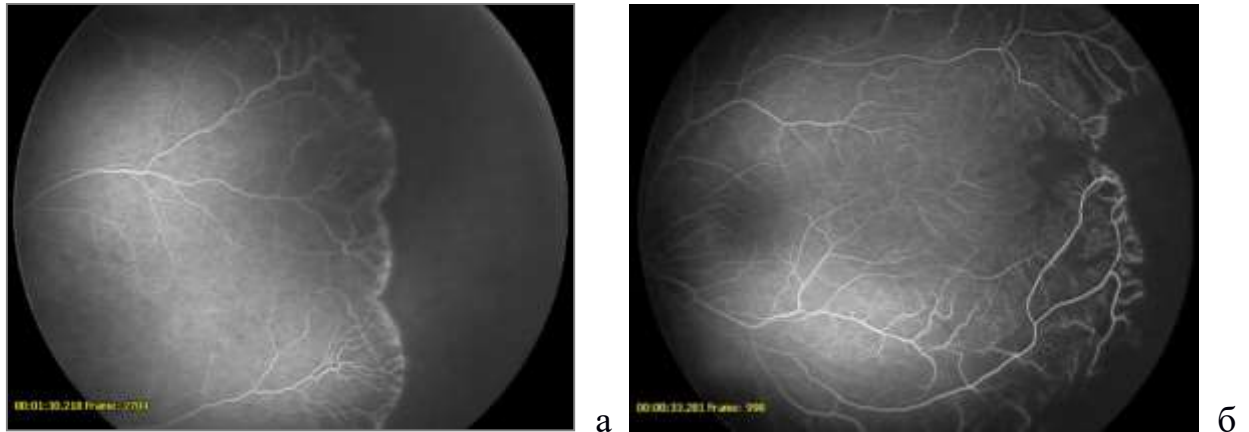
Рисунок 3.5 – ФАГ на 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения

У 13% пациентов граница с аваскулярной сетчаткой отчетливо демаркировалась неполноценными, с явлениями просачивания, сосудами. В аваскулярной зоне сетчатки у 13% пациентов наблюдались шунты в виде сети неполноценных сосудов (Рисунок 3.5 б). В васкуляризированной зоне сетчатки 23% детей выявлялись зоны капиллярной неперфузии.

Вышеописанной группе пациентов требуется дальнейший активный мониторинг в связи с риском перехода в следующую стадию.

На II стадии РН с благоприятным течением заболевания регистрируется правильный ход сосудов в зоне васкуляризированной сетчатки, лишь в 3% случаев отмечалась повышенная извитость сосудов заднего полюса. В 87% случаев выявлялось большое количество извитых коллатеральных сосудов перед демаркационным валом, четко визуализирующихся уже на ранней артериовенозной фазе, на поздней артериовенозной фазе плотность их расположения была настолько велика, что они как бы «теснились» перед валом (Рисунок 3.6 а). Отчетливо выявлялось микроциркуляторное русло, однако, у

39% младенцев в некоторых участках перед валом капиллярное русло отсутствовало, визуализировались только артериолы и венулы (Рисунок 3.6 б).



а – ФАГ. Артериовенозная фаза: умеренная гиперфлюоресценция в области вала: коллатеральные сосуды перед демаркационным валом; б – ФАГ. Артериовенозная фаза:

участки отсутствия капиллярного русла перед зоной демаркационного вала

Рисунок 3.6 – ФАГ на 2 стадии РН с благоприятным типом течения

Гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности отмечена у 13% пациентов. Обширная неперфузируемая аваскулярная зона регистрировалась лишь 7% случаев.

В случаях *II стадии РН с неблагоприятным течением* заболевания помимо обширной неперфузированной зоны сетчатки, выявляемой в 100% случаев, у 77% пациентов определялась различной степени выраженности и протяженности гиперфлюоресценция в области демаркационного вала, появляющаяся в артериовенозную фазу. Наличие этого феномена свидетельствует о том, что уже на II стадии РН начинается процесс неоваскулярной пролиферации с формированием неполноценных сосудов. (Рисунок 3.7). Характерной особенностью картины ФАГ в васкуляризированной сетчатке при неблагоприятном течении II стадии РН являлась повышенная извитость сосудов (77%).

Вблизи границы с аваскулярной сетчаткой в 83% случаев отмечалась повышенная извитость сосудов, множественные коллатерали – у 47% пациентов. Кроме того, в 37% случаев выявлялись явления шунтирования как в пределах одной сосудистой аркады, так и между соседними аркадами (Рисунок 3.8). У 13% пациентов наблюдались шунты в виде единичных сосудов. В 33% отмечались множественные мелкие гиперфлюоресцентные очажки округлой формы с четкими границами, которые располагались не только вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, но и в заднем полюсе, и никогда не обнаруживались при стандартных методах диагностики. Участки капиллярной неперфузии (зоны ишемии) выявлялись в 37% случаев, они занимали большую площадь и располагались хаотично (и перед демаркационным валом, и в заднем полюсе).

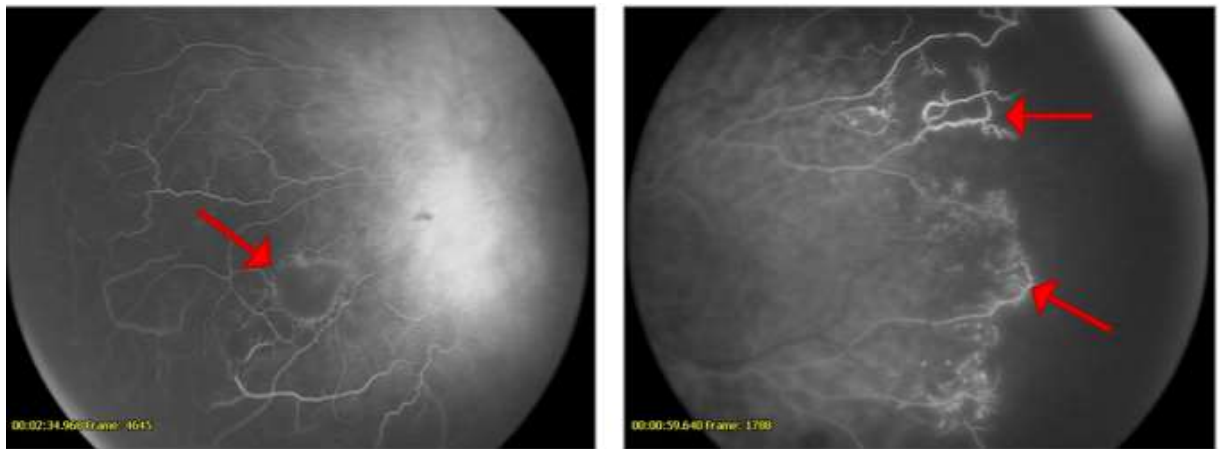


Рисунок 3.7 – ФАГ на 2 стадии РН с неблагоприятным типом течения, артериовенозная (слева) и артериальная (справа) фазы: обширная аваскулярная зона; шунты на границе с аваскулярной сетчаткой с явлениями гиперфлюоресценции; гиперфлюоресцентные очажки округлой формы вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, аваскулярные зоны в васкуляризированной сетчатке (в заднем полюсе), окруженные множественными артериовенозными пучками с признаками ликеджа; повышенная извитость сосудов

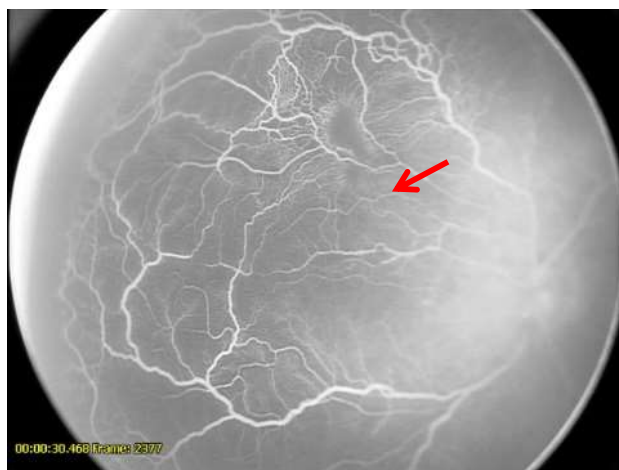


Рисунок 3.8 – ФАГ на 2 стадии РН с неблагоприятным типом течения, артериовенозная фаза: повышенная извитость сосудов, шунтирование в пределах одной сосудистой аркады и между соседними аркадами, участки капиллярной неперфузии в васкуляризированной зоне сетчатки

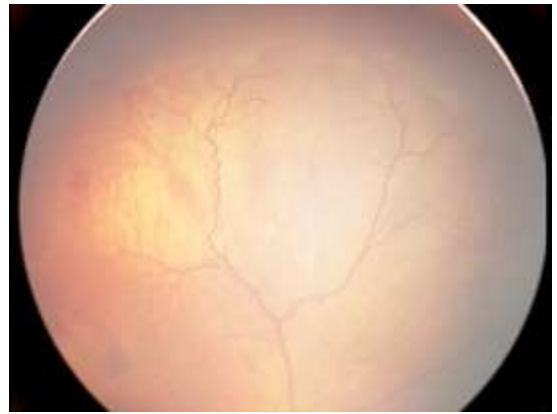
Характерной особенностью картины ФАГ в васкуляризированной сетчатке при неблагоприятном течении II стадии РН являлась повышенная извитость сосудов (77%). Кроме того, в васкуляризированной сетчатке у 7% пациентов наблюдались шунты в виде сети неполноценных сосудов, а в 3% случаев – блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий.

Вышеописанные ангиографические признаки демонстрируют процесс прогрессирующей ишемизации сетчатки с последующим ростом пролиферативной активности и формированием ЭРП.

Высокая информативность ФАГ у данной группы пациентов подтверждается следующим клиническим примером: 2 активная стадия РН, с множеством ишемических зон, не видимых на цифровых фотографиях, с прогнозируемым прогрессированием и развитием массивной пролиферации (Рисунок 3.9 а-з).



a



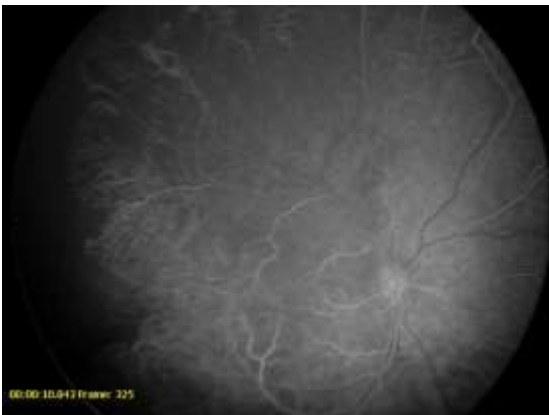
б



B



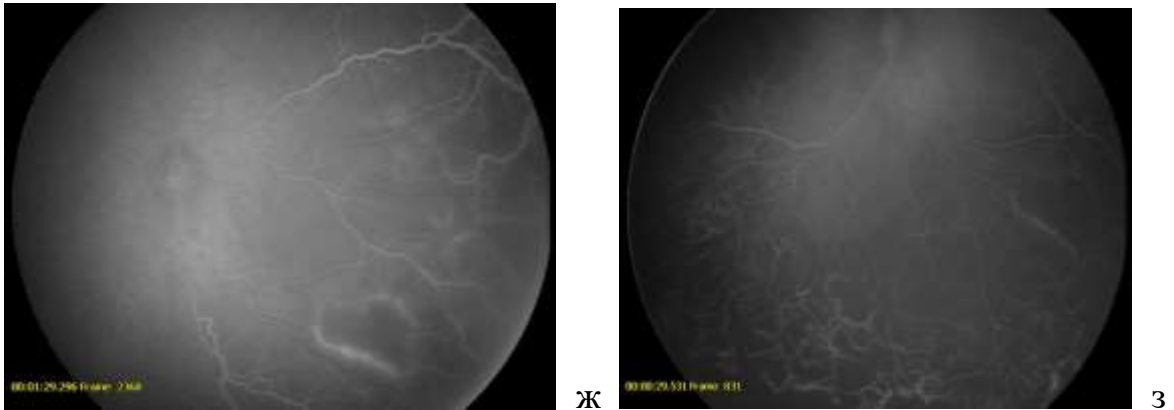
Г



Д



e

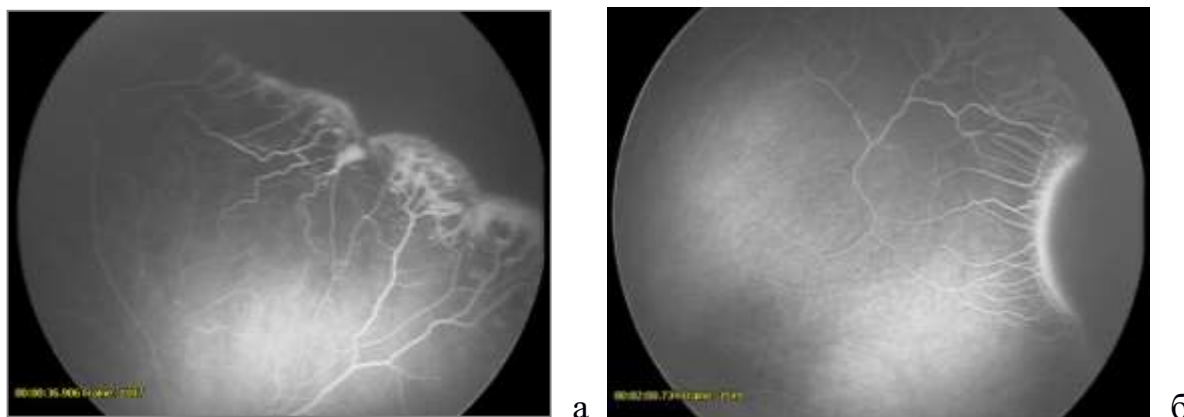


а-г – Цифровые фотографии. Выраженный ишемический отек сетчатки. Слабо визуализирующаяся граница с аваскулярной сетчаткой, расположенная по границе с III зоной, в некоторых местах отграниченная прерывистым, с размытыми контурами демаркационным валом, граница аваскулярной сетчатки в височном сегменте не визуализируется. Сосуды в области демаркационного вала имеют аномальный ход и повышенную извитость; д – ФАГ. Артериальная фаза. Визуализируется граница обрыва сосудов в височном сегменте, расположенная в I зоне. Аномальная сосудистая перимакулярная сеть. Прекапиллярная сеть хаотична, разрежена, микроциркуляторное русло не выявляется; е, ж, з – ФАГ. Артериовенозная фаза. Ангиоархитектоника резко нарушена, множество мелких коллатеральных сосудов, окружающих аваскулярные участки в васкуляризированной зоне сетчатки. Границы аваскулярных участков окружены гиперфлюоресцентной зоной. Сосуды перед аваскулярной сетчаткой с явлением просачивания. В нижнем сегменте выявляются множественные, хаотично расположенные, телеангиэктатические, с явлениями гиперфлюоресценции шунты с нечеткими контурами и полной окклюзией капилляров (участок тяжелой ишемии).

Рисунок 3.9 – Цветная фотография и ФАГ на 2 активной стадии РН с множеством ишемических зон, не видимых на цифровых фотографиях

При ангиографическом исследовании на *III стадии РН с благоприятным течением* заболевания в зонах экстраретинальной пролиферации у всех пациентов выявлялась гиперфлюоресценция с незначительным экстравазальным выходом. Протяженность участков гиперфлюоресценции не превышала 1-4 часовых меридианов, более отчетливая их визуализация наблюдалась в поздней фазе (Рисунок 3.10 а, б). Определялась незначительная

по площади периферическая неперфузируемая зона, локализующаяся преимущественно в височном сегменте. Лишь у 23% пациентов выявлялась обширная неперфузируемая аваскулярная зона.



а – ФАГ. Артериовенозная фаза: гиперфлюоресценция в области вала протяженностью не более 4-х часовых меридианов, гиперфлюоресцентные округлые очажки и зоны капиллярной неперфузии вблизи вала; б – ФАГ. Поздняя артериовенозная фаза: множественные коллатерали по границе с аваскулярной сетчаткой, гиперфлюоресценция в зоне экстраретинальной пролиферации протяженностью не более 2-х часов меридианов  
Рисунок 3.10 – ФАГ на 3 стадии РН с благоприятным типом течения

Вблизи границы с аваскулярной сетчаткой в 67% случаев регистрировались множественные коллатерали, повышенная извитость сосудов – лишь в 17% случаев, размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов, – в 3% случаев.

Из особенностей ФАГ в аваскулярной сетчатке следует отметить отсутствие шунтов в 100%. В васкуляризированной сетчатке неблагоприятные ангиографические признаки выявлялись в малом проценте случаев: шунты в виде сети неполноценных сосудов – 13%, появление гиперфлюоресцентных округлых очажков – 13%, наличие зон капиллярной неперфузии – 10%, блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий – в 3% случаев.

В случаях *III стадии РН с неблагоприятным течением* заболевания выявлялись характерные признаки данной стадии: обширная площадь

неперфузируемой аваскулярной сетчатки в 100% случаев, расширение, иногда значительное, магистральных сосудов, их повышенная извитость в 93% случаев, вплоть до штопорообразного, рекуррентного хода (Рисунок 3.11). Во всех случаях фиксировалась различной степени выраженности гиперфлюоресценция по границе васкуляризированной сетчатки в зонах экстраретинальной пролиферации. У 30% пациентов на ранних фазах ангиографии ликедж был незначительный, и лишь на поздних фазах наблюдалась массивная гиперфлюоресценция. У 97% пациентов массивный ликедж маскировал состояние сосудов на поздних фазах (Рисунок 3.12). В 60% выявлялись множественные мелкие гиперфлюоресцентные очажки, чаще округлой, а иногда неправильной формы с четкими границами. Они располагались преимущественно вблизи аваскулярной сетчатки, у незначительного количества пациентов – по всей площади васкуляризированной сетчатки. У подавляющего количества детей в случаях расположения гиперфлюоресцентных очажков на границе с аваскулярной сетчаткой обнаруживалась протяженная неперфузионная ишемическая зона с явным отсутствием капилляров (Рисунок 3.13).

В аваскулярной зоне сетчатки у 57% пациентов определялись шунты в виде единичных сосудов, в 10% – шунты в виде сети неполноценных сосудов, распространяющиеся в аваскулярную сетчатку, различной протяженности и диаметра. Выявляясь на ранних фазах ангиографии, в поздних фазах они сопровождалась просачиванием и прокрашиванием стенок патологического сосуда (Рисунок 3.14).



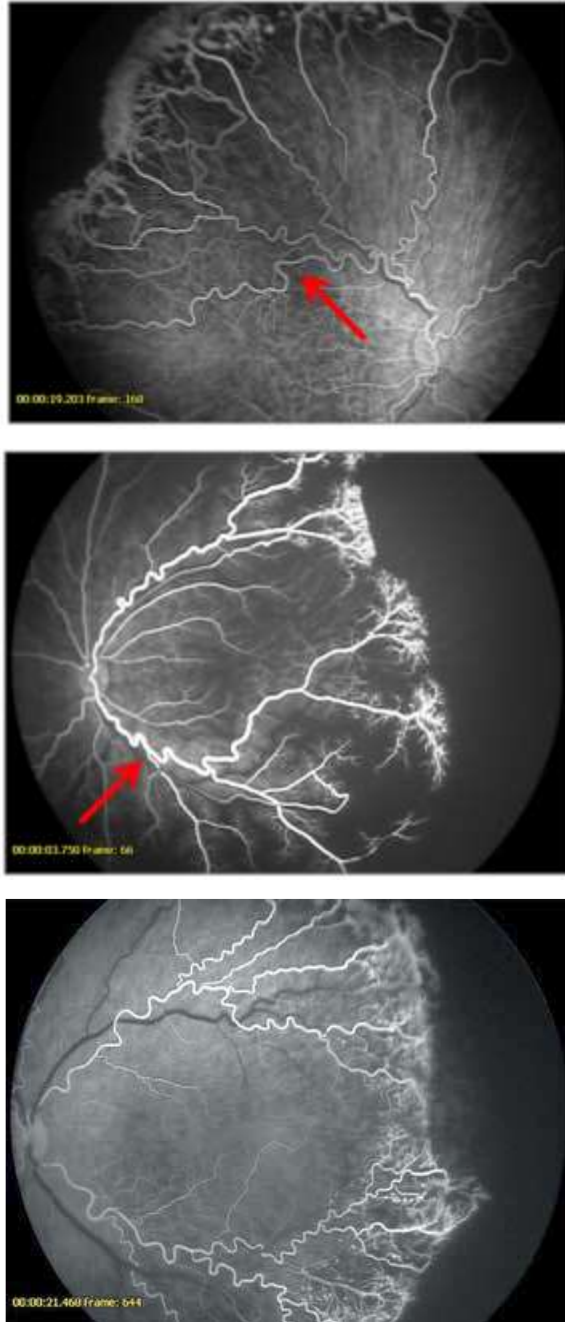


Рисунок 3.11 – ФАН на 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения, ранняя артериовенозная фаза (слева), артериальная фаза (справа и внизу): резкое увеличение извитости артерий, штопорообразный, рекуррентный (от лат. «resurgens» – «возвращающийся») ход магистральных артерий

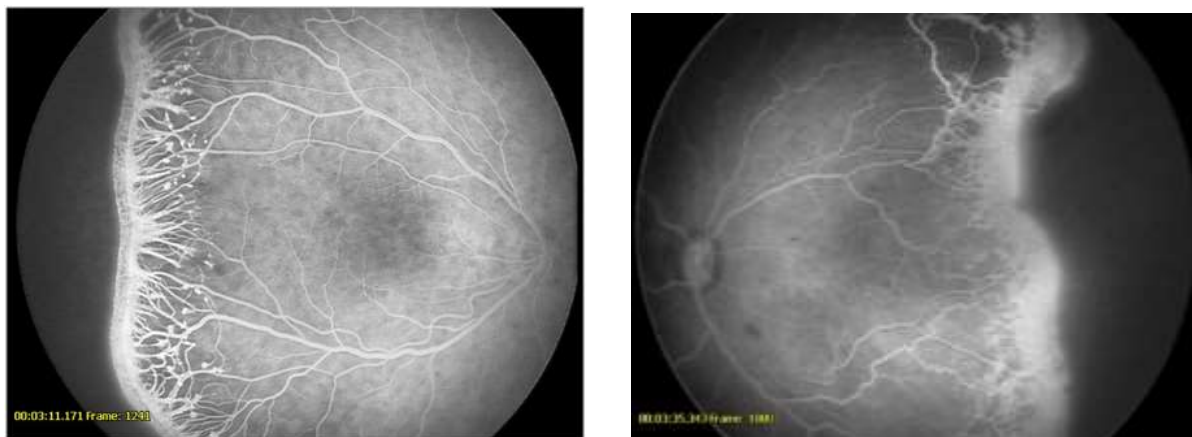


Рисунок 3.12 – ФАГ на 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения, артериальная фаза (слева) и поздняя артериовенозная фаза (справа): обширная площадь неперфузируемой аваскулярной сетчатки, ватоподобный характер гиперфлюоресценции в зоне вала экстраретинальной пролиферации, маскирующий состояние сосудов на поздних фазах, множественные мелкие гиперфлюоресцентные очажки, располагающиеся вблизи аваскулярной сетчатки



Рисунок 3.13 – ФАГ на 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения, артериовенозная фаза: обширная аваскулярная зона, массивная гиперфлюоресценция в области вала экстраретинальной пролиферации, множественные мелкие гиперфлюоресцентные очажки вблизи аваскулярной сетчатки, протяженная неперфузионная ишемическая зона с явным отсутствием капилляров

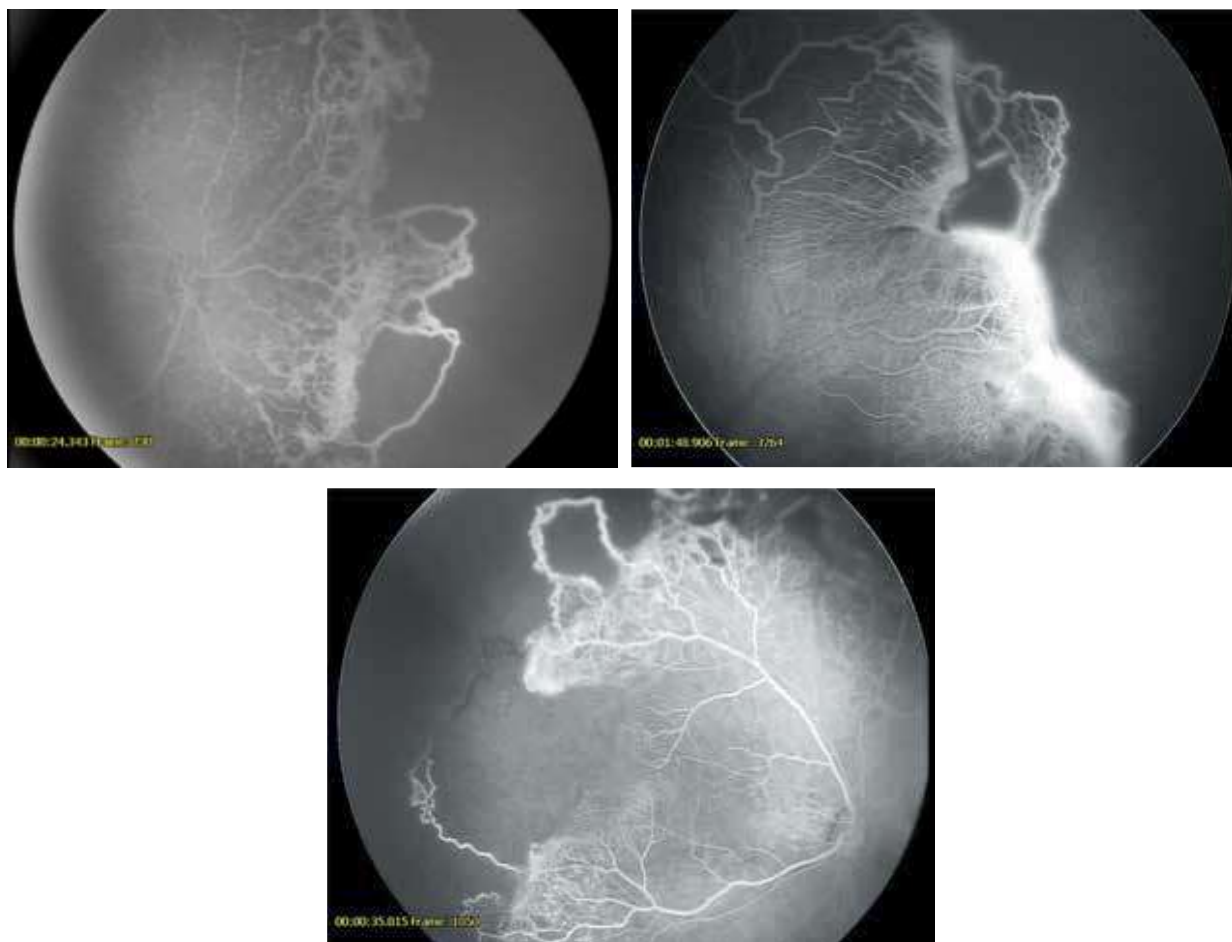
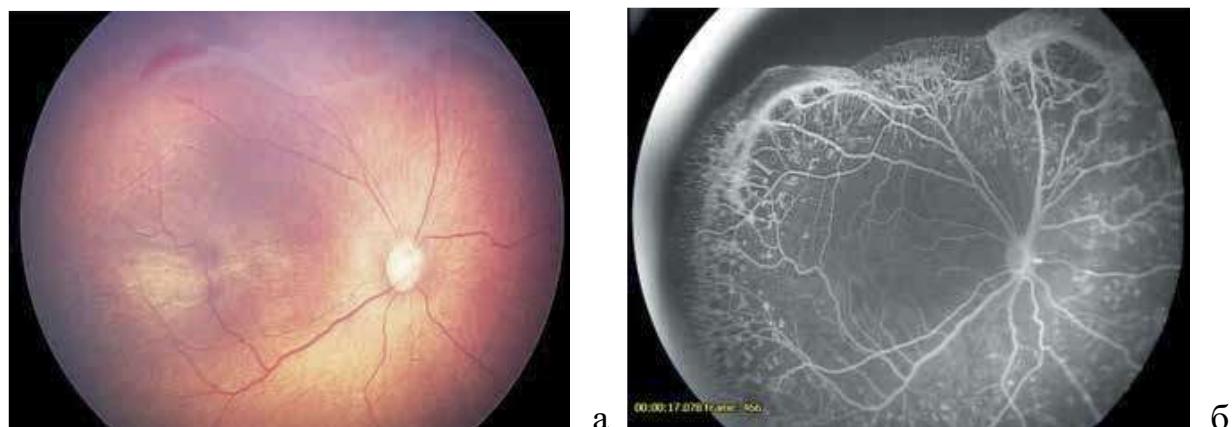


Рисунок 3.14 – ФАГ на 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения, поздняя артериовенозная фаза: шунты, распространяющиеся в аваскулярную сетчатку в виде единичных сосудов и в виде сети неполноценных сосудов

В васкуляризированной сетчатке, по данным ФАГ, зоны капиллярной неперфузии регистрировались у 73% пациентов, шунты в виде сети неполноценных сосудов – в 63% случаев, блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий наблюдалась у 37% пациентов (Рисунок 3.15 а, б).



а – Цветная фотография. Выраженная ишемия сетчатки, причудливой формы вал ЭРП серого цвета; б – ФАГ. Артериовенозная фаза. множество мелких гиперфлюоресцентных очагов по всей площади васкуляризированной сетчатки (кроме перипапиллярной и макулярной зон), шунты в виде сети хаотичных, разнообразной формы новообразованных сосудов с явлениями просачивания)

Рисунок 3.15 – Цветная фотография и ФАГ на 3 активной стадии РН с неблагоприятным типом течения

### **3.3. Ключевые флюоресцентно-ангиографические признаки благоприятного и неблагоприятного типов течения активной РН**

На основании проведенных исследований выявлены ключевые флюоресцентно-ангиографические признаки благоприятного и неблагоприятного характера течения РН.

Наиболее важными в клиническом плане являются данные ФАГ, характеризующие неблагоприятное течение патологического процесса, который отличается прогрессирующим течением с переходом в следующую стадию.

В первую очередь, это зоны неперфузии в васкуляризированной зоне сетчатки, выглядящие как участки полного отсутствия сосудов кроме магистральных или как участки отсутствия только микроциркуляторного русла (Рисунок 3.16), свидетельствующие о тяжелом ишемическом процессе.

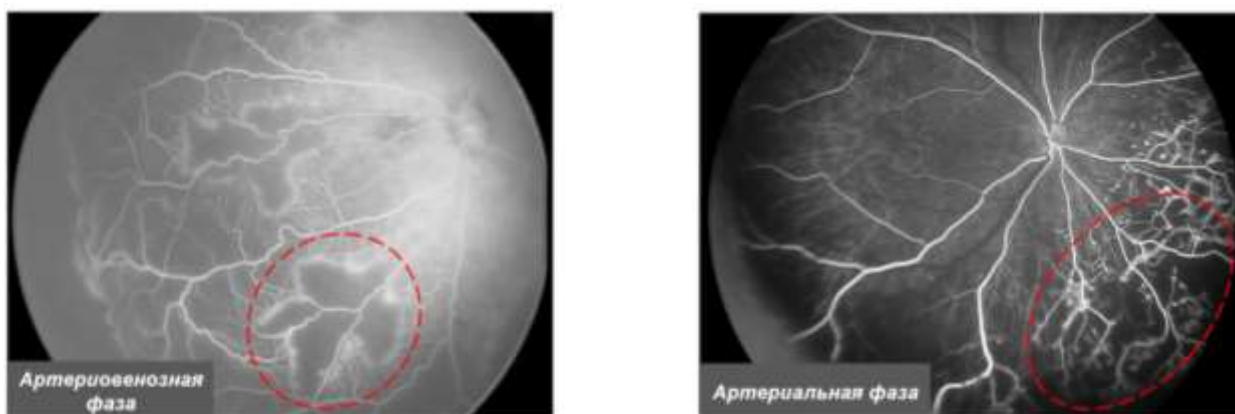
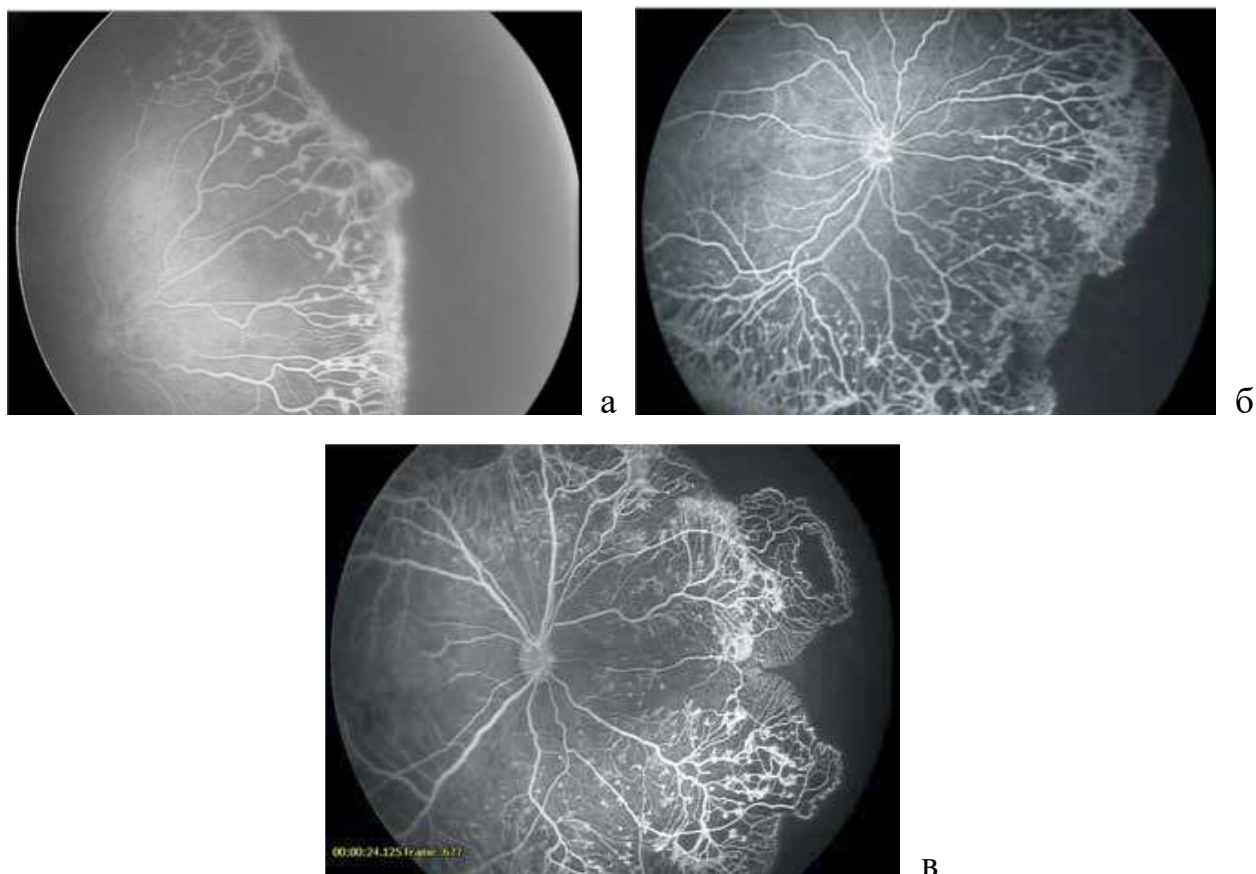


Рисунок 3.16 – ФАГ. Ретинальная неперфузия в васкуляризированной сетчатке

Обнаружение множественных очажков локальной неоваскуляризации в васкуляризированной сетчатке свидетельствует об активации пролиферативного процесса и также указывает на неблагоприятное течение заболевания. Причем, чем большую площадь они занимают и чем ближе к заднему полюсу располагаются, тем серьезнее прогноз (Рисунок 3.17 а, б, в).

Выявление шунтов также свидетельствует о неблагоприятном характере течения РН и о нарастающей ишемии сетчатки. Как известно эти патологические сосуды обеспечивают ненутритивный кровоток и играют важную роль в перераспределении кровотока, когда необходимо сохранить кровообращение в обход блокированной зоны микроциркуляции [37]. Было выявлено многообразие картины формирования шунтов (Рисунок 3.18), формирование их как в пределах одной сосудистой аркады, так и между соседними сосудистыми аркадами.



а – В зоне границы с аваскулярной сетчаткой; б – По всей площади васкуляризированной сетчатки, кроме заднего полюса; в – По всей площади васкуляризированной сетчатки

Рисунок 3.17 – ФАГ. Артериовенозная фаза. Множественные очажки локальной неоваскуляризации в васкуляризированной сетчатке

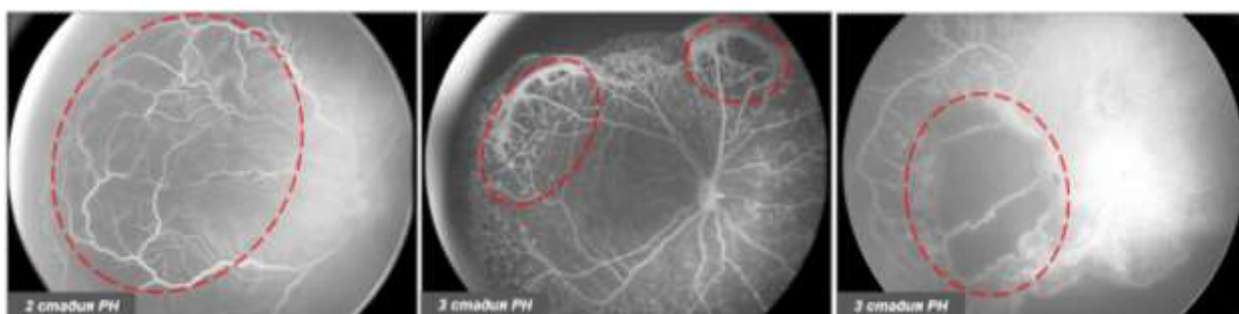


Рисунок 3.18 – Шунты в васкуляризированной сетчатке

Аваскулярная зона сетчатки – это зона наиболее неблагоприятного расположения шунтов. Они могут иметь вид единичных сосудов с выраженным просачиванием или представлять собой сеть, часто занимающую

большую площадь аваскулярной сетчатки и при рутинных методах диагностики ошибочно принимаемую как часть васкуляризированной сетчатки (Рисунок 3.19, 3.20).



Рисунок 3.19 – Шунты в виде единичных сосудов с выраженным просачиванием в аваскулярной сетчатке

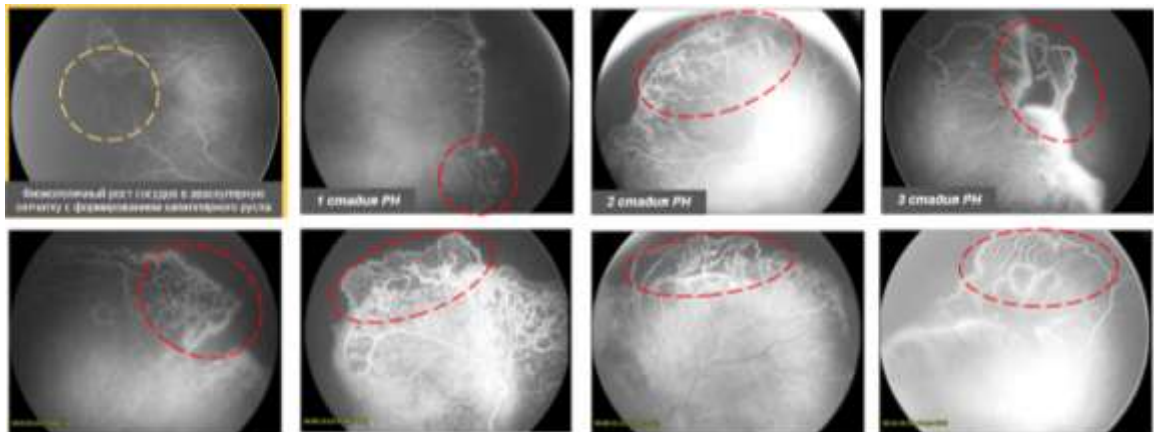


Рисунок 3.20 – Шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной сетчатке

Контрастирование сосудов с повышенной извитостью, гиперфлюоресценция в области демаркационного вала или вала ЭРП, на поздних фазах выглядящая как массивные поля гиперфлюоресценции, маскирующие состояние сосудов, также являются прогностическими признаками неблагоприятного течения РН.

Отсутствие вышеперечисленных феноменов или присутствие лишь единичных из них и в минимальном проценте случаев подтверждает

благоприятный характер заболевания. Кроме того, множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой являются прогностическим критерием благоприятного течения РН с самопроизвольным регрессом. Их формирование является компенсаторным процессом для ликвидации нарушенного при РН кровообращения

В Таблице 3.1 обобщены выявленные характерные особенности флюоресцентно-ангиографической картины при благоприятном и неблагоприятном течении активной РН.



Таблица 3.1 – Характерные флюоресцентно-ангиографические признаки благоприятного и неблагоприятного течения активной РН в различных зонах глазного дна

Стадия	Тип	Флюоресцентно-ангиографические признаки											
		Зона границы с аваскулярной сетчаткой			Зона аваскулярной сетчатки			Зона васкуляризированной сетчатки					
		Гиперфлюоресценция в области границы различной степени выраженности	Повышенная извитость сосудов	Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой	Размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов	Обширная неперфузируемая аваскулярная зона	Шунты в виде единичных сосудов	Шунты в виде сети неполноценных сосудов	Появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне	Повышенная извитость сосудов	Зона капиллярной неперфузии	Шунты в виде сети неполноценных сосудов	Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий
1	бл	0%	0%	95%	0%	13%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	небл	13%	70%	63%	0%	100%	0%	13%	0%	67%	23%	0%	0%
2	бл	13%	7%	87%	0%	7%	0%	0%	0%	3%	0%	0%	0%
2	небл	77%	83%	47%	0%	100%	13%	37%	33%	70%	37%	7%	3%
3	бл	100%	17%	67%	3%	23%	0%	0%	13%	17%	10%	13%	3%
3	небл	100%	90%	23%	97%	100%	57%	10%	60%	93%	73%	63%	37%

В целом, неблагоприятный тип течения 1-3 стадий активной РН отличается гораздо большим разнообразием флюоресцентно-ангиографических явлений и их более выраженной интенсивностью (частотой встречаемости) по сравнению с благоприятным течением патологического процесса, когда высока вероятность самопроизвольного регресса заболевания, что наглядно отражено на графиках на рисунках 3.21 и 3.22 соответственно.

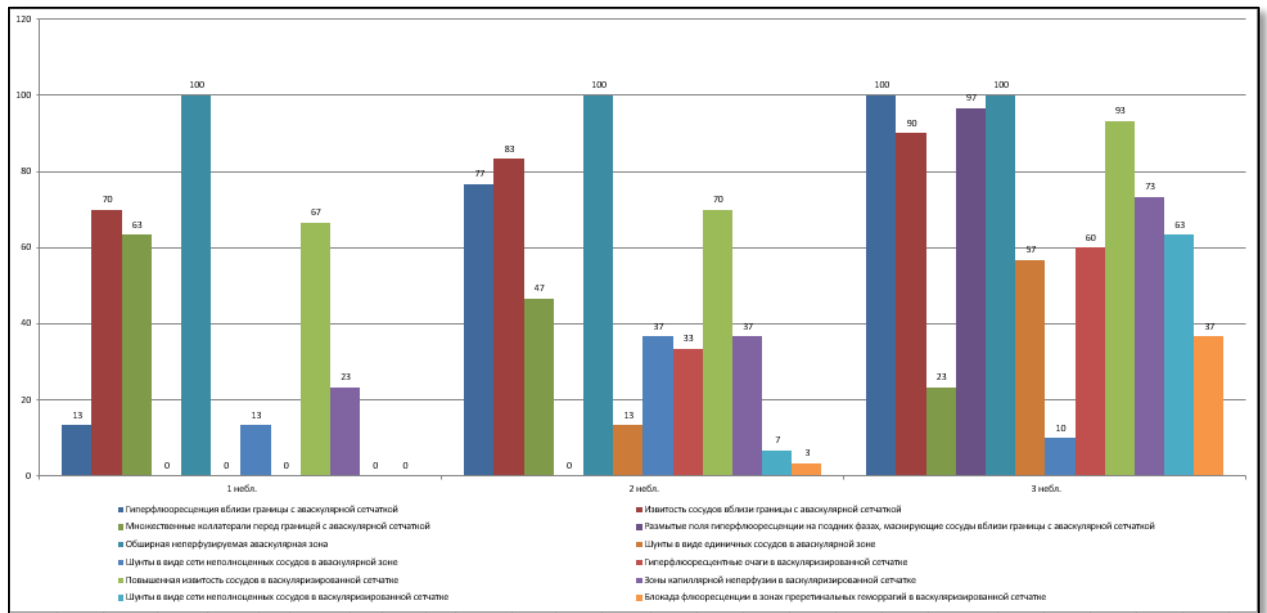


Рисунок 3.21 – Разнообразие и интенсивность флюоресцентно-ангиографических признаков при неблагоприятном течении 1-3 стадий активной РН

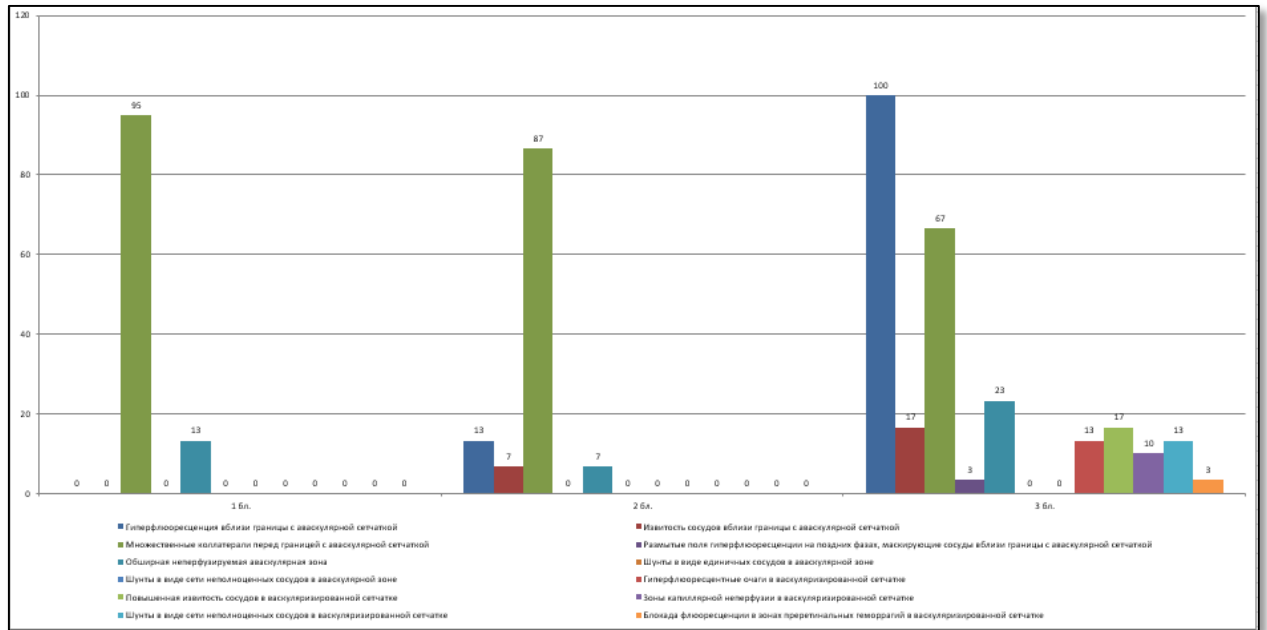


Рисунок 3.22 – Разнообразие и интенсивность флюоресцентно-ангиографических признаков при благоприятном течении 1-3 стадий активной РН

Попарное сравнение частоты встречаемости флюоресцентно-ангиографических признаков при благоприятном и неблагоприятном типах течения 1-3 стадий активной РН с применением двустороннего точного критерия Фишера показало следующее (Таблица 3.2).

Частота встречаемости такого ФАГ-признака как множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой при благоприятном типе течения 1, 2 и 3 стадий – 95%, 87% и 67%, случаев – была достоверно выше, чем при неблагоприятном – 63%, 47% и 23% случаев аналогично ( $p=0,004$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  соответственно), что подтверждает значимость указанного ФАГ-признака признака в качестве критерия благоприятного характера течения патологического процесса.

Таблица – 3.2 Результаты попарного сравнения частоты встречаемости флюоресцентно-ангиографических признаков при благоприятном и неблагоприятном типах течения 1-3 стадий активной РН с применением двустороннего точного критерия Фишера

ФАГ-признак	Сравниваемые стадии РН	Р
Гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности	1 стадия неблагоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	<0,0001
	2 стадия благоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	<0,0001
Повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой	1 стадия неблагоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	0,117
	2 стадия благоприятный тип и 3 стадия благоприятный тип	0,160
	2 стадия благоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	<0,0001
	2 стадия неблагоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,226
Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой	1 стадия благоприятный тип и 1 стадия неблагоприятный тип	0,004
	2 стадия благоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	0,001
	3 стадия благоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,001
	1 стадия благоприятный тип и 2 стадия благоприятный тип	0,238
	2 стадия благоприятный тип и 3 стадия благоприятный тип	0,047
Размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов	3 стадия благоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	<0,0001
Шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке	2 стадия неблагоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,001
Шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной сетчатке	1 стадия неблагоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	0,028
	2 стадия неблагоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,012
Появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне	2 стадия неблагоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,025
	3 стадия благоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,001

Таблица 3.2 (продолжение) – Результаты попарного сравнения частоты встречаемости флюоресцентно-ангиографических признаков при благоприятном и неблагоприятном типах течения 1-3 стадий активной РН с применением двустороннего точного критерия Фишера

Повышенная извитость сосудов в васкуляризированной сетчатке	1 стадия неблагоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	0,210
	2 стадия благоприятный тип и 3 стадия благоприятный тип	0,226
Зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке	1 стадия неблагоприятный тип и 2 стадия неблагоприятный тип	0,120
	2 стадия неблагоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,003
	3 стадия благоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	<0,0001
Шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке	2 стадия неблагоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	<0,0001
	3 стадия благоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	<0,0001
Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий в васкуляризированной сетчатке	2 стадия неблагоприятный тип и 3 стадия неблагоприятный тип	0,001

Шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке выявлялись только при неблагоприятном течении и встречались при 3 стадии (57% случаев) достоверно чаще, чем 2 стадии (13% случаев) ( $p=0,001$ ).

Шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной сетчатке при благоприятном течении РН не выявляются, в то же время они достоверно чаще встречались при неблагоприятном типе течения 2 стадии (37% случаев), чем при неблагоприятном типе течения 1 стадии (13% случаев) ( $p=0,028$ ). Между неблагоприятными типами течения 2 (37% случаев) и 3 стадий РН (10% случаев) выявлено аналогичное различие ( $p=0,012$ ).

Шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке достоверно чаще встречались при неблагоприятном типе течения 3 стадии (63% случаев), чем при неблагоприятном типе течения 2 стадии (37%

случаев) ( $p < 0,0001$ ). Обнаруживались они и при благоприятном течении РН 3 стадии (13%), однако достоверно реже, нежели при неблагоприятном течении 3 стадии ( $p < 0,0001$ ).

По признаку появления гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне достоверное различие по частоте встречаемости было между неблагоприятными типами 2 (33% случаев) и 3 стадии (60% случаев) ( $p = 0,025$ ), а также между благоприятным (13% случаев) и неблагоприятным (60% случаев) типами течения 3 стадии активной РН, где имело наиболее выраженный характер ( $p = 0,001$ ).

Частота встречаемости зон капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке достоверно различалась между неблагоприятными типами течения 2 (37% случаев) и 3 стадий (73% случаев) ( $p = 0,003$ ).

Частота встречаемости признака блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий при неблагоприятном типе течения 3 стадии (37% случаев) была значительно выше, чем при неблагоприятном течении 2 стадии (3% случаев) ( $p = 0,001$ ).

#### **3.4. Результаты ФАГ глазного дна при задней агрессивной РН**

При *задней агрессивной РН на ранних стадиях (субклиническая, ранних клинических проявлений)* у всех пациентов выявлялась неперфузия обширной площади сетчатки, васкуляризирована была только 1-я зона глазного дна. Граница между васкуляризированной и аваскулярной (неперфузированной) сетчаткой четко прослеживалась, в отличие от цифровых фотографий, на которых разграничительные признаки на данной стадии практически не выявляются. В 30% случаев отмечалась гиперфлюоресценция в области границы с аваскулярной сетчаткой различной степени выраженности. Нехарактерные для ЗА РН множественные коллатерали перед границей с

аваскулярной сетчаткой зафиксированы на ранних стадиях в лишь 10% случаев.

В васкуляризированной сетчатке контрастировались резко извитые сосуды без расширения. Нередко наблюдалось нарушение дифференциации сосудистых аркад и отсутствие их правильного хода. Характерной особенностью являлось отсутствие бескапиллярной фовеальной зоны (Рис 3.23).

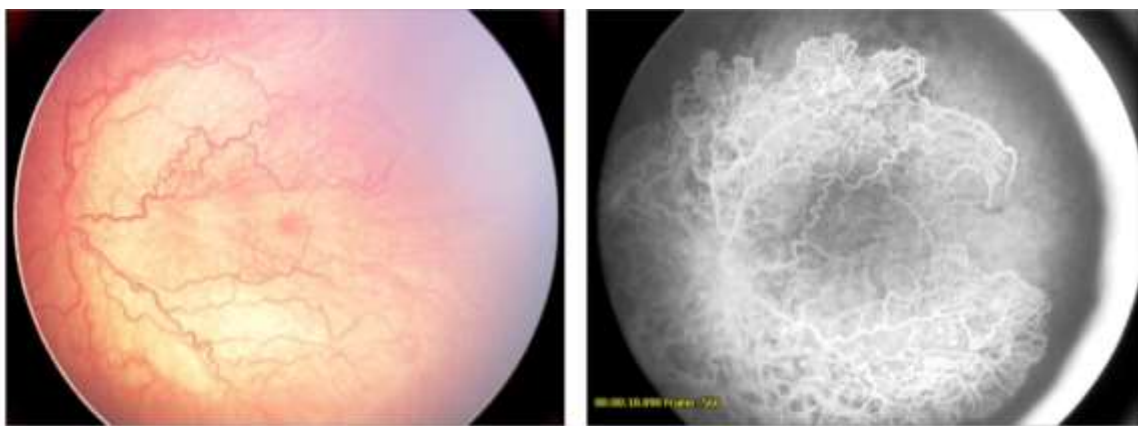


Рисунок 3.23 – Цветная фотография и ФАГ на стадии ранних клинических проявлений ЗА РН: массивная плоскостная пролиферация, выраженная капиллярная неперфузия, отсутствие бескапиллярной фовеальной зоны

Уже на ранней артериальной фазе во всех случаях определялись множественные очажки плоской неоваскуляризации, невидимые на цифровых фотографиях и при непрямой офтальмоскопии. Неоваскуляризация, на ранних фазах визуализирующаяся как множественные мелкие очажки, на поздних фазах проявлялась как массивная плоскостная пролиферация, в виде разлитого поля гиперфлюоресценции (Рисунок 3.24).

В 90% случаев наблюдалась различной степени выраженности капиллярная неперфузия, которая и определяла тяжесть течения этой формы РН. На поздних фазах характерным являлась визуализация шунтов в виде

единичных неполноценных сосудов (в 10% случаев) или в виде сети (в 17% случаев) (Рисунок 3.25 а, б).

Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий наблюдалась у 10% пациентов.

При прогрессировании процесса (*фаза манифестации*) ангиографические исследования выявляли прогрессирующую дезорганизацию сосудистой системы сетчатки: резкую извитость и расширение сосудов (100%), образование множества шунтов в аваскулярной сетчатке: в виде единичных сосудов (80%) и в виде сети (57%). Однако на первый план выходили признаки выраженной ишемии на уровне микроциркуляторного русла (зоны капиллярной неперфузии выявлялись в 100% случаев) и пролиферативной активности.

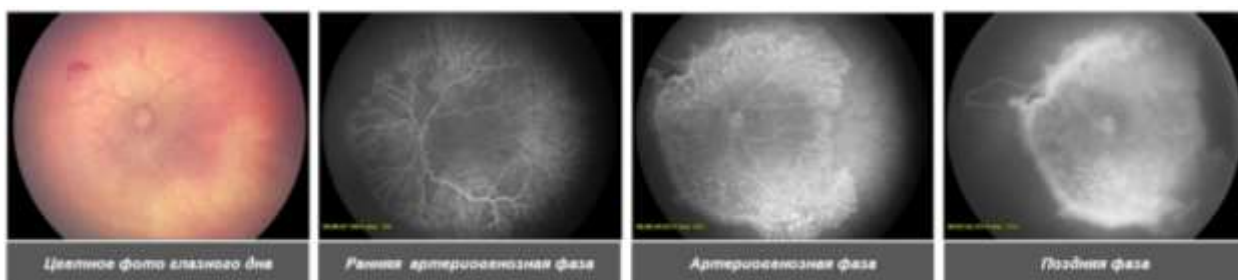
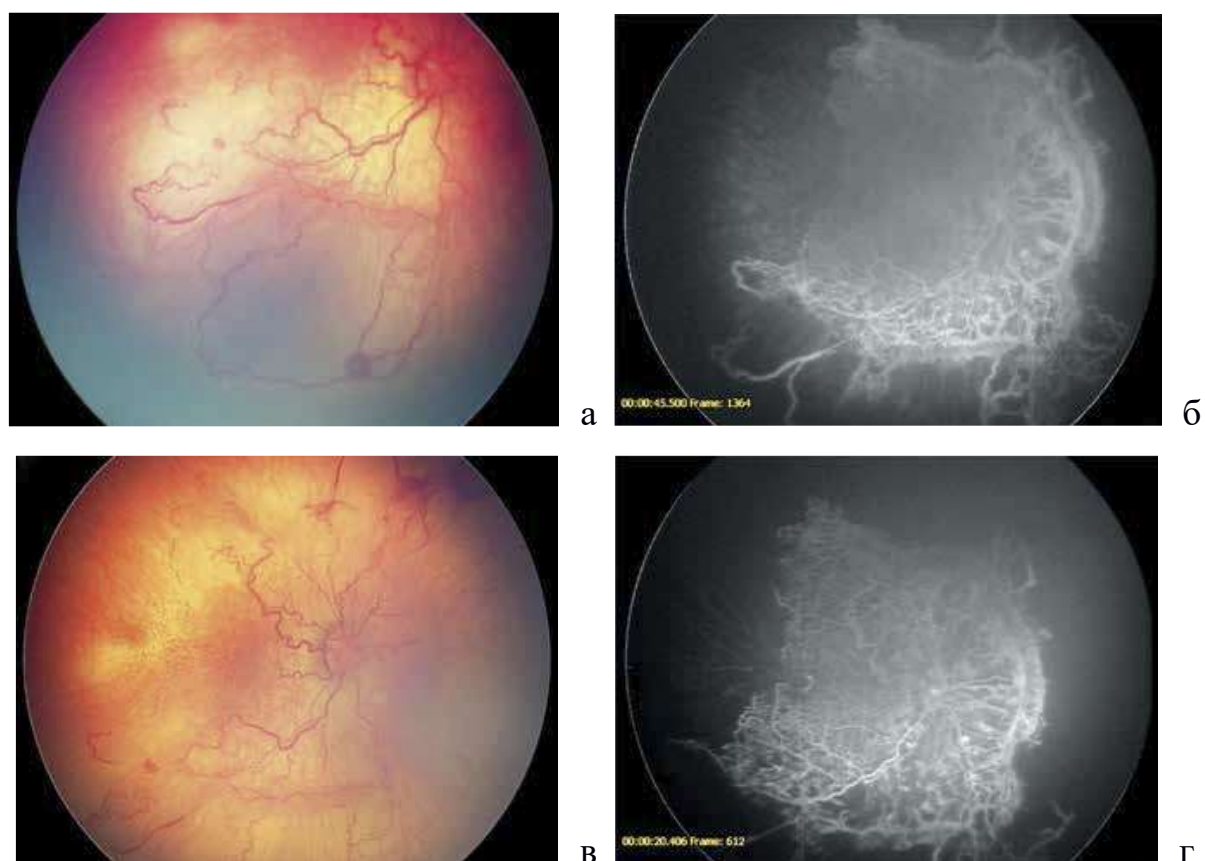


Рисунок 3.24 – Цветная фотография и ФАГ на стадии ранних клинических проявлений ЗА РН: четко прослеживается граница между обширной аваскулярной и васкуляризированной сетчаткой (практически не дифференцируется на фото глазного дна); множественные очажки плоской неоваскуляризации (не видимые на фото глазного дна), визуализирующиеся уже в раннюю артериовенозную фазу; массивная плоскостная пролиферация, проявляющаяся, начиная с артериовенозной фазы, на поздних фазах визуализирующаяся как разлитое поле гиперфлюоресценции





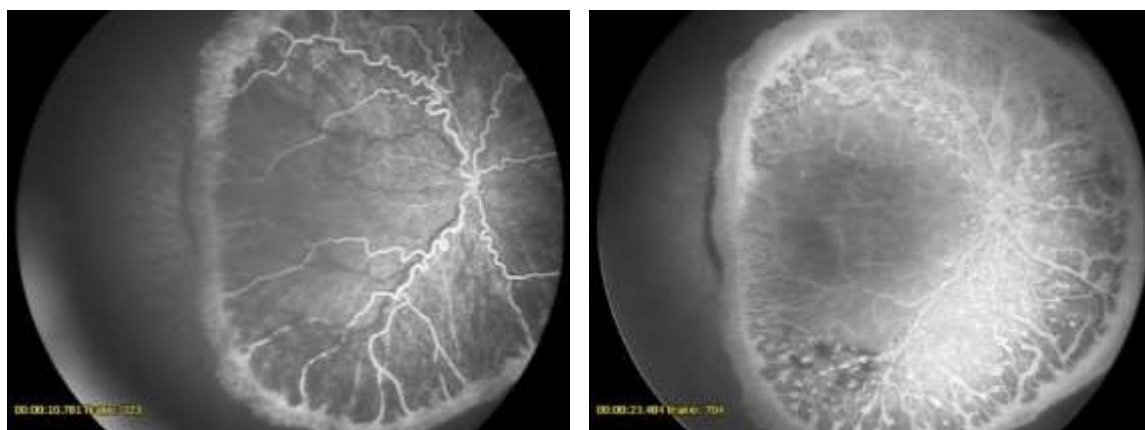
а, в– Цветная фотография. Тяжелая ишемия сетчатки. Процесс локализован внутри I зоны, слабая визуализация границы с аваскулярной сетчаткой. Нарушение дифференцировки сосудистых аркад, сосуды резко извиты, ход их нарушен, множественные, длинные, штопорообразно извитые шунты. Множественные преретинальные геморрагии; б, г – ФАГ артериовенозная фаза: крайне малая зона васкуляризированной сетчатки подковообразной формы, массивный ликедж из плоскостной хаотичной сети новообразованных сосудов, не выявляющихся на цифровых фото, по всей площади васкуляризированной сетчатки.

Шунты в аваскулярной сетчатке в виде единичных сосудов и в виде сети сосудов

Рисунок 3.25 – Цветная фотография и ФАГ на стадии ранних клинических проявлений ЗА РН

В артериальной фазе наблюдались обширные поля гиперфлюоресценции в области вала экстраретинальной пролиферации (в 90% случаев), на всех глазах (100%) выявлялась гиперфлюоресценция различной выраженности по всей площади васкуляризированной сетчатки в виде округлых или неправильной формы очажков с четкими границами, либо хаотичной сети плоскостных

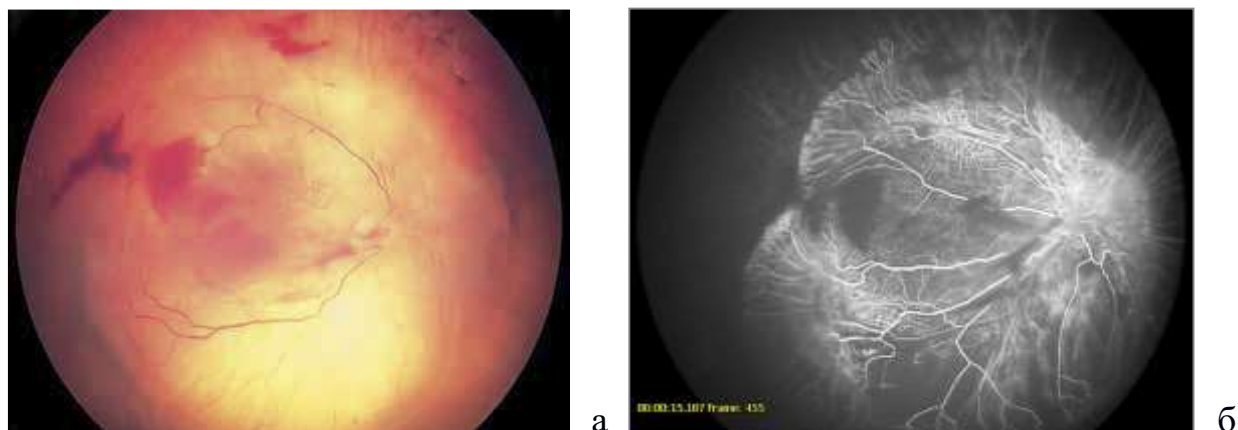
новообразованных сосудов (Рисунок 3.26 а, б). На поздних фазах ангиографии на первый план выходило продолжающееся просачивание, приводящее к массивной гиперфлюоресценции. Накопление флюоресцеина в стекловидном теле приводило к невозможности детального анализа состояния сетчатки.



а – ФАГ. Ранняя артериальная фаза: резкая извитость и расширение магистральных артерий, формирование обширных полей гиперфлюоресценции в области вала; б – ФАГ. Поздняя артериовенозная фаза: множественные гиперфлюоресцентные очаги и хаотичная сеть новообразованных сосудов с явлениями просачивания по всей площади васкуляризированной сетчатки, блокада флюоресценции в зоне преретинальных геморрагий по нижне-височной аркаде

Рисунок 3.26 – ФАГ на стадии манифестации ЗА РН

При далекозашедшем прогрессировании задней агрессивной РН (*развитая и терминальная фазы*) ангиографические исследования выявляли массивный ликедж в зонах развившейся по всей площади васкуляризированной сетчатки, в том числе и над зоной ДЗН, фиброваскулярной пролиферации. Вследствие формирования тракционного синдрома сосуды теряют свою извитость, становясь более узкими и вытянутыми (Рисунок 3.27 а, б). В аваскулярной зоне сетчатки у 80% пациентов отмечались шунты в виде единичных сосудов, у 57% – в виде сети неполноценных сосудов (Рисунок 3.28, 3.29)



а – Цветная фотография. Локализация процесса в I зоне, резкая ишемизация и сужение сосудов, сетчатка в заднем полюсе приподнята, над ней пролиферативная ткань. Массивные кровоизлияния из новообразованных сосудов; б – ФАГ. Ранняя артериовенозная фаза: массивная гиперфлюоресценция над всей площадью васкуляризированной сетчатки; выпрямление и уменьшение диаметра сосудов вследствие развития тракционного синдрома, накопление флюоресцеина в задних слоях стекловидного тела в зонах вала пролиферации

Рисунок 3.27 – Цветная фотография и ФАГ на развитой стадии ЗА РН



Рисунок 3.28 – ФАГ на далекозашедшей стадии ЗА РН, поздняя фаза: сосудистая сеть сетчатки визуализируется с трудом; поля гиперфлюоресценции подковообразной формы; множественные шунты в аваскулярной сетчатке с нечеткими контурами вследствие просачивания

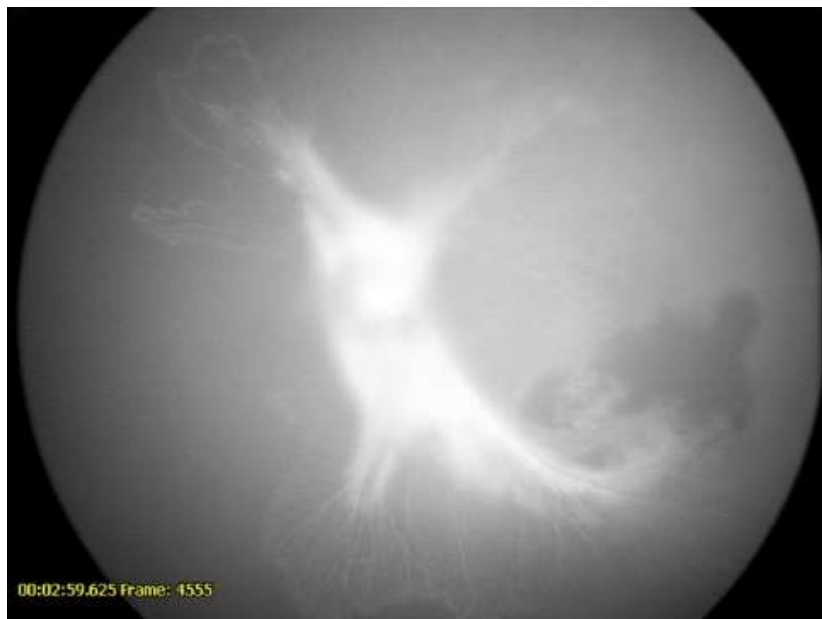


Рисунок 3.29 – ФАГ на терминальной стадии ЗА РН, венозная фаза: массивный ликедж в зоне развившейся фиброваскулярной пролиферации с тракционной центральной отслойкой сетчатки, блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий

Следует подчеркнуть, что, несмотря на многообразие ангиографических характеристик задней агрессивной РН, наиболее важной ангиографической особенностью является массивная утрата ретинального капиллярного русла в васкуляризированной сетчатке.

В таблице 3.3 обобщены выявленные характерные особенности флюоресцентно-ангиографической картины при различных стадиях задней агрессивной РН.

Таблица 3.3 – Характерные флюоресцентно-ангиографические признаки задней агрессивной РН на различных стадиях

Стадия ЗА РН	Флюоресцентно-ангиографические признаки											
	Зона границы с аваскулярной сетчаткой				Зона аваскулярной сетчатки			Зона васкуляризированной сетчатки				
	Гиперфлюоресценция в области границы различной степени выраженности	Повышенная извитость сосудов	Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой	Размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов	Обширная неперфузируемая аваскулярная зона	Шунты в виде единичных сосудов	Шунты в виде сети неполноценных сосудов	Появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне	Повышенная извитость сосудов	Зоны капиллярной неперфузии	Шунты в виде сети неполноценных сосудов	Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий
субклиническая, ранних клинических проявлений	30%	93%	10%	10%	100%	10%	17%	100%	73%	90%	23%	10%
манифестации, развитая,	90%	100%	0%	67%	100%	80%	57%	100%	100%	100%	27%	50%

В целом, задняя агрессивная РН отличается чрезвычайно богатым разнообразием флюоресцентно-ангиографических признаков и их интенсивностью, что наглядно отражено на рис 3.30.

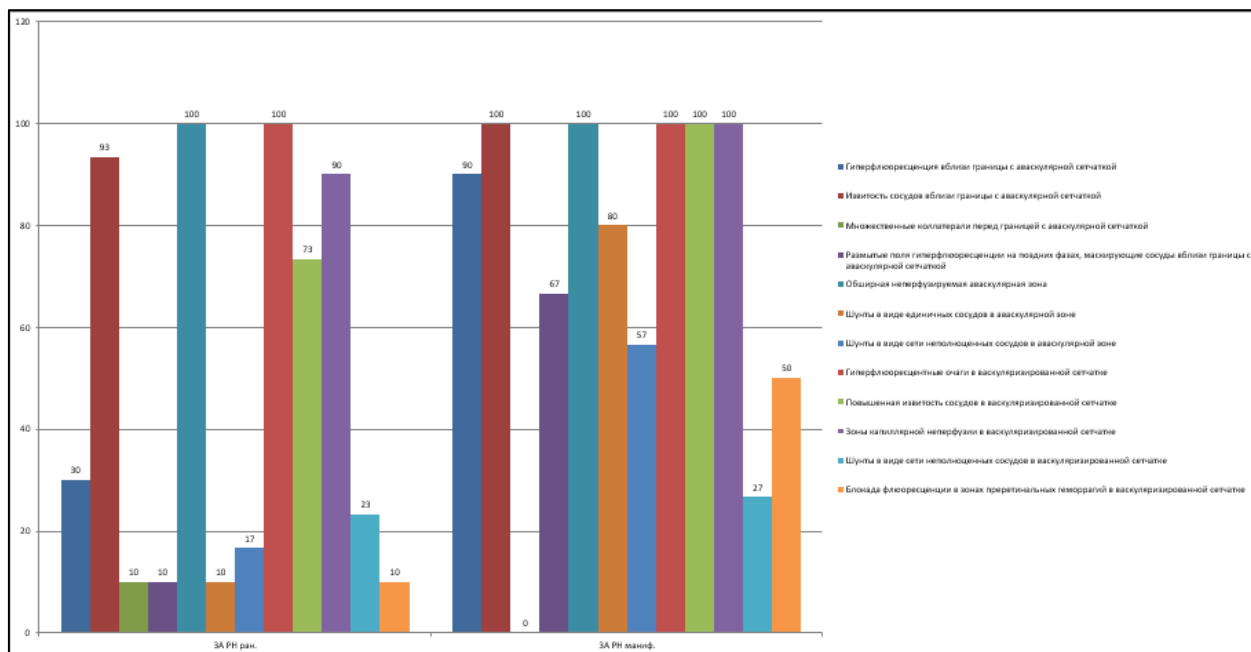


Рисунок 3.30 – Разнообразие и интенсивность флюоресцентно-ангиографических признаков при различных стадиях задней агрессивной РН

Флюоресцентно-ангиографические исследования показали специфические и более тяжелые изменения состояния сетчатки в сравнении с классической РН. Для анализа различий между задней агрессивной формой РН и классической формой РН проведено сравнение с неблагоприятным типом течения 3 стадии РН, имеющим наибольшую степень тяжести клинических проявлений в группе классической формы РН

Попарное сравнение частоты встречаемости флюоресцентно-ангиографических признаков при задней агрессивной РН и неблагоприятном течении 3 стадии активной РН с применением двустороннего точного критерия Фишера показало следующее (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Результаты попарного сравнения частоты встречаемости флюоресцентно-ангиографических признаков при задней агрессивной РН и неблагоприятном течении 3 стадии активной РН с применением двустороннего точного критерия Фишера

ФАГ-признак	Сравниваемые стадии РН	р
Повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,323
Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,109
Размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	<0,0001
	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН развитые стадии	0,002
Шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,001
	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН развитые стадии	0,034
Шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной сетчатке	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,226
	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН развитые стадии	0,001
Повышенная извитость сосудов в васкуляризированной сетчатке	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,033
Зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,069
Шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,001
	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН развитые стадии	0,003
Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий в васкуляризированной сетчатке	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН ранние стадии	0,012
	3 стадия неблагоприятный тип и задняя агрессивная РН развитые стадии	0,121

В аваскулярной сетчатке шунты в виде единичных сосудов при неблагоприятном течении 3 стадии (57% случаев) встречались достоверно чаще, чем на ранних стадиях задней агрессивной РН (10% случаев) ( $p=0,001$ ). Частота встречаемости данного ФАГ-признака при неблагоприятном течении 3 стадии также достоверно отличилась от развитых стадий (80% случаев), но была противоположной и менее выраженной ( $p=0,034$ ).

Шунты в виде сети неполноценных сосудов в той же зоне достоверно чаще встречались на развитых стадиях задней агрессивной РН (57% случаев), чем при неблагоприятном типе течения 3 стадии (10% случаев) ( $p=0,001$ ).

По признаку повышенная извитость в васкуляризированной сетчатке между неблагоприятным типом течения 3 стадии (93% случаев) и ранними стадиями задней агрессивной РН (73% случаев) было обнаружено достоверное, но не ярко выраженное по сравнению с другими признаками различие ( $p=0,033$ ).

Шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке при неблагоприятном типе течения 3 стадии (63% случаев) встречались достоверно чаще, чем на ранних стадиях задней агрессивной РН (23% случаев) ( $p=0,001$ ), равно как и на развитых стадиях данной формы заболевания (27% случаев) ( $p=0,003$ ).

Частота встречаемости признака блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий при неблагоприятном типе течения 3 стадии (37% случаев) была значимо выше, чем на ранних стадиях задней агрессивной РН (10% случаев) ( $p=0,012$ ), и достоверно не отличалась от таковой на развитых стадиях задней агрессивной РН (50% случаев) ( $p=0,121$ ). Таким образом, некоторые флюоресцентно-ангиографические характеристики имеют большую выраженность при 3 неблагоприятной стадии РН, чем при ЗА РН на ранних стадиях, но значительно менее выраженные, чем при ЗА РН на далекозашедших стадиях, что полностью согласуется с клинической картиной.



## Резюме

В ходе проведенного исследования были оценены возможности ФАГ в определении особенностей течения РН. При помощи ФАГ было выявлено, что неблагоприятные типы течения РН отличаются рядом особенностей, которые выявляются уже на самых ранних стадиях (1 и 2 стадии) и не визуализируются посредством стандартных методов обследования, таких как плоская неоваскуляризация, наличие мелких извилистых периферических сосудов с признаками ликеджа, неперфузионные зоны сетчатки с отсутствием капилляров, шунты на границе с аваскулярной сетчаткой в виде сети неполноценных сосудов.

При дальнейшем прогрессировании РН неблагоприятный характер течения реализуется в виде признаков нарастающей ишемии и пролиферации: множественных гиперфлюоресцентных очажков локальной неоваскуляризации в васкуляризированной сетчатке, экстраретинальной пролиферации на границе с аваскулярной сетчаткой с массивной гиперфлюоресценцией, шунтов крайне разнообразной формы и локализации.

Для задней агрессивной РН характерно многообразие ангиографических признаков для всех ее стадий, выделенных в клинико-морфометрической классификации РН, среди которых особое внимание следует обращать на участки скрытой неоваскуляризации и ишемические зоны сетчатки, поскольку они не выявляются в ходе стандартного офтальмологического обследования. Грамотная интерпретация результатов флюоресцентно-ангиографических исследований при задней агрессивной РН будет способствовать совершенствованию технологии и повышению качества ее лечения.

Помимо этого, выявленные особенности обуславливают необходимость длительного наблюдения пациентов, перенесших тяжелые формы РН.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой информативности ФАГ в определении особенностей течения активной РН. Полученные данные позволят осуществлять максимально дифференцированный подход к ведению детей с данной патологией, своевременно и эффективно прогнозировать течение заболевания и проводить адекватное лечение, основываясь на объективных показаниях.

## **ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ ПО ДАННЫМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ИРИДОАНГИОГРАФИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ, СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

Целью данной главы диссертации является изучение состояния сосудов радужной оболочки глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН методом флюоресцентной иридоангиографии (ФИАГ).

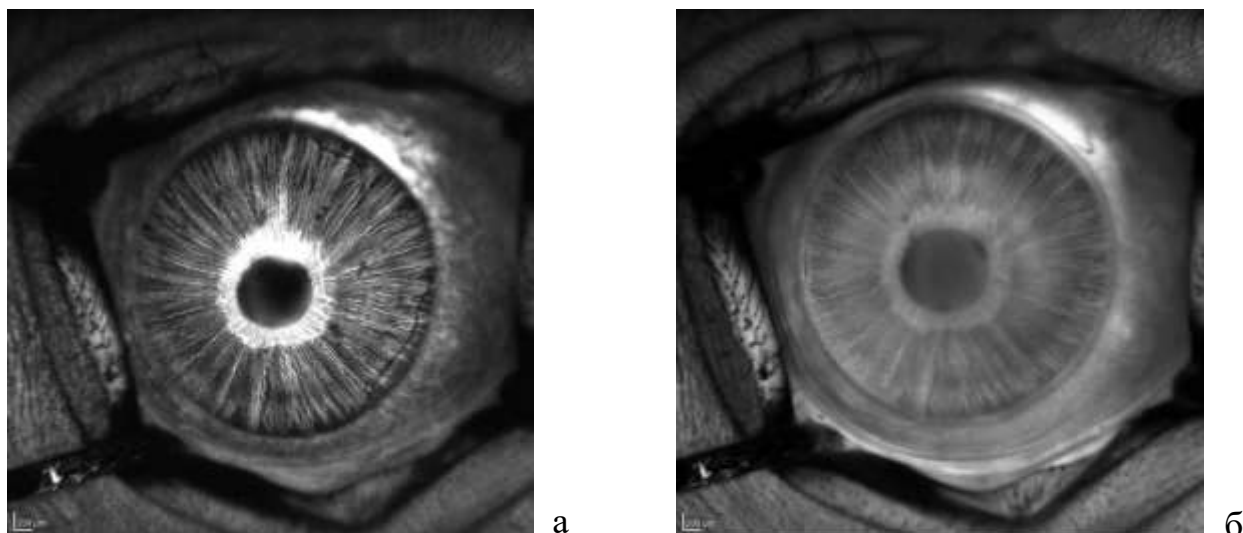
Для этого необходимо:

- изучить время наступления различных фаз ФИАГ у детей с активной РН;
- определить характерные флюоресцентно-иридоангиографические признаки на 1-2 стадиях РН с благоприятным типом течения;
- определить характерные флюоресцентно-иридоангиографические признаки на 2-3 стадиях РН с неблагоприятным типом течения;
- выявить характерные флюоресцентно-иридоангиографические признаки задней агрессивной РН.

### **4.1. Время наступления различных фаз ФИАГ у детей с активной РН**

У недоношенных детей без РН на иридоангиограммах радужка была обильно васкуляризирована, ход сосудов имел правильную радиальную направленность. Патологических изменений сосудов в цилиарной и зрачковой зонах выявлено не было. Время начала артериальной фазы и начала венозной фазы было не увеличено (16,4 и 18,2 сек соответственно), однако, циркуляторное время увеличивалось до 86,5 сек, что может указывать на застойные явления в венозной части сосудистого русла. Кроме того, на всех

глазах наблюдался незначительный выход флюоресцеина из сосудов зрачкового пояса вследствие повышенной проницаемости сосудов (Рисунок 4.1 а, б).



а – поздняя венозная фаза: длительно сохраняющаяся флюоресценция зрачкового пояса радужки, с незначительным выходом флюоресцеина в носовом сегменте пояса, остаточный флюоресцеин в венах цилиарной зоны, нормальная степень их извитости; б – полное освобождение сосудов от контраста, флюоресцеин в передней камере, в проекции зрачка

Рисунок 4.1 – Иридоангиограмма недоношенного ребенка без РН

У недоношенных детей с различными стадиями РН обнаруживался значительный разброс во времени наступления различных фаз ФИАГ. Так, начало артериальной фазы – заполнение сосудов цилиарной зоны радужки – наблюдалось на 18-32 секунде от введения флюоресцеина в вену. Промежуток времени до полного контрастирования зрачкового края (начало венозной фазы) мог задерживаться до 40 секунд. Циркуляторное время варьировало от 40 до 105 секунд.

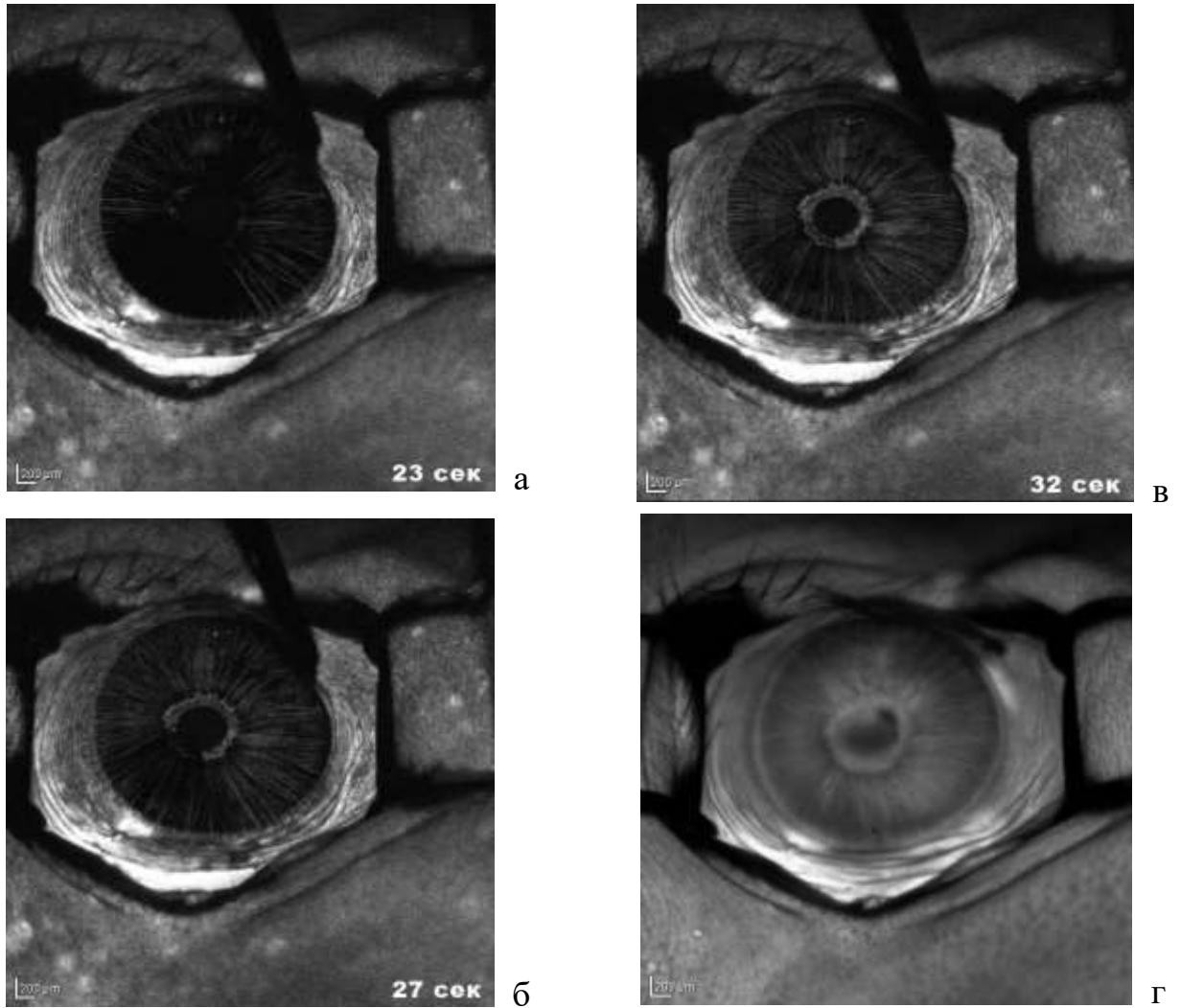
Таким образом, у всех детей отмечалось увеличение временных параметров как в цилиарной зоне, так и в зрачковой зоне, при этом

зависимости от степени тяжести РН не обнаружено. Все это говорит о крайне нестабильном кровотоке у недоношенных детей с РН. Несомненно, что в такой вариабельности играют роль особенности соматического состояния и наркотное пособие.

#### **4.2. Результаты ФИАГ на 1-2 стадиях РН с благоприятным типом течения**

У недоношенных детей с благоприятным течением 1-2 стадий РН состояние ангиоархитектоники радужки характеризовалось обильной васкуляризацией и правильной радиальной направленностью сосудистого рисунка. В 4 глазах (56,5%) наблюдался незначительный выход флюоресцеина из сосудов зрачкового пояса вследствие повышенной проницаемости сосудов. В 2 глазах (28,2%) было зафиксировано секторальное замедление появления флюоресцеина в цилиарной и зрачковой зонах радужки. При этом патологической гиперфлюоресценции не выявлялось (Рисунок 4.2 а-г).

Таким образом, выявленное по данным ФИАГ секторальное замедление кровотока говорит об ослаблении кровотока по задним длинным цилиарным артериям и показывает, что ишемизация распространяется и на радужную оболочку.



а – артериальная фаза: неравномерное заполнение артериол цилиарной зоны – дефект заполнения в носовом (более выраженный) и височном сегментах (23 сек.);  
 б – артериальная фаза: полное заполнение артериол цилиарной зоны, дефект заполнения носового сегмента зрачковой зоны (27 сек.); в – артериовенозная фаза: полное контрастирование сосудов радужки, яркое свечение капиллярного сплетения зрачковой зоны (32 сек.); г – поздняя фаза: отсутствие флюоресцеина в сосудах, флюоресцеин в передней камере, отсутствие патологической гиперфлюоресценции

Рисунок 4.2 – Иридоангиограмма пациента с благоприятным течением 2 стадии РН

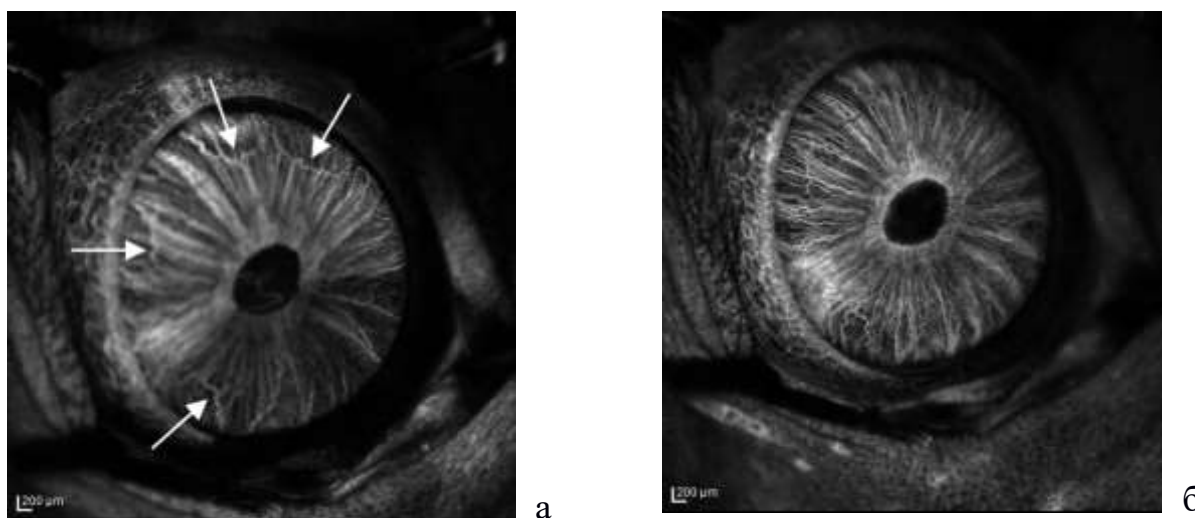
### **4.3. Результаты ФИАГ на 2-3 стадиях РН с неблагоприятным типом течения**

У детей с неблагоприятным типом течения 2-3 стадии активной РН, по данным ФИАГ, наблюдалось расширение и повышенная извитость сосудов радужки. В артериальной фазе обнаруживались, помимо радиальных, расширенные и извитые артериолы, имеющие тангенциальный ход, вероятно, выполняющие роль анастомозов. Тангенциальные сосуды обнаруживались на 7 (58,3%) из 12 глаз данной группы, у крайне незрелых детей (срок гестации при рождении 25-27 недель, вес от 670 до 900 грамм). Кроме того, в этих глазах в зрачке контрастировались петлеобразные сосуды эмбриональной сосудистой сумки хрусталика.

Состояние ангоархитектоники радужки в венозную фазу характеризовалось правильным радиальным ходом венул, выраженной их извитостью и увеличением плотности расположения. Флюоресценция зрачкового пояса радужки была снижена. Это можно объяснить тем, что, по данным Кишкиной В.Я., сосуды зрачковой зоны более мелкие, имеют капиллярную структуру (в отличие от артериол и венул цилиарной зоны). А так как при неблагоприятном течении РН запустевание капиллярного русла является характерным, в первую очередь микроциркуляторные изменения появляются в зрачковой зоне радужки.

Для данной группы пациентов, по нашим результатам ангиографических исследований глазного дна, характерным является аналогичные изменения ретинальных сосудов в виде их расширения, повышения извитости, появления патологических шунтов и анастомозов, обеднения капиллярного русла. При этом участков гиперфлюоресценции, и, тем более, разлитых полей флюоресценции, обусловленной патологической неоваскуляризацией и являющейся характерным признаком данных стадий

по результатам ФАГ сетчатки, на иридоангиограммах мы не обнаруживали (Рисунок 4.3).



а – артериальная фаза: расширенные и извитые артериолы, имеющие тангенциальный ход, единственный персистирующий сосуд сосудистой сумки хрусталика; б – венозная фаза: выраженная извитость венул, снижение флюоресценции зрачкового пояса радужки, сосудистая сумка хрусталика не контрастируется

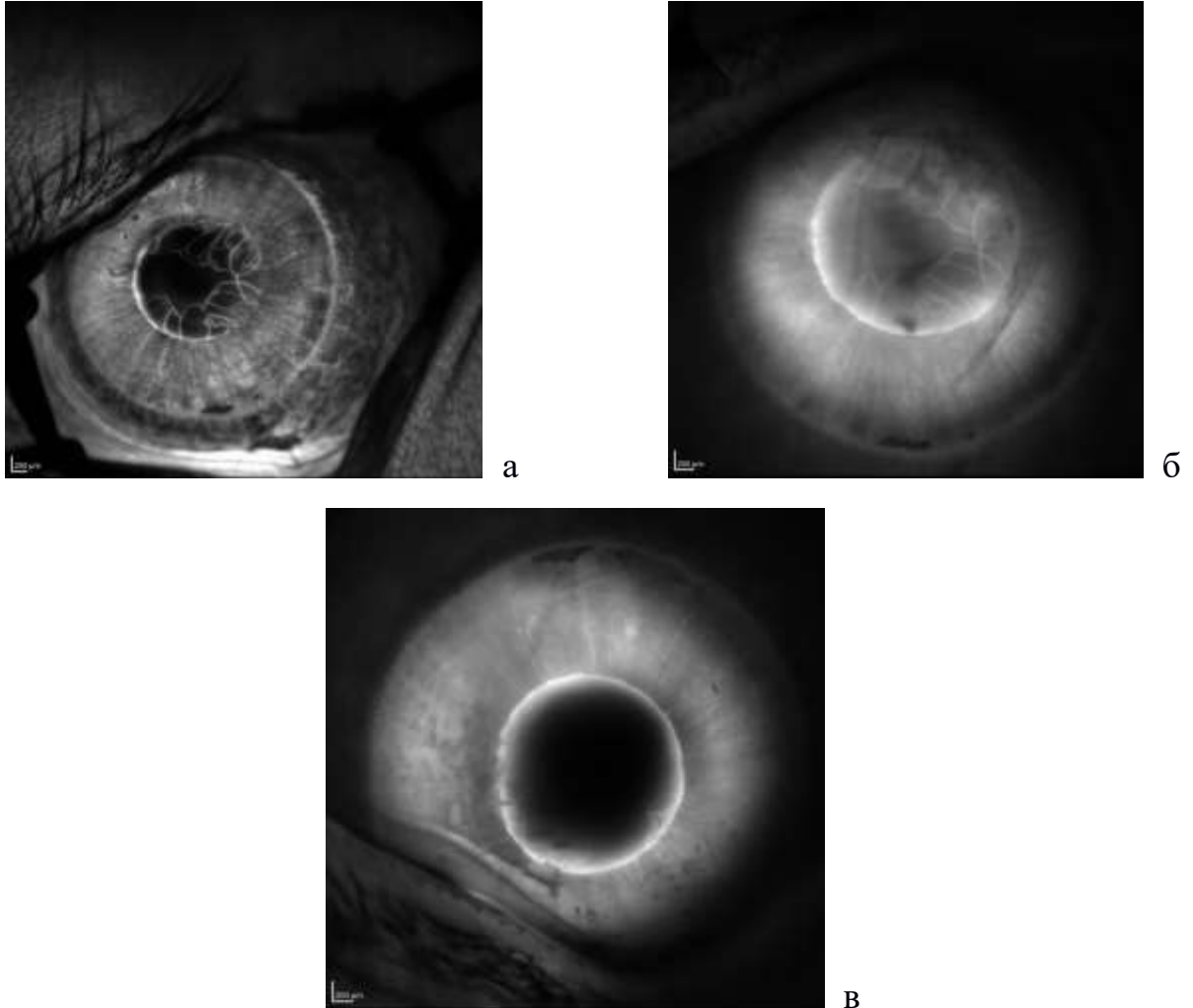
Рисунок 4.3 – Иридоангиограмма пациента с неблагоприятным течением 3 стадии РН

#### 4.4. Результаты ФИАГ на задней агрессивной РН

При изучении данных ФИАГ у детей с самой тяжелой формой РН, задней агрессивной, обнаружены наиболее выраженные проявления патологического сосудисто-пролиферативного процесса. Выявлены изменения в сосудах радужки в виде неравномерного калибра и расширения, их выраженной извитости. На иридоангиограммах не было выявлено четкой дифференциации границы между цилиарной и зрачковой зонами. По зрачковому краю контрастировались мелкие новообразованные сосуды с выходом флюоресцеина в позднюю фазу, указывающим на нарушение их



проницаемости. При этом ликедж увеличивался со временем и сохранялся длительное время.



а – поздняя венозная фаза: начальная гиперфлюоресценция зрачкового края радужки в виде светящихся отрезков, новообразованные сосуды в виде сети шунтов, распространяющиеся практически до центра зрачка; б – поздняя фаза: массивный экстравазальный выход флюоресцеина по краю зрачка, продолженное свечение патологических сосудов в зрачке, 6-я минута ангиографии; в – поздняя венозная фаза: остаточное контрастирование венул зрачковой зоны, новообразованные сосуды в зрачке в виде сети шунтов занимают незначительную площадь, круговая гиперфлюоресценция по краю зрачка

Рисунок 4.4 – Иридоангиограмма пациента с задней агрессивной РН

Наряду с этим выявлялись новообразованные сосуды (множественные или единичные) в зрачке в виде сети шунтов. Образование дополнительных петель шунтов и их расширение сопровождалось продолженным во времени контрастированием, что говорит о замедленном кровотоке в патологических сосудах. Обнаруженные изменения давали основание классифицировать их как неоваскулярную иридопатию (Рисунок 4.4).

Описанные в предыдущей главе изменения со стороны глазного дна по данным ФАГ при данной форме РН характеризовались прогрессирующей дезорганизацией сосудистой системы сетчатки в виде резкой извитости и расширения сосудов, образования множества шунтов и хаотичной сети новообразованных сосудов, приводящей к массивной гиперфлюоресценции. Таким образом, результаты ангиографических исследований радужки при ЗА РН соотносятся с результатами ФАГ глазного дна.

### **Резюме**

Проведенное исследование показало вовлеченность сосудистой оболочки глаза, в частности, радужки в патологический процесс. У недоношенных детей в зависимости от стадии РН, по данным ФИАГ, были выявлены различные структурные изменения сосудистой системы радужной оболочки: расширение и повышенная извитость сосудов, их патологический ход, повышенная проницаемость или заустевание капиллярного русла зрачковой зоны, неравномерное заполнение артериол цилиарной зоны, новообразованные сосуды в зрачке в виде сети шунтов и явления выраженной гиперфлюоресценции.

Данные флюоресцентной иридоангиографии оказались достаточно информативны при различных типах течения РН и уже в ранних стадиях

свидетельствуют о микроциркуляторных нарушениях в переднем сегменте глаза. Помимо этого, установлено, что изменения в сосудистой системе в радужке развиваются параллельно с нарушениями ангиоархитектоники сетчатки. Эти изменения принципиально идентичны, но менее выражены в радужке вследствие различий анатомического строения и ангиоархитектоники радужной и сетчатой оболочек глаза.

**ГЛАВА 5. ОКТ В АНГИОРЕЖИМЕ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНО-  
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ И ЕЕ  
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ,  
СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ  
НЕДОНОШЕННЫХ**

Целью главы является выявление степени структурных поражений микроциркуляторного русла в зависимости от форм, стадий и типа течения активной РН по данным ОКТ в ангиорегиме.

Для этого необходимо:

- определить особенности проведения ОКТ в ангиорегиме у недоношенных младенцев;
- изучить результаты ОКТ в ангиорегиме у детей на 1-2 стадиях активной РН с благоприятным типом течения в зависимости от тяжести соматического состояния, а также у детей с неблагоприятным типом течения;
- изучить результаты ОКТ в ангиорегиме у детей на 3 стадии активной РН с благоприятным типом течения, а также у детей с неблагоприятным типом течения в зависимости от гестационного срока при рождении;
- изучить результаты ОКТ в ангиорегиме у детей с ранними и выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН;
- изучить особенности ФАЗ у глубоконедоношенных детей с неблагоприятным течением активной РН;
- провести статистический анализ количественных показателей ОКТ в ангиорегиме у детей с активной РН.

## **5.1. Особенности проведения ОКТ в ангиорежиме у недоношенных младенцев**

Применение ОКТ и, особенно ОКТ в ангиорежиме, у младенцев ограничено с связи с трудоемкостью проведения исследования и невозможностью получения качественных сканов в некоторых случаях.

Попытки проведения ОКТ в ангиорежиме были предприняты у 103 детей с различными стадиями активной РН. Первые обследования (у 10 детей) проводились в положении ребенка вертикально: один из ассистентов удерживал ребенка, второй – фиксировал голову. Однако сканирование в одной зоне приходилось проводить от 2 до 10 раз, до получения оптимальных изображений без грубых артефактов, вызванных спонтанными дыхательными движениями ребенка и микродвижениями, осуществляемыми ассистентами. Это удлиняло время проведения исследования, что не всегда возможно у глубоконедоношенных детей из-за тяжелого соматического состояния. Поэтому в дальнейшем для сокращения анестезиологической нагрузки исследование проводилось в положении ребенка лежа на боку на специальном столике-подставке, при этом топическая интерпретация результатов проводилась с учетом поворота получаемых сканов на 90 градусов.

Еще одной особенностью проведения ОКТ в ангиорежиме у маловесных детей являлось отсутствие фиксации взора, что приводило к необходимости выведения глазного яблока в правильное положение с помощью склерального пинцета и использования векорасширителей. Это, в свою очередь, приводило к быстрому «пересыханию роговицы» и потере прозрачности эпителия, что требовало частых (каждые 40-60 секунд) инстилляций слезозаместителей.

Учитывая все вышеперечисленные особенности и ограничения, ОКТ-исследование в полном объеме удалось выполнить у всех детей, ОКТ в ангиорежиме – лишь у 51 ребенка (51 глаз). Однако последующий анализ

полученных ОКТ-А изображений выявил неудовлетворительное их качество в 14 случаях: они содержали большое количество артефактов, вызванных как движениями, так и недостаточной прозрачностью оптических сред. Эти изображения были исключены. У всех детей для анализа использовались высококачественные ОКТ-А-изображения одного глаза, при одинаковом качестве изображения в обоих глазах анализируемый глаз выбирался случайным образом. В итоге в исследование были включены результаты ОКТ у 103 детей (103 глаз) с активной РН. Из них ОКТ в ангиорежиме выполнено у 37 младенцев (37 глаз).

У пациентов была оценена зависимость исследуемых фовеальных и парафовеальных параметров, вида патологической неоваскуляризации и выбранных потенциальных прогностических факторов (срок гестации и масса при рождении, степень тяжести соматического состояния в неонатальном периоде согласно данным выписки из перинатального центра, стадия и тип течения РН). При оценке соматического состояния в неонатальном периоде учитывались следующие параметры: тяжелое гипоксически-ишемическое поражения ЦНС (в том числе ВЖК 2 и 3 степени), наличие внутриутробной инфекции (в том числе внутриутробной пневмонии), некротического энтероколита, тяжелой анемии. При наличии 2-х и более параметров соматическое состояние условно характеризовалось как тяжелое, 1-го и менее – как средней степени тяжести.

## **5.2. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с 1-2 стадиями активной РН**

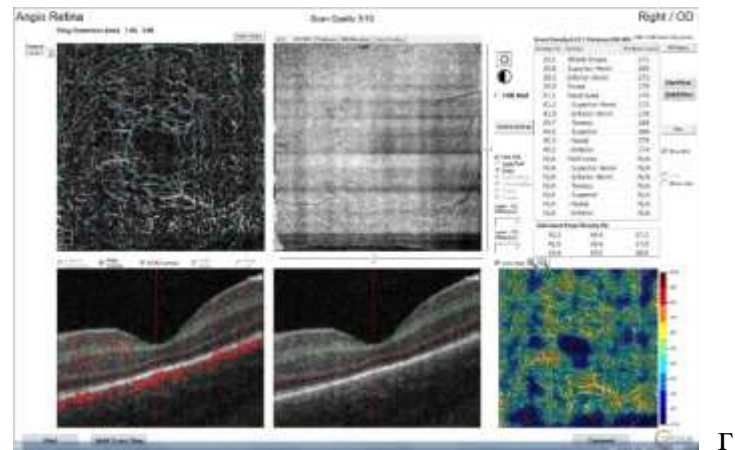
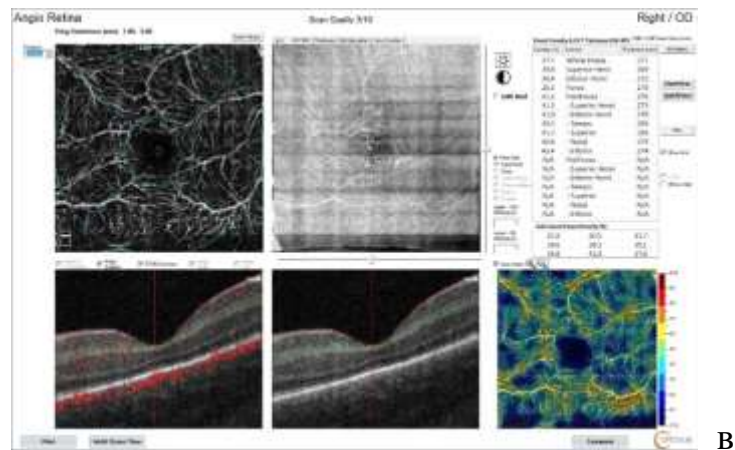
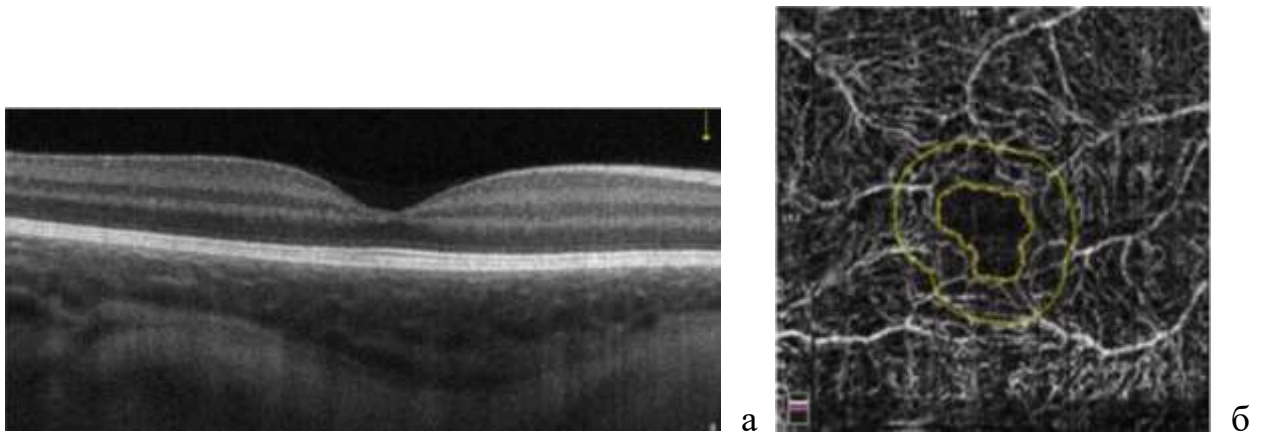
Исследовались результаты ОКТ в ангиорежиме на 1-2 стадиях активной РН с благоприятным и неблагоприятным типами течения.

### 5.2.1. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с благоприятным типом течения

Исследования на **1-2 стадиях активной РН с благоприятным типом течения** проведены на 12 глазах 12-ти детей со сроком гестации 29-32 недель. Результаты изучались в ассоциации с характеристиками общего соматического состояния каждого ребенка в неонатальном периоде.

При **соматическом состоянии средней степени тяжести** (6 глаз) при исследовании методом ОКТ нарушения дифференцировки сетчатки на слои не отмечалось, в пределах перифовеальной области сетчатка структурирована. Во всех случаях фовеальная ямка была сохранена, не выражена, толщина сетчатки в фовеальной области была снижена до  $173\pm 3,06$  мкм, что сопоставимо с показателями контрольной группы ( $p>0,05$ ) (Рисунок 5.1 а).

По данным ОКТ в ангиорежиме (выполнена на 4 глазах), площадь ФАЗ составила  $0,382\pm 0,01$  мм, периметр –  $2,395\pm 0,05$  мм (статистически достоверное различие в сравнении с показателями группы контроля не определялось,  $p>0,05$ ). Отмечалось статистически достоверное снижение плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа (средние значения составили  $24,7\pm 0,47$ ,  $p=0,033$ ), при этом данный показатель в парафовеа показывал значения, близкие к контрольной группе –  $40,4\pm 0,4$  ( $p>0,05$ ). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа составили  $33,7\pm 0,50$  и  $40,0\pm 1,3$  соответственно, эти значения приближались к показателям контрольной группы ( $32,7\pm 0,67$  и  $38,6\pm 1,3$  соответственно,  $p>0,05$ ) (Рисунок 5.1 б-г).



а – ОКТ: фовеальная ямка сохранена, дифференцировка сетчатки на слои не нарушена; б – ОКТ-А ФАЗ: площадь ФАЗ – 0,347 мм<sup>2</sup>, периметр – 2,295 мм; в – ОКТ-А поверхностного сосудистого сплетения; г – ОКТ-А глубокого сосудистого сплетения  
Рисунок 5.1 – ОКТ в ангиорежиме на 1-2 стадиях активной РН с благоприятным типом течения (среднее соматическое состояние)

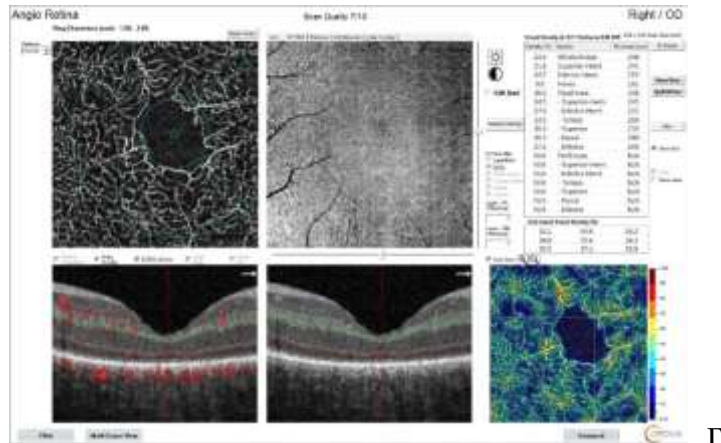
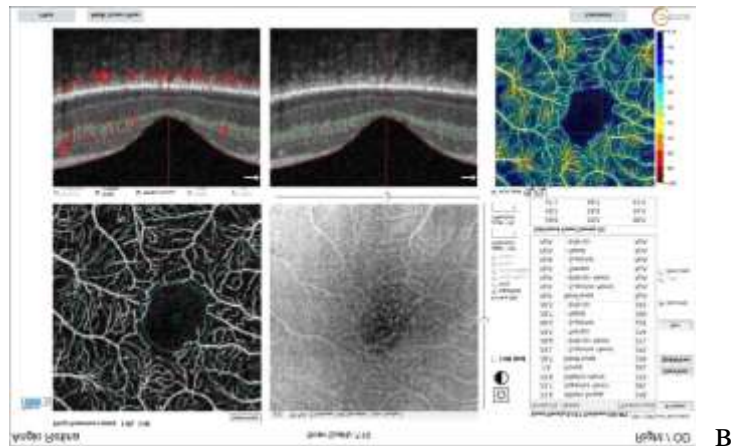
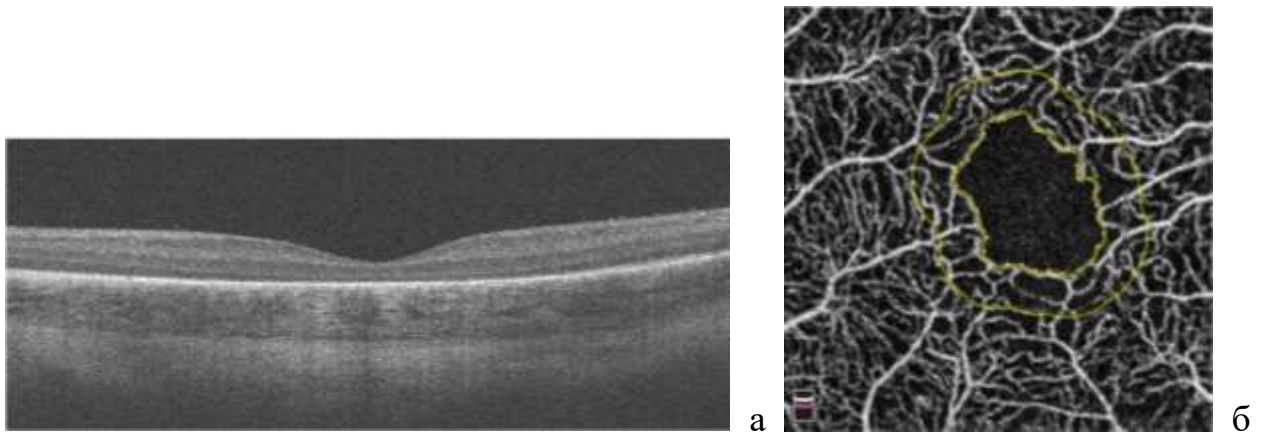


У детей с **тяжелым состоянием** (6 глаз) отмечалось неравномерное усиление рефлексивности слоев сетчатки, преимущественно внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного, за счет ишемии и снижение ее толщины, преимущественно за счет внутренних слоев. Профиль фовеальной ямки сохранен, ямка расширена, толщина сетчатки в фовеальной области была снижена и составляла  $152 \pm 2,71$  мкм (снижение было статистически достоверным по сравнению с контролем,  $p=0,024$ ) (Рисунок 5.2 а).

По данным ОКТ-А (выполнена на 4 глазах), площадь ФАЗ была увеличена до  $0,795 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup> ( $p=0,017$ ) и периметр – до  $3,907 \pm 0,07$  мм ( $p=0,021$ ). Это сопровождалось значительным снижением плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа до  $7,2 \pm 0,59$  ( $p=0,002$ ), при этом данный показатель в парафовеа показывал незначительное, статистически недостоверное снижение по сравнению с группой контроля ( $36,5 \pm 1,93$ ,  $p>0,05$ ). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа также была значительно снижена ( $6,6 \pm 0,8$ ,  $p=0,009$ ), в парафовеа составила  $38,8 \pm 1,58$  ( $p>0,05$ ). (Рисунок 5.2 б-г).

Полученные результаты говорят о значимом влиянии соматического статуса детей на состояние микрососудистого русла фовеальной зоны при благоприятном типе течения 1-2 стадий РН. Анализ попарного сравнения с применением критерия Манна-Уитни показал, что у детей с тяжелым состоянием площадь и периметр ФАЗ были достоверно больше ( $p=0,020$ ), чем у детей с состоянием средней степени тяжести.

Напротив, плотность сосудов поверхностного и глубокого сплетения в фовеа у недоношенных с тяжелым соматическим состоянием была значимо меньше ( $p=0,020$ ), чем у недоношенных с состоянием средней тяжести.



а – ОКТ: неравномерное усиление рефлексивности слоев сетчатки, фовеальная ямка сохранена, расширена, толщина сетчатки в фовеальной области – 159 мкм; б – ОКТ-А ФАЗ: площадь ФАЗ – 0,780 мм<sup>2</sup>, периметр – 3,792 мм; в – ОКТ-А поверхностного сосудистого сплетения; г – ОКТ-А глубокого сосудистого сплетения  
Рисунок 5.2 – ОКТ в ангиорежиме на 1-2 стадиях активной РН с благоприятным типом течения (тяжелое соматическое состояние)

Полученные результаты можно объяснить тем, что тяжелое состояние (гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, внутриутробная пневмония, тяжелая анемия) приводит к снижению ретинальной гемоперфузии, сокращению числа перфузируемых капилляров, их запустеванию или окклюзии [91].

### **5.2.2. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с неблагоприятным типом течения**

У детей с **1-2 стадиями активной РН с неблагоприятным типом течения** (18 глаз 18-ти детей со сроком гестации 26-30 недель, все они имели тяжелое соматическое состояние в неонатальном периоде) при проведении ОКТ нарушения дифференцировки сетчатки на слои не отмечалось, в пределах перифовеальной области определялись участки дистрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ). По всей зоне сканирования отмечалось усиление рефлективности внутреннего плексиформного слоя, а также мелкокистозные изменения сетчатки на уровне наружного ядерного слоя. Фовеальная ямка сглажена, определялся мелкокистозный отек сетчатки с увеличением ее толщины в области фовеа до  $268 \pm 7,97$  мкм ( $p=0,011$ ). На 12 глазах (67%) на поверхности сетчатки в пределах фовеа определялись единичные гиперрефлективные образования, дающие оптические тени, которые расценивались как эпиретинальные неоваскулярные комплексы (Рисунок 5.3 а).

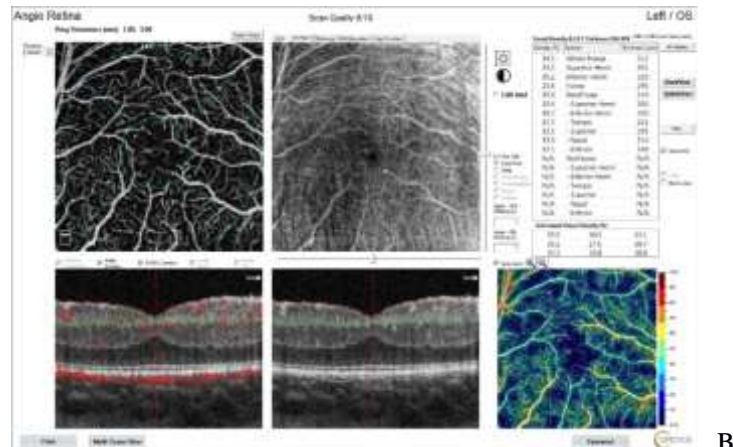
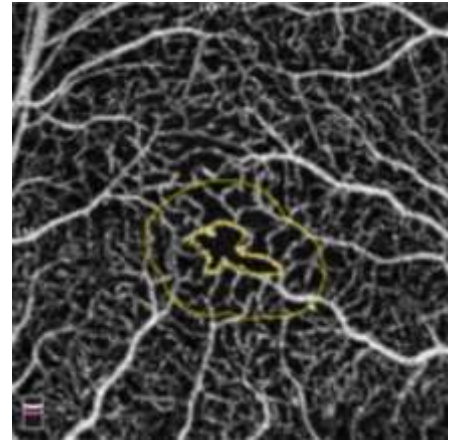
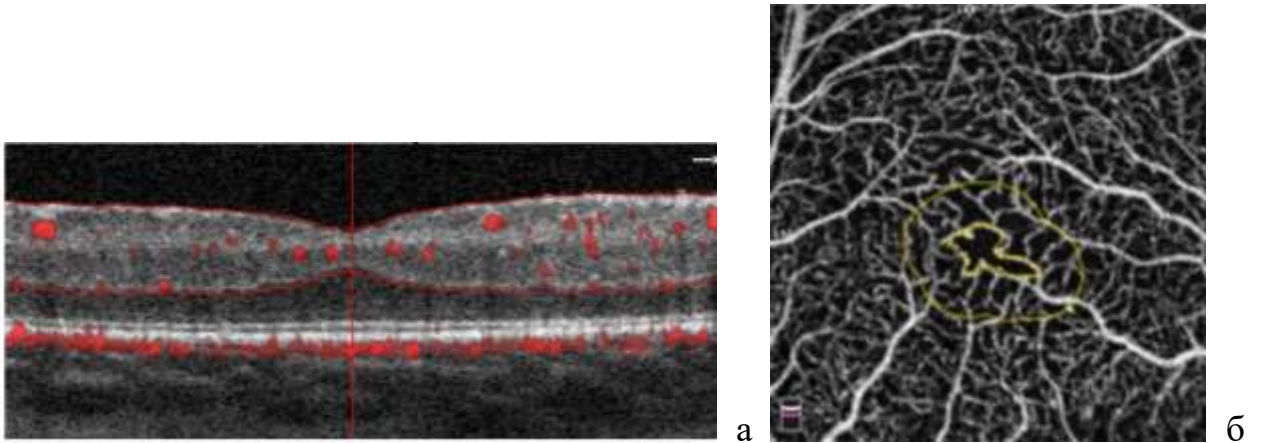
По данным ОКТ-А (выполнена на 6 глазах из данной группы), отмечается уменьшение размеров ФАЗ (площади – до  $0,105 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, периметра – до  $1,155 \pm 0,12$ ;  $p=0,014$ ), что коррелирует с увеличением толщины сетчатки в фовеа. Выявлено незначительное снижение плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа (средние значения составили  $33,2 \pm 0,89$ ) и в

парафовеа ( $36,98 \pm 0,42$ ). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа была меньше, чем в поверхностном и составила  $30,2 \pm 1,81$  и  $32,9 \pm 1,69$  соответственно. Статистический анализ не выявил значимости различий по всем значениям плотностей сплетений в сравнении с контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

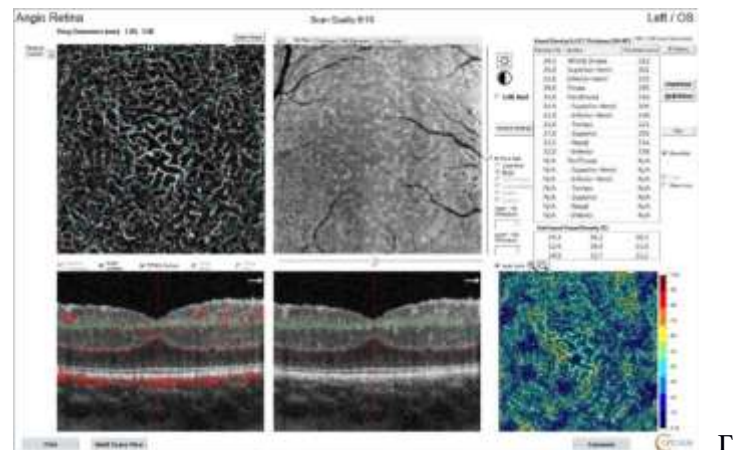
Кроме того, исследование в ангиорежиме подтвердило наличие эпиретинальной неоваскуляризации в пределах фовеальной области (вокруг аваскулярной зоны сетчатки) (Рисунок 5.3 б-г).

Таким образом, неблагоприятный тип течения РН уже на начальных стадиях (1-2) сопровождается структурными изменениями сетчатки (дистрофии РПЭ, усиление рефлективности слоев, мелкокистозные изменения, в том числе в области фовеа, увеличение средней толщины сетчатки в фовеа). Несмотря на то, что степень выраженности структурных изменений по данным ОКТ незначительная, эти признаки при благоприятном течении 1-2 стадий не выявляются.

Структурные изменения сопровождались нарушением ангиоархитектоники фовеальной зоны сетчатки. Характерным для неблагоприятного течения 1-2 стадий является уменьшением размеров ФАЗ (площади и периметра) по сравнению с благоприятным типом течения, а также с недоношенными без РН ( $p < 0,05$ ). Наиболее значимым является обнаружение начальной патологической неоваскуляризации в пределах фовеа, не выявляемой при проведении ФАГ на начальных (1-2) стадиях заболевания.



v



г

а – ОКТ: участки дистрофии РПЭ в пределах перифовеальной области, усиление рефлективности внутреннего плексиформного слоя, фовеальная ямка сглажена, мелкокистозный отек сетчатки с увеличением ее толщины в области фовеа; б – ОКТ-А ФАЗ: площадь ФАЗ – 0,099 мм<sup>2</sup>, периметр – 1,273 мм; в – ОКТ-А поверхностного сосудистого сплетения; г – ОКТ-А глубокого сосудистого сплетения

Рисунок 5.3 – ОКТ в ангиорежиме на 1-2 стадиях активной РН с неблагоприятным типом течения

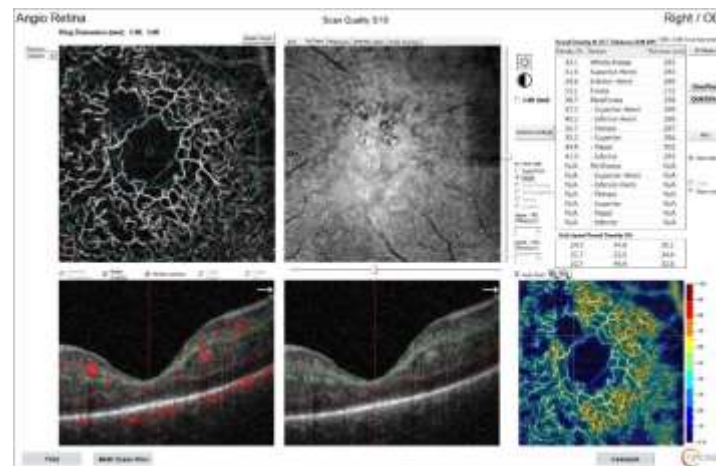
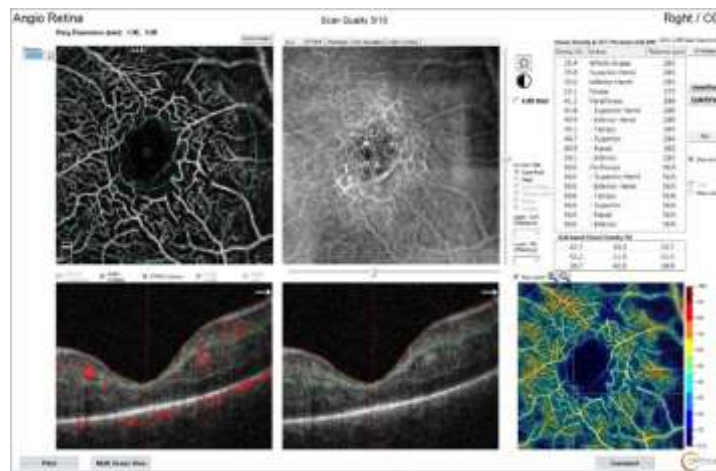
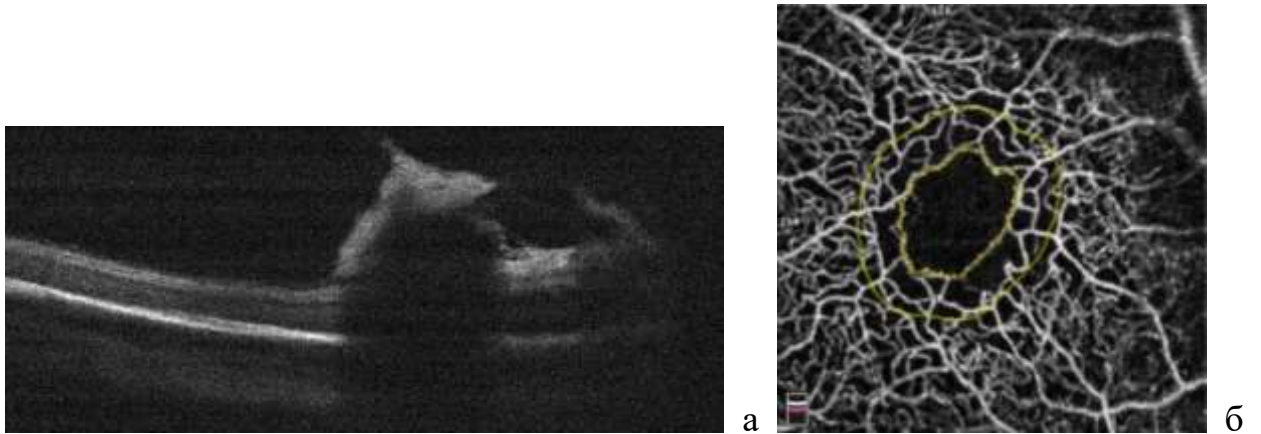
### 5.3. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с 3 стадией активной РН

Исследовались результаты ОКТ в ангиорежиме на 3 стадии активной РН с благоприятным и неблагоприятным типами течения.

#### 5.3.1. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с благоприятным типом течения

У пациентов с 3 стадией активной РН с благоприятным типом течения (10 глаз 10-ти детей со сроком гестации 27-32 недели, 2 из них в неонатальном периоде имели тяжелое соматическое состояние, 8 – средней степени тяжести) фовеа была сформирована, фовеальная ямка расширена, сетчатка в пределах перифовеальной области структурирована, при этом у всех детей выявлялась дистрофия РПЭ и множественные кистозные полости различного размера и формы. Толщина сетчатки в области фовеа была незначительно снижена –  $171\pm 4,15$  мкм. Во 2 зоне глазного дна визуализировался вал с участками плоскостной эпиретинальной неоваскуляризации на его вершине (Рисунок 5.4 а).

ОКТ в ангиорежиме (выполнена 6 детям) выявила расширенную ФАЗ (средние значения ее площади составляют  $0,427\pm 0,09$  мм<sup>2</sup>, периметра –  $2,613\pm 0,23$  мм). Отмечается снижение плотности капилляров в фовеа в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях ( $27,9\pm 3,28$  и  $29,2\pm 2,81$  соответственно), при этом значения плотности капилляров в парафовеа незначительно повышены ( $42,3\pm 1,39$  и  $42,6\pm 0,92$ ), однако, все показатели имели недостоверное различие в сравнении с контролем ( $p>0,05$ ). Участки интра- и эпиретинальной неоваскуляризации в пределах фовеа не определялись (Рисунок 5.4 б-г).



а – ОКТ: вал экстраретинальной пролиферации в виде гребня, проминирующего в полость стекловидного тела на высоту до 768 мкм; б – ОКТ-А ФАЗ: площадь ФАЗ – 0,488 мм<sup>2</sup>, периметр – 2,850 мм; в – ОКТ-А поверхностного сосудистого сплетения; г – ОКТ-А глубокого сосудистого сплетения

Рисунок 5.4 – ОКТ в ангиорежиме на 3 стадии активной РН с благоприятным типом течения

### 5.3.2. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с неблагоприятным типом течения

У пациентов с 3 стадией активной РН с неблагоприятным типом течения (23 глаза) результаты анализа показали, что структурно-морфологические характеристики варьировали больше в зависимости от степени зрелости младенцев (гестационного срока при рождении), нежели от степени тяжести соматического состояния в неонатальном периоде.

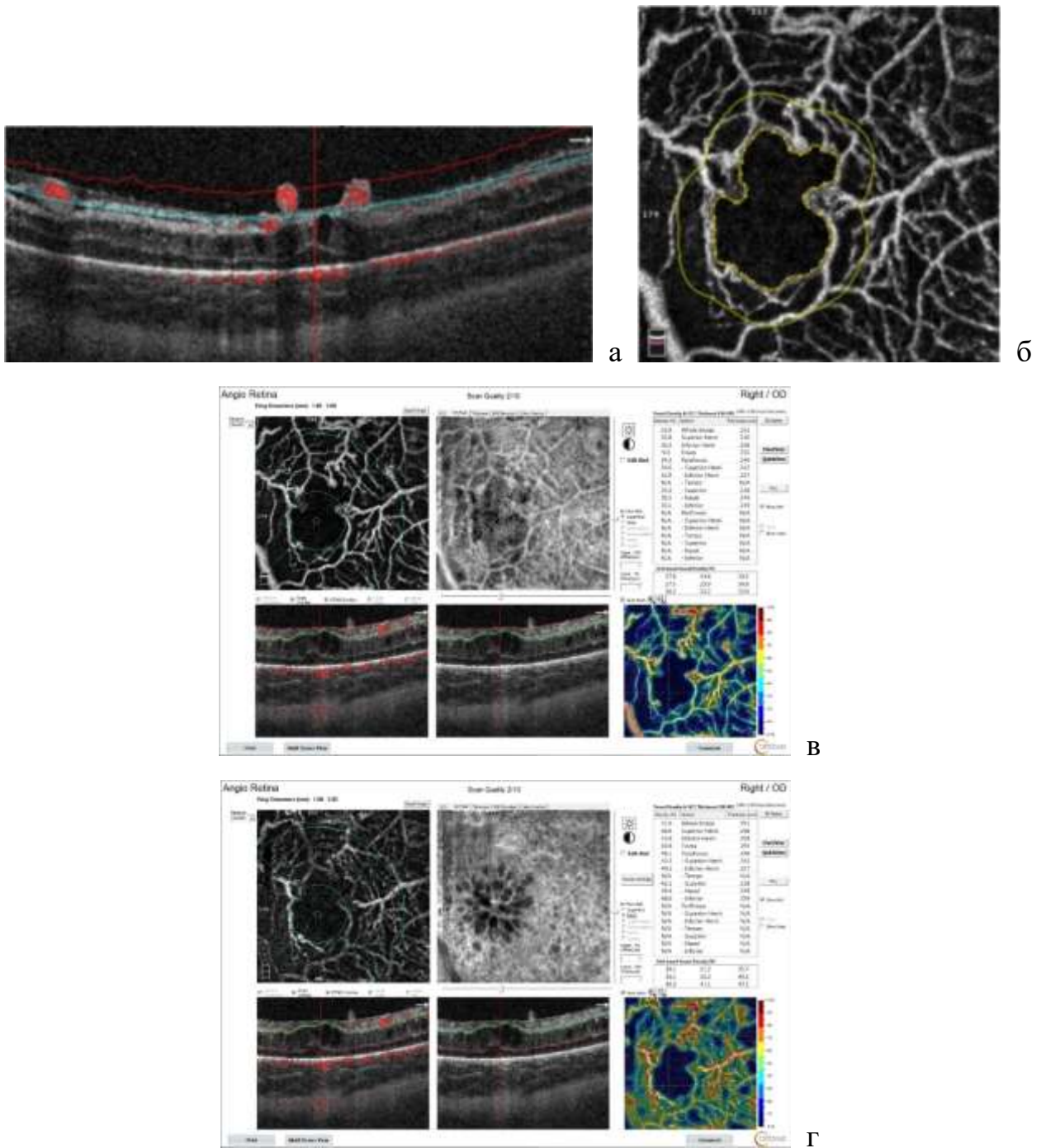
При сроке гестации 29-32 недели (9 детей, 2 из них имели тяжелое соматическое состояние, 7 – средней степени тяжести), по данным ОКТ, область фовеа сформирована, но имеет сглаженный профиль, толщина сетчатки в фовеа составляет  $221 \pm 4,93$  мкм. В пределах перифовеальной области отмечалось неравномерное усиление рефлективности слоев сетчатки, преимущественно внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного, а также кистозные полости различного размера и формы на уровне внутреннего ядерного слоя. Линия, определяющая зону сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, не дифференцировалась. Выявлялись зоны локального уплотнения ВПМ. Во 2 зоне глазного дна визуализировался вал с участками плоскостной эпиретинальной неоваскуляризации перед ним и на его вершине. У 2-х детей (22%) на фоне кистозного макулярного отека визуализировалась субфовеальная отслойка нейросенсорной сетчатки и множественные участки эпиретинальной пролиферации в виде гиперрефлективных конгломератов грибовидной формы в пределах заднего полюса глаза высотой до 30 мкм с узким основанием (до 20 мкм) (Рисунок 5.5 а).

По данным ОКТ-А (выполнена 5 детям), ФАЗ расширена (площадь её составила  $0,403 \pm 0,121$  мм, периметр –  $2,692 \pm 0,37$  мм). Средние значения плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа составили  $28,2 \pm 6,47$



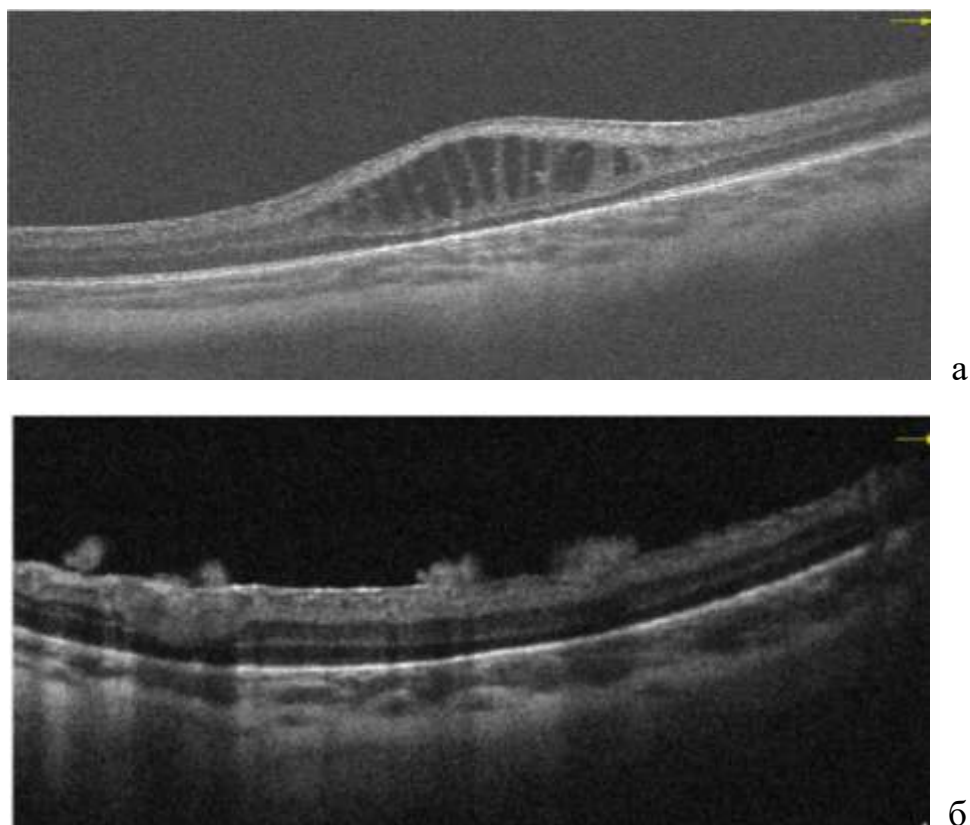
и в парафовеа –  $42,0 \pm 0,78$ . Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа составила  $24,2 \pm 1,81$  и  $36,9 \pm 1,79$  соответственно. Параметры плотности достоверного различия в сравнении с контролем не имели ( $p > 0,05$ ). Множественные зоны эпиретинальной неоваскуляризации по краю ФАЗ выявлялись на глазах с субфовеальной отслойкой нейрорепителера (Рисунок 5.5 б-г).

У детей со сроком гестации 25-28 недель (14 детей, 5 из них имели тяжелое соматическое состояние, 9 – средней степени тяжести в неонатальном периоде) при проведении ОКТ определялись участки неравномерного уплотнения ВПМ и неравномерного увеличения рефлексивности слоев сетчатки, а также участки дистрофии РПЭ и наружных сегментов фоторецепторов. В области фовеа определялся кистозный отек сетчатки, толщина ее достигала  $347 \pm 12,67$  мкм ( $p = 0,008$ ). На поверхности сетчатки в пределах от парафовеа с распространением на периферию до вала ЭРП определялись множественные проминирующие в полость стекловидного тела гиперрефлексивные эпиретинальные неоваскулярные комплексы (Рисунок 5.6).



а – ОКТ: кистозный макулярный отек, субфовеальная отслойка нейросенсорной сетчатки, множественные участки эпиретинальной пролиферации в виде гиперрефлективных конгломератов грибовидной формы; б – ОКТ-А ФАЗ: площадь ФАЗ – 0,509 мм<sup>2</sup>, периметр – 2,956 мм; в – ОКТ-А поверхностного сосудистого сплетения; г – ОКТ-А глубокого сосудистого сплетения

Рисунок 5.5 – ОКТ в ангиорежиме на 3 стадии активной РН с неблагоприятным типом течения (срок гестации 29-32 недели)



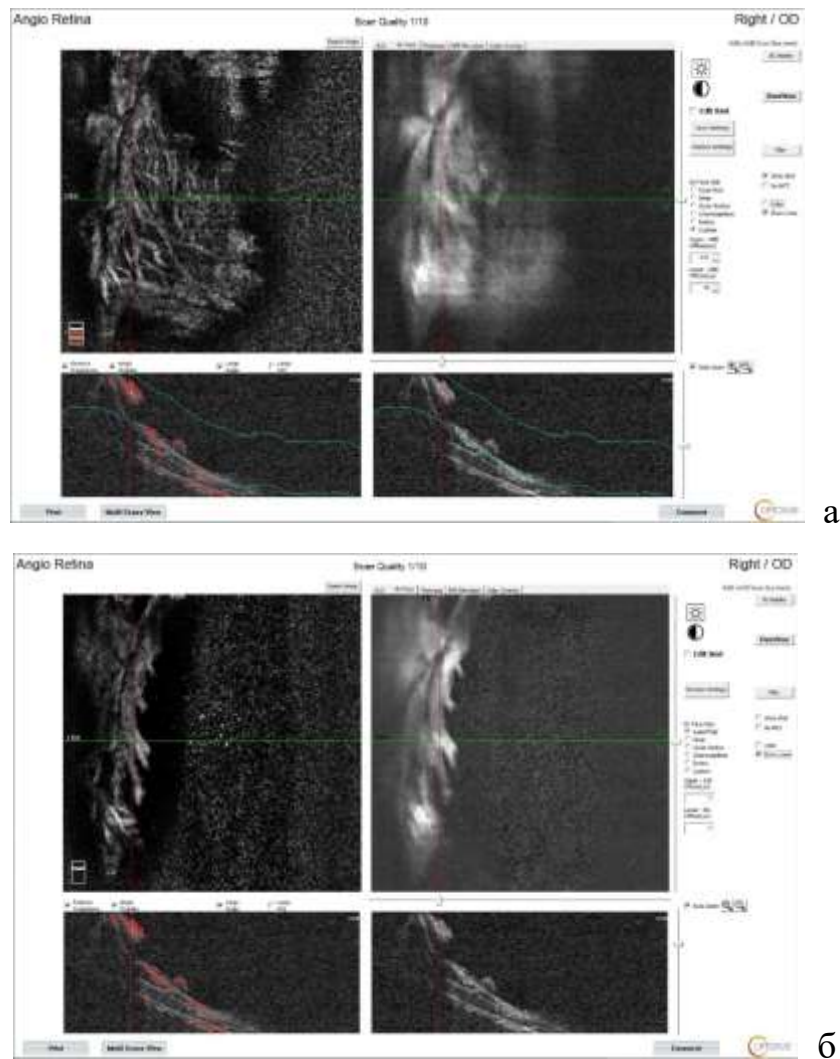
а – кистозный отек сетчатки в области фовеа; б – гиперрефлективные эпиретинальные неоваскулярные комплексы, участки неравномерного уплотнения ВПМ и неравномерного увеличения рефлективности слоев сетчатки

Рисунок 5.6 – ОКТ на 3 стадии активной РН с неблагоприятным типом течения (срок гестации 25-28 недель)

ОКТ-А (выполнена на 5 глазах) выявляла резкое уменьшение размеров ФАЗ: площади – до  $0,054 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>, периметра – до  $0,93 \pm 0,05$  мм (показатели были достоверно меньшими по сравнению с группой более зрелых детей и детей с благоприятным течением 3 стадии ( $p < 0,001$ )). Средние значения плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа составили  $38,8 \pm 0,65$  и в парафовеа –  $45,9 \pm 0,44$  (достоверной разницы с контролем не выявлено,  $p > 0,05$ ). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа была большей, чем в поверхностном и составила  $45,1 \pm 1,05$  и

48,4±0,5 соответственно. Достоверным было превышение над контрольными значениями сосудистой плотности в фовеа ( $p=0,026$ ).

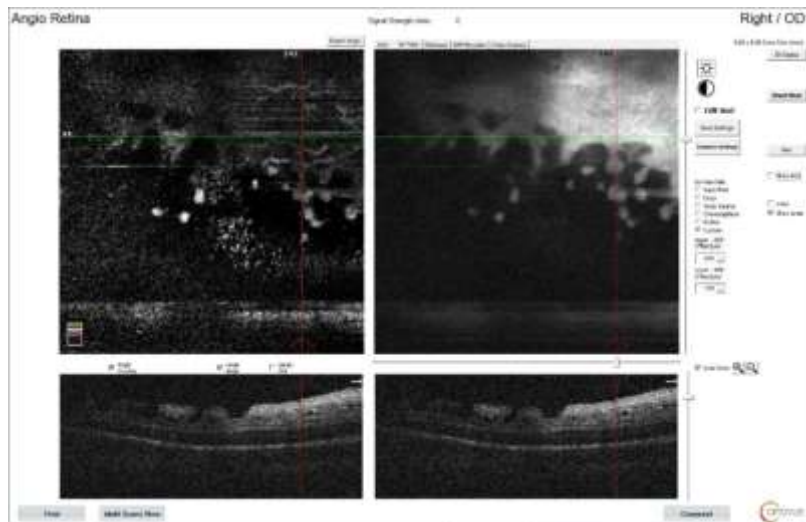
Эпиретинальные неоваскулярные комплексы по результатам ОКТ в ангиорежиме визуализировались в виде локальных «грибовидных» разрастаний на поверхности вала и перед ним в виде хаотичной сети сосудов с активной гемоциркуляцией (Рисунок 5.7).



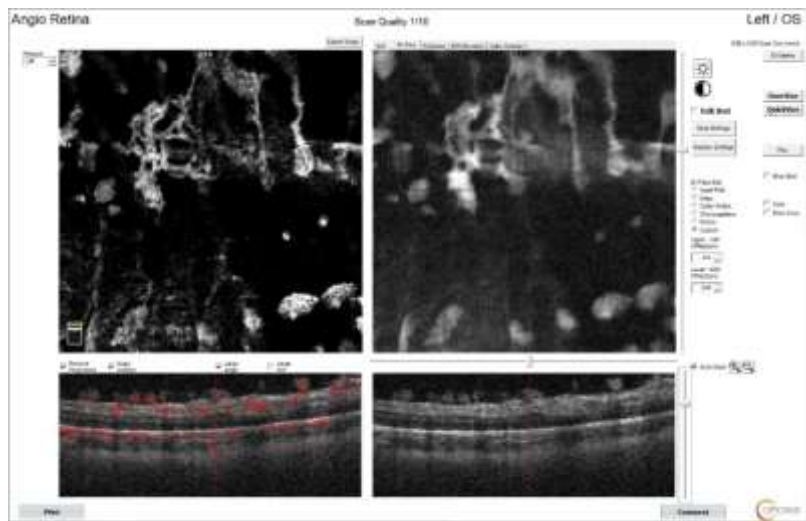
а, б – множественные зоны эпиретинальной и ретиновитреальной пролиферации в виде гиперрефлективных преретинальных мембран и локальных «грибовидных» разрастаний на поверхности вала

Рисунок 5.7 – ОКТ-А на 3 стадии активной РН с неблагоприятным типом течения

Гиперрефлективные эпиретинальные неоваскулярные комплексы вблизи вала и сам вал в режиме En face имели вид «кружевной оборки», ангиорежим выявлял в них активную гемоциркуляцию различной интенсивности (Рисунок 5.8).



а



б

а, б – гиперрефлективные эпиретинальные неоваскулярные комплексы вблизи вала и на вале в виде «кружевной оборки», с активной гемоциркуляцией различной интенсивности

Рисунок 5.8 – ОКТ-А в режиме En face на 3 стадии активной РН с неблагоприятным типом течения

Полученные результаты свидетельствуют о грубом изменении структурного состояния сетчатки и ее микроциркуляторного русла у детей с неблагоприятным типом течения 3 стадии РН. Патологические ОКТ-признаки (увеличение толщины сетчатки в фовеа за счет ее кистозного отека, уплотнение ВПМ и увеличение рефлексивности слоев сетчатки, множественные участки эпиретинальной пролиферации в виде гиперрефлексивных конгломератов в пределах заднего полюса глаза, вокруг ФАЗ, в области вала) были более выраженными у крайне незрелых детей. Изменения микрососудистой структуры в фовеа проявлялись значимым различиями в зависимости от степени зрелости детей и характеризовались уменьшением размеров ФАЗ (площади и периметра) и увеличением плотности глубокого капиллярного сплетения в группе глубоконедоношенных детей. Характерным для неблагоприятного течения 3 стадии РН явилось точное выявление в ангиорежиме эпиретинальных неоваскулярных комплексов с активной гемоциркуляцией в них.

#### **5.4. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с задней агрессивной РН**

Исследовались результаты ОКТ в ангиорежиме при задней агрессивной РН как у детей с ранними клиническими проявлениями, так и с выраженными.

Задняя агрессивная РН является особой формой, имеющей наиболее тяжелый и быстро прогрессирующий характер течения, многообразие клинических проявлений которой требует их детальной оценки.

Обширные флюоресцентно-ангиографические исследования, проведенные с целью анализа изменений в состоянии сосудистой системы сетчатки при РН, выявили наиболее грубый характер ее поражения именно при задней агрессивной РН. Исходя из этого, оценка микроциркуляторного

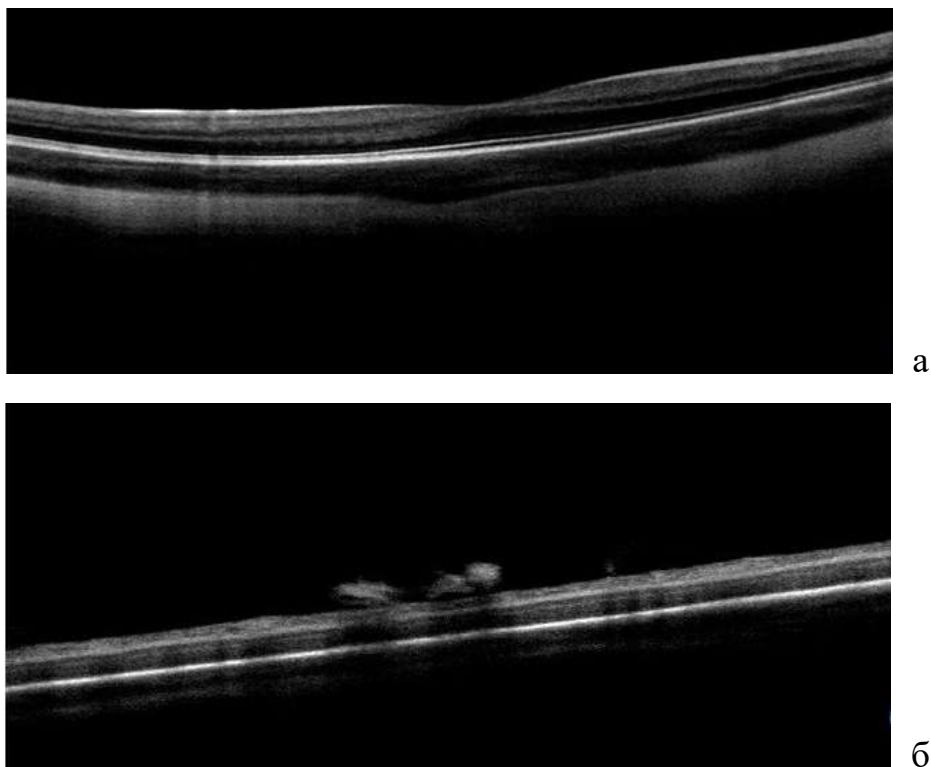
отдела сосудистого русла представляется особенно актуальной для получения полной картины патологических изменений.

#### **5.4.1. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с ранними клиническими проявлениями ЗА РН**

На стадии ранних клинических проявлений ЗА РН (15 глаз), по данным ОКТ, дифференцировка сетчатки на слои нарушена не была, однако, выявлялись признаки незрелости сетчатки: персистенция внутренних слоев в фовеа, снижение толщины наружного ядерного слоя. Фовеальный профиль был сглажен, толщина сетчатки в фовеа достигала  $241 \pm 13,09$  мкм. Определялись участки неравномерного уплотнения ВПМ и неравномерного увеличения рефлективности внутренних слоев сетчатки за счет ишемического отека. В пределах перифовеальной области отмечались множественные локальные гиперрефлективные участки во внутренних слоях сетчатки, экранирующие подлежащие слои, некоторые из них проминировали над поверхностью сетчатки. В 11 глазах (73%) в васкуляризированной зоне сетчатки ближе к границе с аваскулярной сетчаткой были выявлены участки эпиретинальной пролиферации в виде грибовидных образований низкой рефлективности высотой от 30 до 45 мкм с узким основанием (от 26 до 50 мкм) (Рисунок 5.9).

В режиме ОКТ-А (4 глаза) выявлялось отсутствие аваскулярной зоны в пределах фовеа с прорастанием в нее сосудов, формирующих шунты и зоны интратетинальной неоваскуляризации в виде «клубков». Во всех сегментах в пределах перифовеа в поверхностном сосудистом сплетении визуализировались участки в виде хаотичной сети анастомозирующих капилляров (интратетинальные неоваскулярные комплексы) и множественные артериоло-венулярные шунты. Обращало на себя внимание,

что в пределах фовеа и перифовеа участков эпиретинальной неоваскуляризации выявлено не было.



а – незрелая макулярная область, увеличение рефлексивности внутренних слоев сетчатки за счет ишемического отека; б – участки локальной эпиретинальной пролиферации в виде грибовидных конгломератов с узким основанием

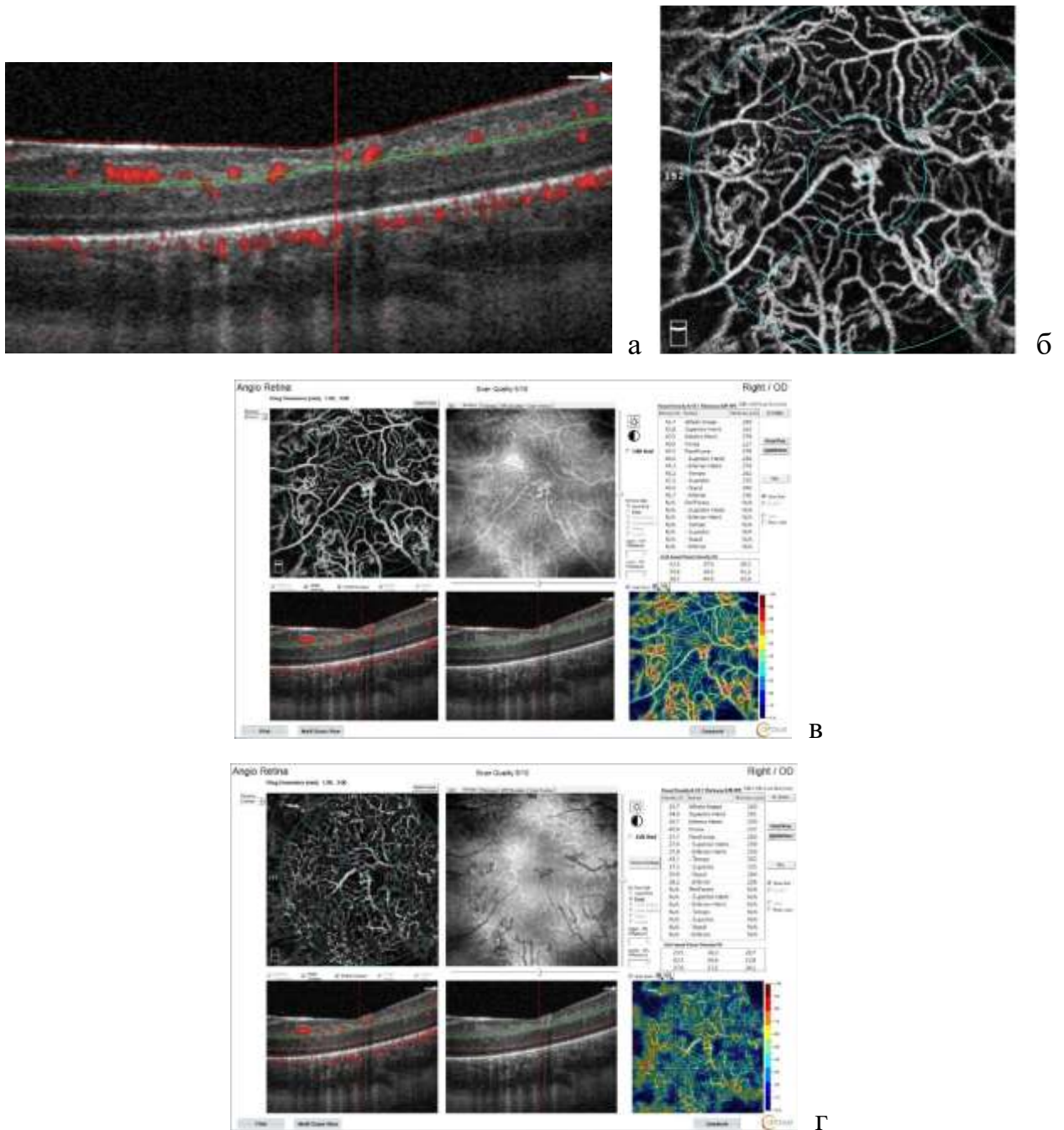
Рисунок 5.9 – ОКТ на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН

Отмечалось расширение капилляров поверхностного и глубокого сплетений сетчатки. Данный симптом, по мнению акад. Чернух, является характерным для состояния венозного застоя и повышении венозного давления [91]. В наших предыдущих исследованиях по цифровой морфометрии магистральных сосудов сетчатки расширение вен, как симптом венозного застоя, также был отмечен как характерный для ЗА РН признак [74].



Средние значения плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа составили  $40,7 \pm 0,31$  и в парафовеа –  $44,4 \pm 1,42$  ( $p > 0,05$ ). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа была большей, чем в поверхностном ( $42,0 \pm 1,5$  и  $47,5 \pm 1,65$  соответственно) и достоверно превышала контрольные значения ( $p = 0,021$  и  $0,019$ ) (Рисунок 5.10).

Таким образом, выявлены характерные патологические особенности микроциркуляторного русла на стадии ранних клинических проявлений ЗАРН, заключающиеся в отсутствии аваскулярной зоны в фовеа, расширении сосудов поверхностного и глубокого сплетений сетчатки, появлении интратинальной неоваскуляризации в перифовеа и множественных артериоло-веноулярных шунтов.



а – ОКТ: локальные гиперрефлективные участки, экранирующие подлежащие слои сетчатки; б – ОКТ-А:отсутствие ФАЗ с прорастанием в нее сосудов, формирующих множественные артериоло-веноулярные шунты и зоны интратретиальной неоваскуляризации в виде «клубков»; в – ОКТ-А поверхностного сосудистого сплетения; г – ОКТ-А глубокого сосудистого сплетения.

Расширение сосудов поверхностного и глубокого сплетения сетчатки

Рисунок 5.10 – ОКТ в ангиорежиме на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН

#### 5.4.2. Результаты ОКТ в ангиорежиме у детей с выраженными клиническими проявлениями ЗА РН

У 25 детей (25 глаз) с более выраженными клиническими проявлениями ЗА РН (стадия манифестации и развитая стадия) при проведении спектральной ОКТ определялись изменения, специфичные для незрелой сетчатки, аналогичные выявленным на глазах с ранними клиническими проявлениями ЗА РН. Во всех случаях выявлялся кистозный отек макулы, сопровождающийся увеличением толщины сетчатки в фовеа до  $282 \pm 13,44$  мкм. Характерным было расширение ретинальных сосудов сетчатки, их полнокровие и **выстояние над поверхностью сетчатки до 40 мкм** (Рисунок 5.11).

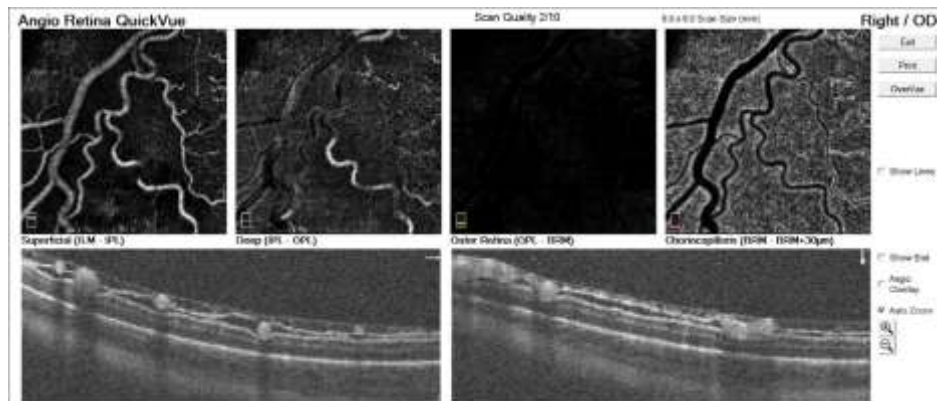
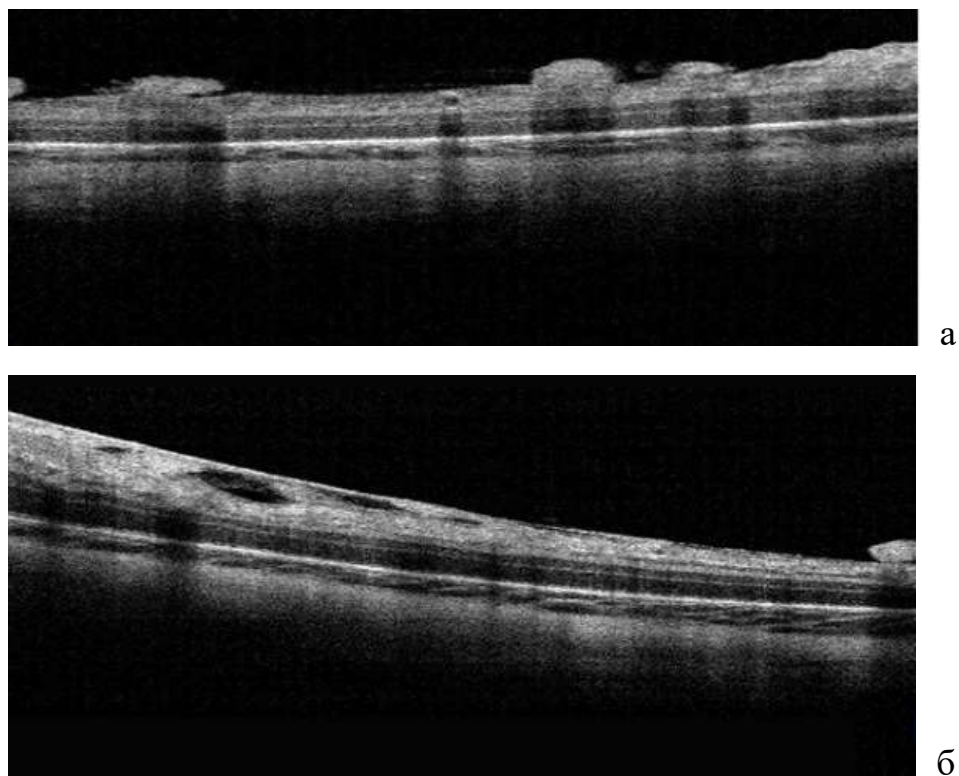


Рисунок 5.11 – ОКТ-А при выраженных клинических проявлениях задней агрессивной РН: расширение ретинальных сосудов сетчатки, их полнокровие и выстояние над поверхностью сетчатки

Обращало на себя внимание выявление множественных зон эпиретинальной пролиферации по всей площади васкуляризированной сетчатки в виде «грибовидных» и «хлопьевидных» конгломератов высотой от 50 до 130 мкм и площадью от 20 до 50 мкм. Во всех случаях участки

эпиретинальной неоваскуляризации «приподнимали» гиалоидную мембрану стекловидного тела, которая имела зоны неравномерного уплотнения (Рисунок 5.12). Данный факт свидетельствует о том, что уже на ранних стадиях заболевания стекловидное тело вовлечено в патологический процесс.

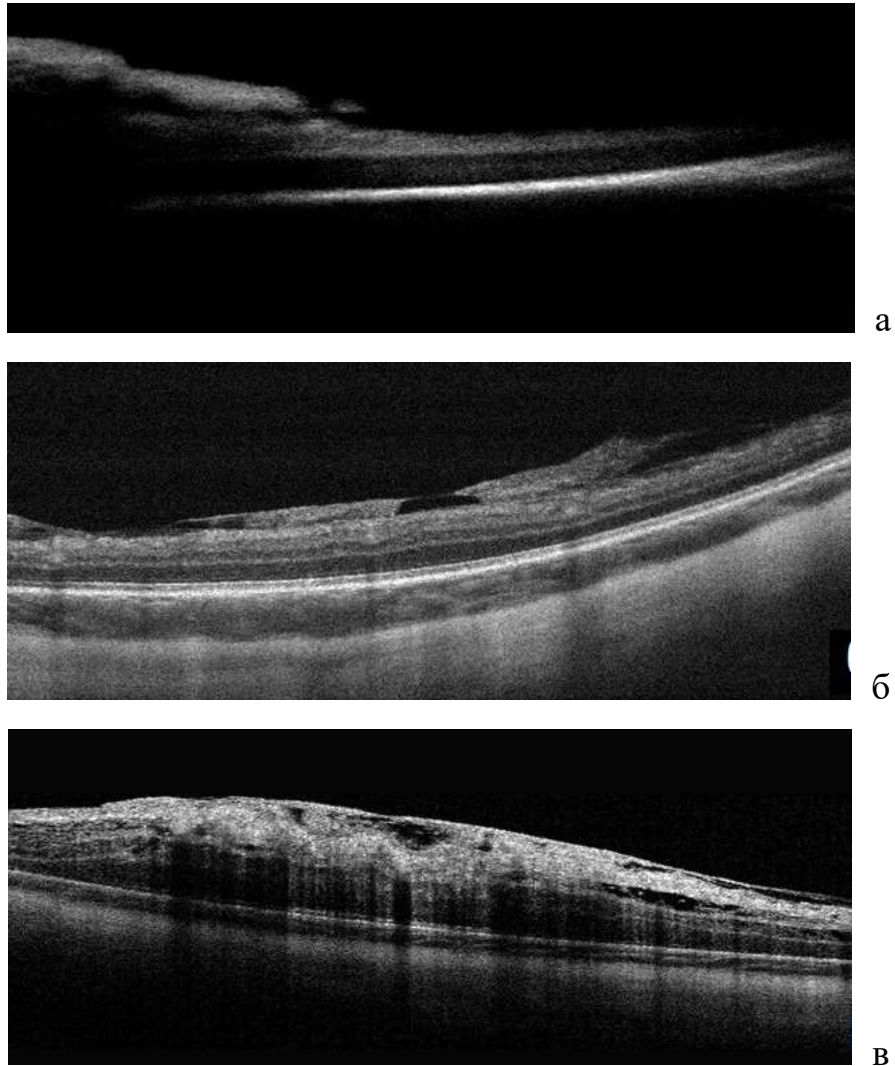


а – участки эпиретинальной пролиферации в виде оптически неоднородных грибовидных образований на поверхности сетчатки с широким и узким основанием; б – зоны эпиретинальной пролиферации в виде образований неоднородной оптической плотности на поверхности сетчатки, приподнимающих ЗГМ с участками неравномерного уплотнения

Рисунок 5.12 – ОКТ на стадии манифестации задней агрессивной РН

На границе с аваскулярной зоной сетчатки определялись эпиретинальные неоваскулярные комплексы, имеющие тенденцию к слиянию и образованию массивных плоскостных пролифератов (с шириной основания до 1300 мкм), приподнимающих ЗГМ, которая была не только неравномерно уплотнена, но также имела участки расслоения. У всех детей циркулярно

определялся вал экстраретинальной пролиферации в виде локального утолщения сетчатки и «гребня» пролиферативной ткани высотой до 290 мкм (Рисунок 5.13).



а – зона плоскостной эпиретинальной пролиферации в виде оптически плотной мембраны перед валом ЭРП; б – сливные зоны эпиретинальной пролиферации в виде плоскостных гиперрефлективных мембран на поверхности сетчатки, приподнимающих ЗГМ с участками ее неравномерного уплотнения; в – сливная эпиретинальная пролиферация в виде мембран на поверхности сетчатки, имеющих неоднородную оптическую плотность и приподнимающих неравномерно уплотненную ЗГМ с участками расслоения, зоны тракционного ретиношизиса

Рисунок 5.13 – ОКТ на развитой стадии задней агрессивной РН

На 8-ми глазах (32%) было выявлено прорастание неоваскулярных комплексов по ЗГМ в полость СТ. ЗГМ во всех случаях была утолщена до 20-55 мкм и имела высокую оптическую плотность. В области образования ретиновитреальной пролиферации формировались участки локальной тракции сетчатки с зонами тракционного ретиношизиса (Рисунок 5.14).

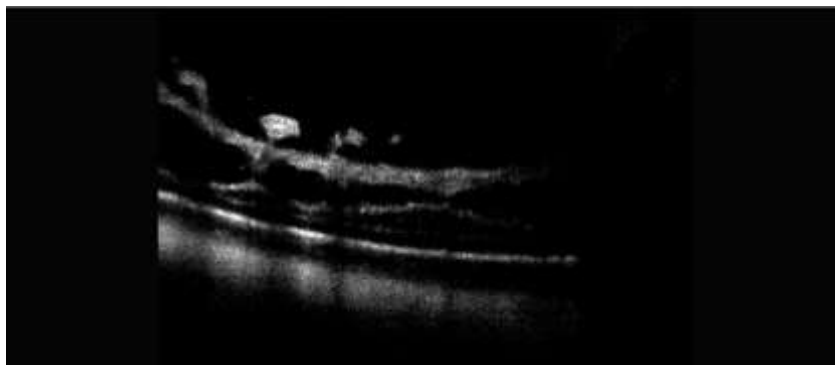
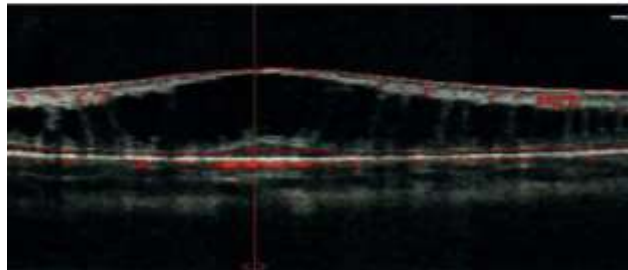


Рисунок 5.14 – ОКТ грубых структурных нарушений сетчатки и витреоретинального интерфейса при задней агрессивной РН: ретиновитреальная пролиферация с разрастанием неоваскулярных комплексов по утолщенной и оптически плотной ЗГМ, участки тракционного ретиношизиса

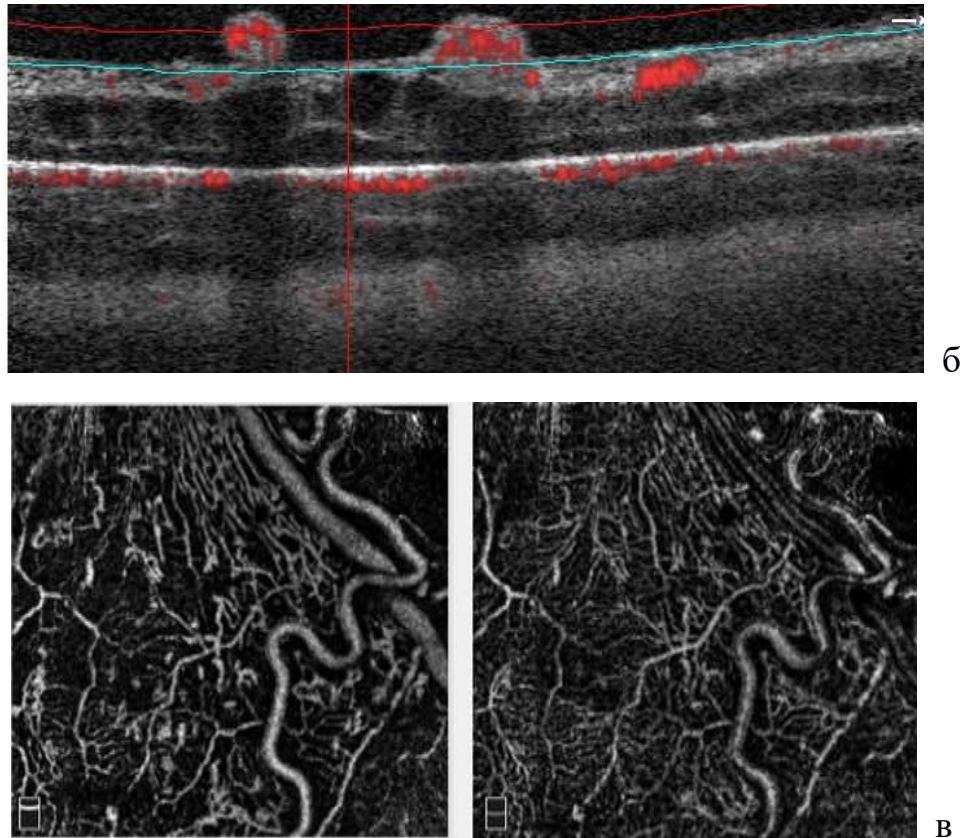
В режиме ОКТ-А (выполнена на 3-х глазах) определялась грубое нарушение архитектоники микроциркуляторного русла: расширение сосудов поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, хаотичная их направленность, появление множественных шунтов. В перифовеа выявлялись участки с резко сниженной плотностью капилляров. Выявлялось отсутствие ФАЗ с прорастанием в нее шунтирующих сосудов (Рисунок 5.15 а). Средние значения плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа составили  $37,7 \pm 0,2$  и в парафовеа  $45,4 \pm 1,2$  ( $p > 0,05$ ). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа была большей, чем в

поверхностном и составила  $39,0 \pm 1,5$  и  $49,5 \pm 1,3$  соответственно, достоверно превышала контрольные значения ( $p=0,021$  и  $0,009$ ).

Для оценки степени нарушения микроциркуляции в зонах сосудистых аркад было проведено исследование в ангиорежиме с захватом зоны сканирования размером  $6 \times 6$  мм. Выявлялись расширенные и извитые магистральные сосуды, нарушение архитектоники поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, множественные интра- и эпиретинальные неоваскулярные комплексы (Рисунок 5.15 б, в).



а



а – отсутствие ФАЗ с проращением в нее шунтирующих сосудов, кистозный отек в фовеа;  
 б – множественные интра- и эпиретинальные неоваскулярные комплексы; в – грубое нарушение архитектоники поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, расширенные и извитые сосуды верхне-височной сосудистой аркады

Рисунок 5.15 – ОКТ в ангиорежиме на стадии манифестации задней агрессивной РН

Полученные данные свидетельствуют о крайне тяжелом изменении структурного состояния сетчатки и ее микроциркуляторного русла с развитием распространенной неоваскуляризации, затрагивающей все структуры витреоретинального интерфейса у детей с выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН. ОКТ обеспечило более раннее выявление участков ретиношизиса, свидетельствующих о высоком риске развития отслойки сетчатки.



### **5.5. Особенности ФАЗ у глубоконедоношенных детей с неблагоприятным течением активной РН по данным ОКТ в ангиорежиме**

В предыдущих параграфах настоящей главы представлены количественные характеристики ФАЗ при разных стадиях и типах течения активной РН.

Однако, проанализировав ангиографическое изображение ФАЗ у всех обследованных детей (30 глаз), было выявлено, что только на 6 глазах (16,6%) она имела правильную округлую форму. У 4 детей (13,3%) её форма представляла вытянутый в вертикальном направлении овал. Граница ФАЗ у всех детей представляла собой извилистую линию, нередко крайне причудливой формы. В связи с этим мы посчитали целесообразным определить индекс ациркулярности ФАЗ, который отражает, насколько сильно варьирует периметр ФАЗ относительно площади аналогичной зоны, но идеально округлой формы (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Значения индекса ациркулярности ФАЗ, определяемой по данным ОКТ-А, у пациентов с различными стадиями и типами течения активной РН

Показатель	Недон. без РН	1-2 стадии		3 стадия				ЗА РН	
		бл. (8)		небл.	бл.	небл. (10)		ранн.	разв. маниф.
Н (кол-во глаз)	10	сред. 4	тяж. 4	6	6	30-32 нед. 5	25-29 нед. 5	4	3
Площадь ФАЗ	0,340±0,01	0,382±0,01	0,795±0,02	0,105±0,02	0,427±0,09	0,403±0,121	0,054±0,06	0	0
Периметр ФАЗ	2,235±0,05	2,395±0,05	3,907±0,07	1,155±0,12	2,613±0,23	2,692±0,37	0,93±0,05	0	0
Индекс ациркулярности ФАЗ	0,924	0,914	0,808	0,994	0,886	0,835	0,885	0	0

Снижение этого индекса говорит о нарушении правильного порядка формирования капиллярного русла у недоношенных детей и влиянии тяжелой ишемии всего сосудистого русла сетчатки, возникающей при РН, особенно у детей с тяжелым соматическим состоянием (причем и на 3, и на 2, и даже на 1 стадии заболевания), на функциональную активность капилляров и возникновение капиллярной неперфузии в некоторых сосудах.

В случаях расширения ФАЗ (у детей с тяжелым соматическим состоянием при благоприятном типе течения 1-2 стадий: площадь –  $0,795 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, периметр –  $3,907 \pm 0,07$  мм, при благоприятном типе течения 3 стадии: площадь –  $0,427 \pm 0,09$  мм<sup>2</sup>, периметр –  $2,613 \pm 0,23$  мм) снижение плотности капиллярной сети поверхностного и глубокого сплетений сопровождалось запустеванием перифовеолярных капиллярных аркад (Рисунок 5.16).

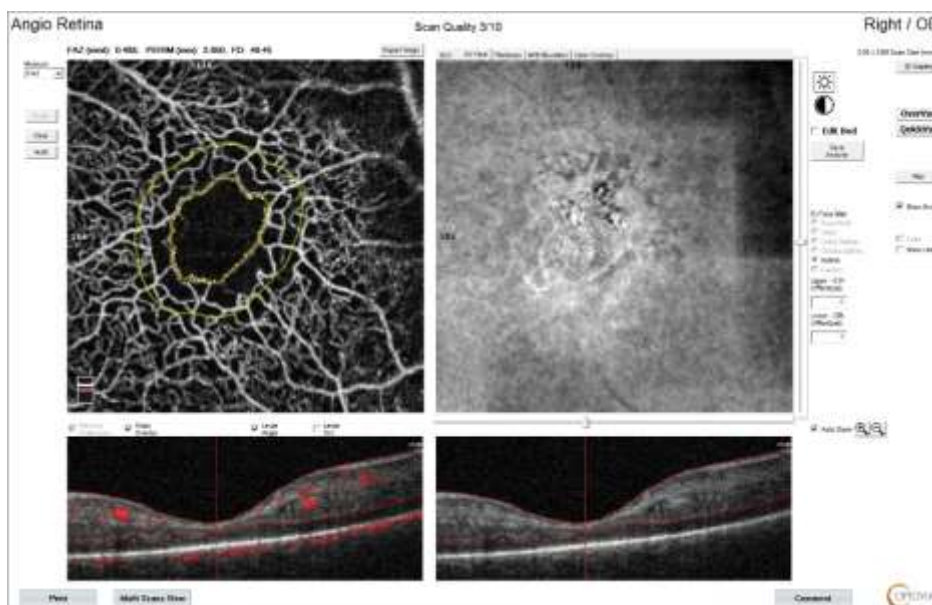


Рисунок 5.16 – ОКТ в ангиорежиме на 3 стадии активной РН с благоприятным типом течения при тяжелом соматическом состоянии: расширение ФАЗ: площадь –  $0,488$  мм<sup>2</sup>, периметр –  $2,850$  мм

Особое состояние капиллярного русла в фовеальной зоне наблюдалось у крайне незрелых детей (25-26 недели гестации). Характер течения РН в этой группе рассматривался как крайне неблагоприятный.

Так, при неблагоприятном течении 2 стадии отмечается прорастание сосудов через ФАЗ при сохраненной фовеальной депрессии, увеличение толщины сетчатки в фовеа и незначительные кистозные изменения (Рисунок 5.17).

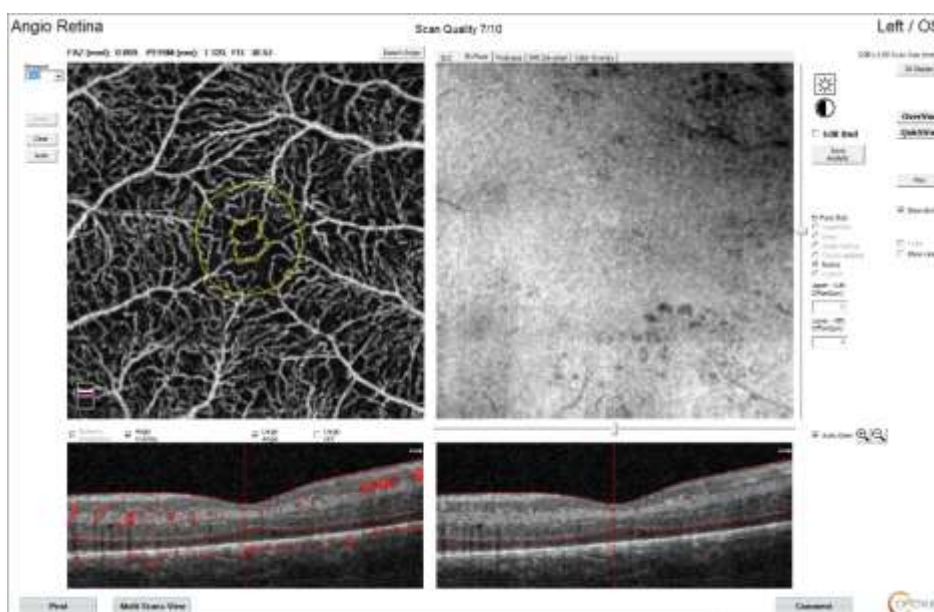


Рисунок 5.17 – ОКТ в ангиорежиме на 2 стадии активной РН с неблагоприятным типом течения: прорастание сосудов через ФАЗ при сохраненной фовеальной депрессии, площадь ФАЗ –  $0,069 \text{ мм}^2$ , периметр –  $1,120 \text{ мм}$

При неблагоприятном типе течения 3 стадии обнаруживаются аномальные шунтирующие сосуды, проходящие через ФАЗ, при выраженном кистозном отеке сетчатки (Рисунок 5.18).

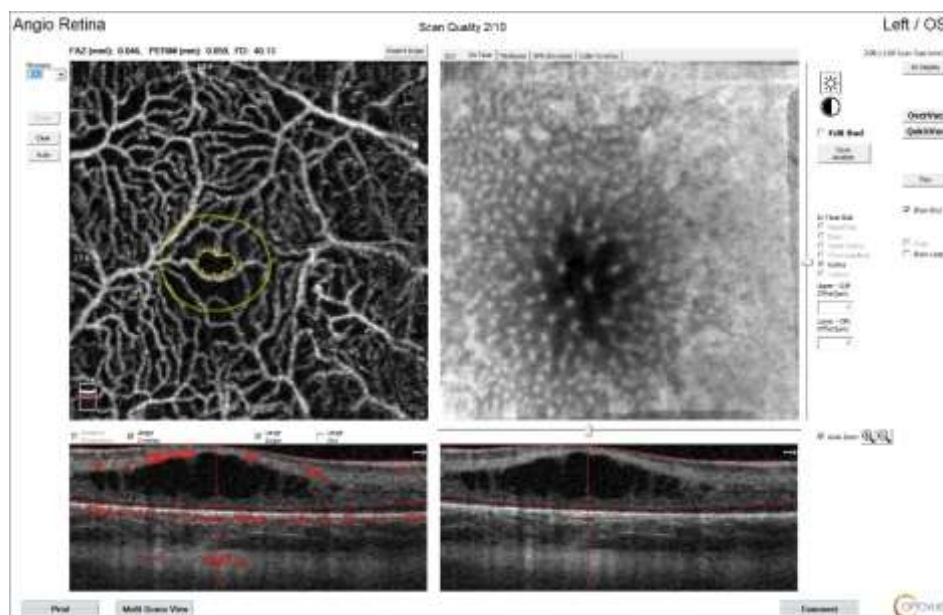


Рисунок 5.18 – ОКТ в ангиорежиме на 3 стадии активной РН с неблагоприятным типом течения: аномальные шунтирующие сосуды, проходящие через ФАЗ, выраженный кистозный отек сетчатки

При задней агрессивной РН регистрировалось отсутствие аваскулярной зоны с проращением в нее сосудов, формирующих шунты и зоны интратетинальной неоваскуляризации в виде «клубков» (Рисунок 5.19).

Во всех сегментах в пределах перифовеа в поверхностном сосудистом сплетении визуализировались участки в виде хаотичной сети анастомозирующих капилляров (интратетинальные неоваскулярные комплексы) и множественные артериоло-венулярные шунты.

Выявленные изменения говорят о неблагоприятном течении РН, однако, достоверно доказать это не представилось возможным, поскольку в группе обследованных детей с благоприятным типом течения заболевания не было детей с такими малыми сроками гестации. Не исключено, что сама крайняя незрелость детей вызывает такие изменения, что требует специальных, целенаправленных исследований.

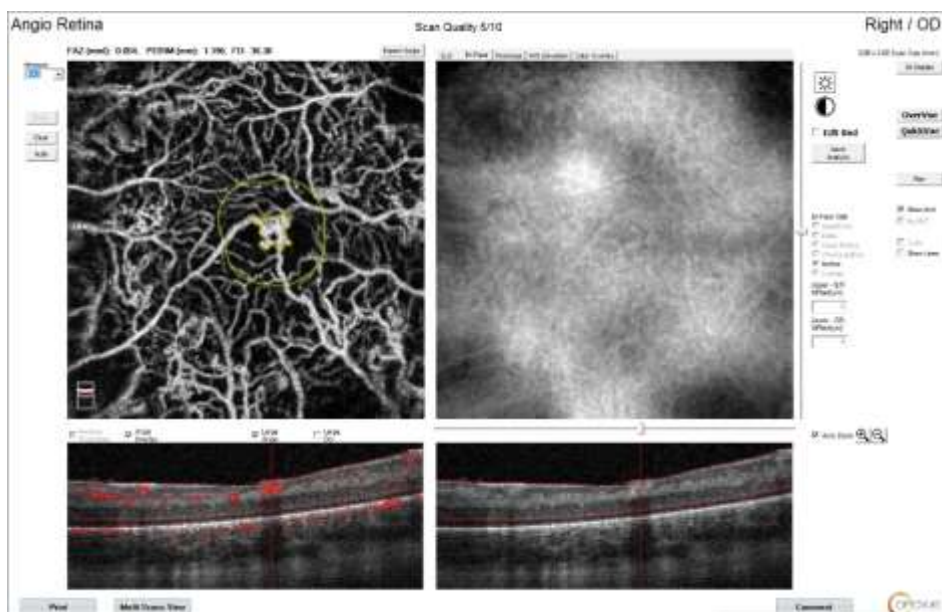


Рисунок 5.19 – ОКТ в ангиорежиме при задней агрессивной РН: отсутствие аваскулярной зоны с прорастанием в нее сосудов, формирующих шунты и зоны интратинальной неоваскуляризации в виде «клубков»

### **5.6. Результаты статистического анализа количественных характеристик ОКТ в ангиорежиме у детей с активной РН**

Для статистического анализа были взяты количественные характеристики ОКТ-А всех 47 детей, которым удалось качественно выполнить данное исследование с получением полноценных изображений.

Анализировались следующие показатели ОКТ-А: площадь и периметр ФАЗ, плотность сосудов поверхностного и глубоко сплетения в фовеа и парафовеа. Из параметров ОКТ в анализ вошли показатели толщины сетчатки в фовеа. Средние значения анализируемых данных приведены в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Средние значения ( $M \pm m$ ) количественных характеристик ОКТ в ангиорежиме у детей с различными стадиями и типами течения активной РН и недоношенных без РН

Показатель	Недон. без РН	1-2 стадии			3 стадия			ЗА РН		
		бл. 29-32 нед. (8)	тяж.	небл.	бл.	небл. (10)		ранн.	разв. маниф.	
N (кол-во глаз)	10	сред. 4	тяж. 4	6	6	29-32 нед. 5	25-28 нед. 5	4	3	
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	180±6,14	173±3,06	152±2,71 <sup>1</sup>	268±7,97 <sup>1</sup>	171±4,15	221±4,93	347±12,67 <sup>1</sup>	241±13,09	282±33,44	
Площадь ФАЗ, мм <sup>2</sup>	0,340±0,01	0,382±0,01	0,795±0,02 <sup>1,3</sup>	0,105±0,02 <sup>1,2</sup>	0,427±0,09	0,403±0,121	0,054±0,06 <sup>2,4</sup>	0	0	
Периметр ФАЗ, мм	2,235±0,05	2,395±0,05	3,907±0,07 <sup>1,3</sup>	1,155±0,12 <sup>1,2</sup>	2,613±0,23	2,692±0,37	0,93±0,05 <sup>2,4</sup>	0	0	
Плотность сосудов поверхностного сплетения, %	фовеа	35,7±1,54	24,7±0,47 <sup>1</sup>	7,2±0,59 <sup>1,3</sup>	33,2±0,89	27,9±3,28	28,2±6,47	38,8±0,65	40,7±0,31	37,7±0,2
	парафовеа	40,1±3,4	40,4±0,4	36,5±1,93	36,98±0,42	42,3±1,39	42,0±0,78	45,9±0,44	44,4±1,42	45,4±1,2
Плотность сосудов глубокого сплетения, %	фовеа	32,7±0,67	33,7±0,5	6,6±0,8 <sup>1,3</sup>	30,2±1,81	29,2±2,81	24,2±1,81	45,1±1,05 <sup>1</sup>	42,0±1,5 <sup>1</sup>	39,0±1,5 <sup>1</sup>
	парафовеа	38,6±1,3	40,0±1,3	38,8±1,58	32,9±1,69	42,6±0,92	36,9±1,79	48,4±0,5	47,5±1,65 <sup>1</sup>	49,5±1,3 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> – достоверные различия с контрольной группой (недоношенные без РН) ( $p < 0,05$ )

<sup>2</sup> – достоверные различия между благоприятным и неблагоприятным типом течения РН ( $p < 0,05$ )

<sup>3</sup> – достоверные различия по тяжести соматического состояния ( $p < 0,05$ )

<sup>4</sup> – достоверные различия по степени незрелости (гестационный срок при рождении) ( $p < 0,05$ )

Для определения наличия или отсутствия различий в значениях показателей ОКТ в ангиорежиме между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1, 2, 3 стадий РН, а также неблагоприятным типом 3 стадии и задней агрессивной РН применяли критерий Манна-Уитни (U). Достоверными считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Полученные в результате анализа значения  $p$  представлены в Таблице 5.3.



Таблица 5.3 – Результаты анализа различий в значениях показателей ОКТ в ангиорежиме между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-2, 3 стадий РН, неблагоприятным типом 3 стадии и задней агрессивной РН по критерию Манна-Уитни

	Площадь ФАЗ	Периметр ФАЗ	Толщина сетчатки в fovea	Плотность сосудов поверхностного сплетения		Плотность сосудов глубокого сплетения	
				fovea	parafovea	fovea	parafovea
Стадии 1-2: бл. тип ↔ небл. тип	p=0,001	p=0,728	p=0,001	p=0,001	p=0,477	p=0,077	p=0,013
Стадия 3: бл. тип ↔ небл. тип	p=0,286	p=0,394	p=0,032	p=0,200	p=0,239	p=0,164	p=0,286
Небл. тип стадии 3 ↔ ЗА РН	p=0,006	p=0,006	p=1,000	p=0,017	p=0,583	p=0,201	p=0,044

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

На **1-2 стадиях активной РН** у детей с неблагоприятным типом течения площадь ФАЗ была достоверно меньше, чем с благоприятным течением ( $p=0,001$ ). При этом толщина сетчатки в фовеа у детей с неблагоприятным течением была значимо больше ( $p=0,001$ ).

Достоверные различия были обнаружены между благоприятным и неблагоприятным типами 1-2 стадий РН по плотности сосудов поверхностного сплетения в фовеа: при неблагоприятном типе она была достоверно выше ( $p=0,001$ ) – и по плотности сосудов глубокого сплетения в парафовеа: при неблагоприятном типе она была достоверно ниже ( $p=0,013$ ).

Кроме того, при благоприятном течении 1-2 стадий заболевания параметры ОКТ-А, за исключением плотности сосудов поверхностного и глубокого сплетения в парафовеа, достоверно различались в зависимости от тяжести соматического состояния недоношенных детей. Так, у детей с тяжелым состоянием площадь и периметр ФАЗ были достоверно больше ( $p=0,020$ ), чем у детей с состоянием средней степени тяжести. Напротив, плотность сосудов поверхностного и глубокого сплетения в фовеа у недоношенных с тяжелым соматическим состоянием была значимо меньше ( $p=0,001$ ), чем у недоношенных с состоянием средней тяжести.

На **3 стадии активной РН** у детей с неблагоприятным типом течения толщина сетчатки в фовеа была достоверно больше, чем у детей с благоприятным типом течения ( $p=0,032$ ). Имеющиеся различия в показателях ОКТ-А между благоприятными и неблагоприятными типами течения 3 стадии были недостоверными.

При этом, при неблагоприятном течении 3 стадии заболевания площадь и периметр ФАЗ достоверно различались у более доношенных (срок гестации 29-32 недели) и менее доношенных детей (срок гестации 25-28 недель). Так, у менее доношенных показатели площади и периметра ФАЗ были значительно меньше, чем у более доношенных ( $p=0,006$  и  $p=0,014$  соответственно). Также

у менее доношенных младенцев значения плотности сосудов поверхностного и глубокого сплетения в фовеа были достоверно больше, чем у более доношенных ( $p=0,017$  и  $p=0,011$  соответственно).

Отличительной особенностью **задней агрессивной РН** было полное отсутствие ФАЗ. Тенденция к исчезновению ФАЗ прослеживалась и при неблагоприятном течении 3 стадии у более незрелых детей: размеры ФАЗ были минимальными (площадь ФАЗ  $0,054 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>), значительно меньше, чем при неблагоприятном течении 1-2 стадий РН ( $0,105 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>). У детей с задней агрессивной РН ( $n=7$ ) регистрировалась достоверно большая плотность сосудов поверхностного сплетения в фовеа по сравнению с неблагоприятным типом течения 3 стадии ( $p=0,017$ ), а также достоверно большая плотность сосудов глубокого сплетения в парафовеа ( $p=0,044$ ).

Кроме того, в группе 37 детей, которым была успешно проведена ОКТ-А, были изучены взаимосвязи между двумя переменными с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты анализа корреляции параметров ОКТ в ангиорежиме и стадии и типа течения активной РН представлены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4. – Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена для параметров ОКТ в ангиорежиме со стадией и типом течения активной РН

Параметр	Корреляция со стадией	Корреляция с типом
Площадь ФАЗ	-0,207	-0,721*
Периметр ФАЗ	-0,195	-0,677*
Толщина сетчатки в фовеа	0,312	0,838*
Плотность сосудов поверхностного сплетения в фовеа	0,542*	0,621*
Плотность сосудов поверхностного сплетения в парафовеа	0,796*	0,111
Плотность сосудов глубокого сплетения в фовеа	0,552*	0,460
Плотность сосудов глубокого сплетения в парафовеа	0,777*	-0,077

\*  $p < 0,05$

Как видно из таблицы 5.4, высокую прямую корреляцию со стадией продемонстрировали параметры ОКТ в ангиорежиме: плотность сосудов поверхностного сплетения в парафовеа ( $r_s=0,796$ ,  $p<0,05$ ), плотность сосудов глубокого сплетения в парафовеа ( $r_s=0,777$ ,  $p<0,05$ ), – заметную прямую корреляцию: плотность сосудов поверхностного сплетения в фовеа ( $r_s=0,542$ ,  $p<0,05$ ), плотность сосудов глубокого сплетения в фовеа ( $r_s=0,552$ ,  $p<0,05$ ). Площадь ФАЗ, периметр ФАЗ, толщина сетчатки в фовеа заметной корреляции со стадией активной РН не имели.

Оценка корреляции параметров ОКТ в ангиорежиме с типом течения активной РН, наоборот, выявила высокую тесноту прямой корреляционной связи толщины сетчатки в фовеа ( $r_s=0,838$ ,  $p<0,05$ ), а также высокую и заметную тесноту обратной корреляционной связи площади и периметра ФАЗ соответственно ( $r_s=-0,721$ ,  $r_s=-0,677$ ,  $p<0,05$ ). Плотность сосудов поверхностного сплетения в фовеа, так же, как и в отношении стадии РН, имела заметную прямую корреляцию с типом течения заболевания ( $r_s=0,621$ ,  $p<0,05$ ).

При анализе зависимостей показателей ОКТ от гестационного срока была выявлена высокая обратная корреляция толщины сетчатки в фовеа и гестационного срока ( $r_s=-0,818$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 5.20).

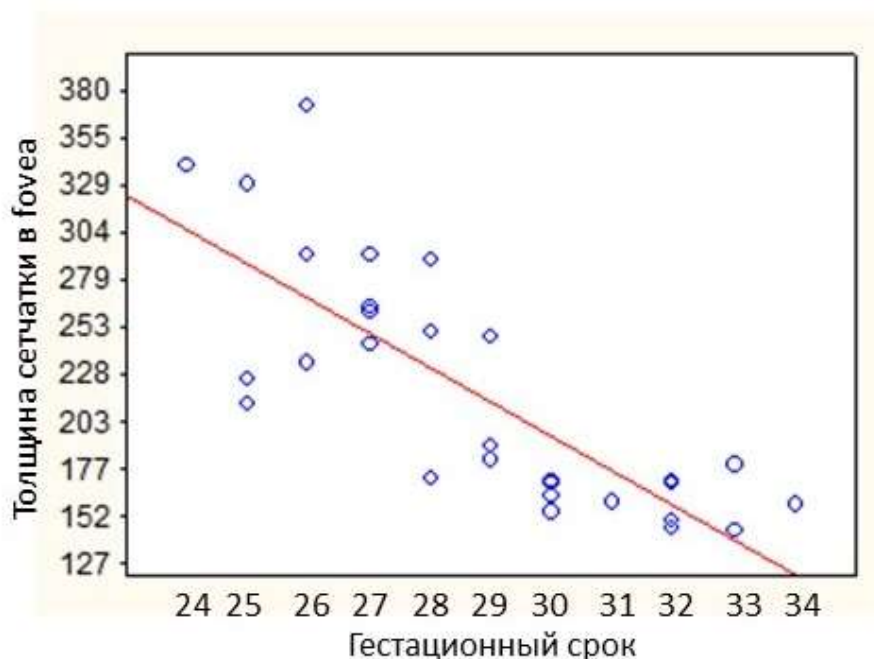


Рисунок 5.20 – График, отражающий корреляцию толщины сетчатки в fovea и гестационного срока

Исследование площади ФАЗ в режиме ОКТ-А также выявило зависимость ее размеров у детей с РН от гестационного срока (т.е. от степени зрелости младенцев): была установлена высокая прямая корреляция площади ФАЗ с гестационным сроком ( $r_s=0,705$ ,  $p<0,05$ ) для всех пациентов, которым выполнялась ОКТ-А (Рисунок 5.21).

У пациентов с неблагоприятным типом течения 1-3 стадий и задней агрессивной РН выявлена заметная прямая корреляция площади и периметра ФАЗ и гестационного срока ( $r_s=0,629$ ,  $r_s=0,651$  соответственно,  $p<0,05$ ) и заметная обратная корреляция толщины сетчатки в fovea и гестационного срока ( $r_s=-0,523$ ,  $p<0,05$ ). Имелась тенденция к обратной корреляции плотности сосудов поверхностного сплетения в fovea и гестационного срока, однако, она расценивалась лишь как умеренная ( $r_s=-0,499$ ,  $p<0,05$ ).

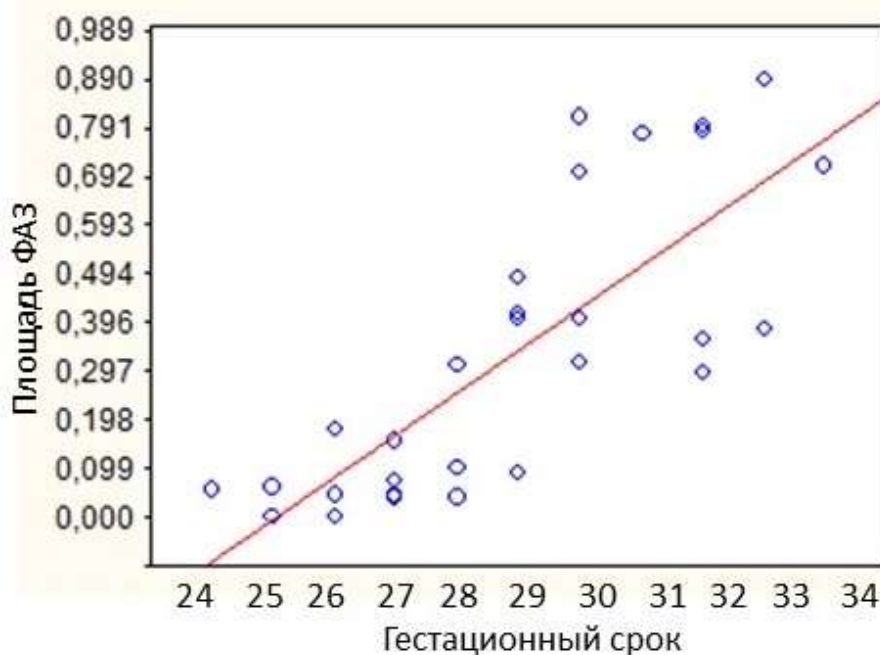


Рисунок 5.21 – График, отражающий корреляцию площади ФАЗ и гестационного срока

Другие параметры ОКТ-А: плотность сосудов глубокого сплетения в fovea, плотность сосудов поверхностного сплетения в parafovea, плотность сосудов глубокого сплетения в parafovea – заметных корреляций с гестационным сроком не показали.

Кроме того, при анализе взаимосвязи между толщиной сетчатки в fovea и площадью ФАЗ выявлена сильная обратная корреляция ( $r_s = -0,874$ ,  $p < 0,05$ ) для пациентов с благоприятным течением 1-3 стадий активной РН ( $n=14$ ) и замедленная обратная корреляция для пациентов с неблагоприятным течением 1-3 стадий и задней агрессивной РН ( $n=23$ ) ( $r_s = -0,546$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить грубую структурную и микрососудистую патологию сетчатки у детей РН, более выраженную у детей с неблагоприятным типом течения заболевания, а среди них – у детей с меньшим гестационным сроком, т.е. более незрелых. У детей

с благоприятным типом течения РН серьезное влияние на состояние микроциркуляторного русла оказывает тяжелое общее состояние ребенка.

### Резюме

Изучение результатов ОКТ в ангиорежиме показало высокую информативность данного исследования в оценке структурно-морфологических изменений сетчатки и ее микроциркуляторного русла при различных формах, стадиях и типах течения активной РН, несмотря на трудоемкость проведения у недоношенных младенцев.

Было показано, что, состояние сетчатки и ретинальных сосудов тесно коррелирует с характеристиками общего соматического состояния ребенка в неонатальном периоде на 1-2 стадиях РН с благоприятным течением. При неблагоприятном типе течения уже на начальных стадиях обнаруживается начальная патологическая неоваскуляризация в пределах фовеа, которая не определяется по данным ФАГ. Характерным является уменьшение размеров ФАЗ по сравнению с благоприятным типом течения, а также недоношенными без РН ( $p < 0,05$ ).

На 3 стадии РН с благоприятным течением регистрировалось снижение плотности капилляров в фовеа в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях, при этом значения плотности капилляров в парафовеа превышали показатели контрольной группы. У пациентов с неблагоприятным типом течения результаты исследования варьировали больше в зависимости от степени зрелости младенцев (гестационного срока при рождении). Патологические ОКТ-признаки (уплотнение ВПМ, увеличение рефлективности слоев сетчатки, увеличение толщины сетчатки в фовеа за счет ее кистозного отека) были более выраженными у крайне незрелых детей (со

сроком гестации 25-28 недель). Отмечалось резкое уменьшение размеров ФАЗ, в ангиорежиме четко определялись неоваскулярные комплексы.

Ранние клинические проявления задней агрессивной РН характеризовались отсутствием аваскулярной зоны в фовеа, расширением сосудов поверхностного и глубокого сплетений сетчатки, наличием интратретинальной неоваскуляризации в перифовеа и множественных артериоло-веноулярных шунтов.

Тяжесть патологического процесса у детей с выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН отражало развитие мощной неоваскуляризации, затрагивающей все структуры витреоретинального интерфейса, а также наличие участков ретиношизиса, свидетельствующих о высоком риске развития отслойки сетчатки.

Изучение взаимосвязи показателей ОКТ в ангиорежиме с типом течения заболевания обнаружило высокую тесноту прямой корреляционной связи толщины сетчатки в фовеа ( $r_s=0,838$ ,  $p<0,05$ ), заметную прямую корреляцию плотности сосудов поверхностного сплетения в фовеа ( $r_s=0,621$ ,  $p<0,05$ ), а также высокую и заметную тесноту обратной корреляционной связи площади и периметра ФАЗ соответственно ( $r_s=-0,721$ ,  $r_s=-0,677$ ,  $p<0,05$ ).



## **ГЛАВА 6. ЦВЕТОВОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ ГЛАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ, СТАДИЯХ И ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

В предыдущих главах представлены результаты оценки сосудистых изменений при РН с помощью ФАГ и ОКТ-А. Учитывая необычайную интенсивность кровоснабжения сетчатки, питание которой осуществляется из ретинального и хориоидального бассейнов, его объективная оценка будет неполной без исследования гемодинамики в различных микрососудах глаза.

Целью данной главы является определение степени выраженности нарушений гемодинамики ретинального и хориоидального бассейнов глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН с использованием метода цветового дуплексного сканирования (ЦДС).

Для этого необходимо:

- определить особенности проведения исследования методом ЦДС у недоношенных детей;
- изучить результаты ЦДС в глазной артерии (ГА);
- изучить результаты ЦДС в центральной артерии сетчатки (ЦАС);
- изучить результаты ЦДС в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА);
- изучить результаты ЦДС в центральной вене сетчатки (ЦВС) и верхней глазничной вене (ВГВ);
- проанализировать изменение соотношения гемодинамических показателей в ЦАС и ЦВС в зависимости от стадии активной РН.

### **6.1. Особенности проведения исследования методом ЦДС у недоношенных детей**

В связи с малым калибром сосудов глаза, особенно у недоношенного ребенка, их оценка практически невозможна с использованием только В-режима. Поэтому анализ гемодинамики проводился с использованием ЦДС, объединяющего три режима: двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование (ЦДК) и импульсная доплерография (ИД).

Учитывая недоношенность, малый вес и малый возраст обследуемых пациентов, в некоторых случаях мы испытывали трудности в четкой визуализации цветных потоков, определяющих кровотоки в исследуемых сосудах, особенно мелкого калибра. Чаще всего это было связано со спорадическими дыхательными движениями и множественными артефактами, вызванными ими, а также маленькими размерами орбиты и глазного яблока. Необходимым условием для корректного измерения скоростных показателей было получение четкого спектра кровотока с участка с прямолинейным ходом сосуда, что обеспечивало возможность адекватной коррекции доплеровского угла. В случаях критического нарушения прямолинейности хода сосудов (это касалось глазной артерии трех недоношенных детей), в дальнейший анализ результаты не включались.

Для получения оптимальных значений кровотока измерение в каждом сосуде производили 3-4 раза. В анализ включали результаты исследования одного глаза ребенка, выбранного случайным образом.

### **6.2. Результаты цветного дуплексного сканирования в глазной артерии**

У всех обследованных детей для **глазной артерии (ГА)** был характерен однонаправленный, к датчику, двухфазный кровоток, регистрирующийся на

протяжении всего сердечного цикла. Цветовые потоки, определяющие кровотоки в ГА, хорошо визуализировались в проекции орбитальной части зрительного нерва (Рисунок 6.1, 6.2).

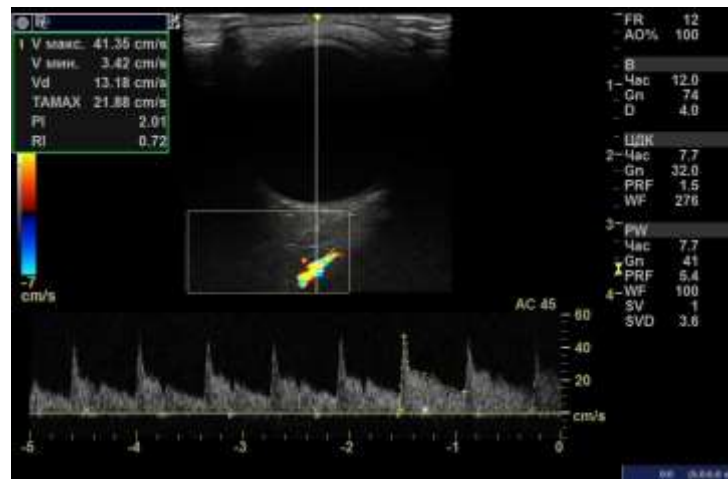


Рисунок 6.1 – СДСЧ и гемодинамические показатели в ГА у недоношенного ребенка без РН

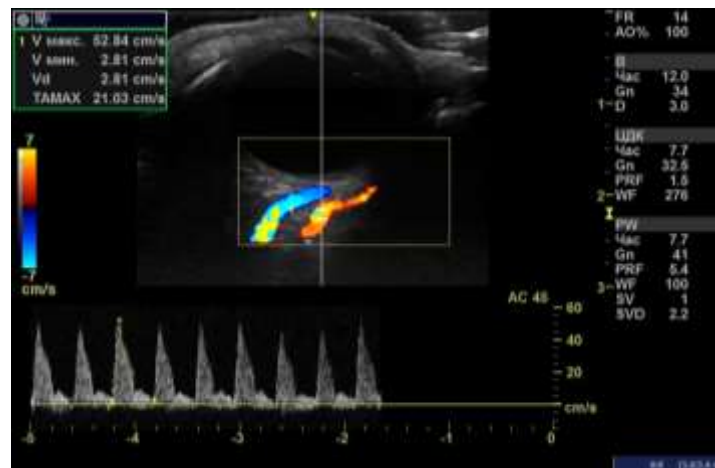


Рисунок 6.2 – СДСЧ и показатели кровотока в ГА на 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения; в режиме ЦДК также определяется расширенная ВГВ.

В результате количественного анализа доплеровского спектра кровотока было выявлены средние показатели  $V_{\text{sys}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ ,  $RI$ ,  $PI$  (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Средние показатели  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ГА у детей с различными стадиями и типами течения активной РН

Контроль / стадии активной РН	Тип течения РН	n	$V_{\text{syst}}$ , мм/сек	$V_{\text{diast}}$ , мм/сек	RI	PI
Недоношенные без РН		8	37,11±5,76	4,03±0,76	0,85±0,04	2,49±0,19
1	благоприятный	7	28,76±1,11	4,01±0,12	0,86±0,01	2,29±0,12
	неблагоприятный	8	32,91±0,65	3,67±0,27	0,85±0,03	2,63±0,32
2	благоприятный	8	30,71±0,46	2,71±0,45	0,88±0,03	2,39±0,17
	неблагоприятный	8	33,38±2,85	4,13±0,36	0,89±0,03	2,42±0,31
3	благоприятный	8	32,19±4,72	2,80±0,23	0,83±0,09	2,71±0,11
	неблагоприятный	9	45,19±2,94	3,85±0,26	0,93±0,06	2,75±0,43
Задняя агрессивная РН		7	34,13±1,76	3,71±0,23	0,88±0,02	2,77±0,18

Учитывая малочисленные и крайне противоречивые литературные данные о зависимости кровотока в ГА от наличия и степени тяжести клинических проявлений РН, в первую очередь было проведено сравнение показателей  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI при различных стадиях и типах течения РН с показателями контрольной группы (недоношенные дети без РН).

Как видно из таблицы 6.2, показатели скорости кровотока у детей с РН отличались от показателей в группе контроля как в сторону увеличения, так и уменьшения. Для выявления статистической значимости данных различий был применен критерий Манна-Уитни (U). Достоверными считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Полученные в результате анализа значения  $p$  представлены в Таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI в ГА между контрольной группой и различными типами течения и стадиями активной РН по критерию Манна-Уитни

	$V_{syst}$	$V_{diast}$	RI	PI
Контроль – Стадия 1 бл. тип	$p=0,288$	$p=0,479$	$p=0,368$	$p=0,723$
Контрольная – Стадия 1 небл. тип	$p=0,248$	$p=0,663$	$p=0,663$	$p=0,772$
Контрольная – Стадия 2 бл. тип	$p=0,248$	$p=0,148$	$p=0,563$	$p=0,772$
Контрольная – Стадия 2 небл. тип	$p=0,624$	$p=0,327$	$p=0,218$	$p=0,327$
Контрольная – Стадия 3 бл. тип	$p=0,723$	$p=0,160$	$p=1,000$	$p=0,288$
Контрольная – Стадия 3 небл. тип	$p=0,048$	$p=0,563$	$p=0,245$	$p=0,772$
Контрольная – ЗА РН	$p=0,386$	$p=1,000$	$p=0,386$	$p=0,148$

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

Как видно из таблицы 6.2, статистически достоверной показала себя только разница между контролем и неблагоприятным типом течения 3 стадии

РН по  $V_{\text{syst}}$ , (значения  $V_{\text{syst}}$  на 3 стадии с неблагоприятным типом течения превышали показатели недоношенных детей без РН:  $45,19 \pm 2,94$  и  $37,11 \pm 5,76$  см/сек соответственно,  $p=0,048$ ).

Изменение показателей кровотока у недоношенных детей с другими стадиями активной РН были менее существенными, различия с показателями контрольной группы недостоверны ( $p>0,05$ ). Полученные результаты частично согласуются с работой Р. Ozcan (2016) [267], однако, в ней статистически достоверная разница в величине  $V_{\text{syst}}$  была получена и при сравнении показателей контроля с менее тяжелыми проявлениями РН – 1 и 2 стадиями, – а не только с 3 стадией.

Далее выявляли зависимости показателей  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ГА от тяжести клинических проявлений РН (т.е. от стадии заболевания). И хотя цифровые значения средних показателей  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$  отражают стадийность заболевания, анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал отсутствие статистической зависимости всех исследуемых показателей кровотока от стадии заболевания (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Результаты анализа зависимости  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ГА от стадии активной РН по коэффициенту корреляции Спирмена

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Стадия	0,112	-0,227	0,136	0,182

С целью поиска зависимости показателей гемодинамики от стадии заболевания при различных типах течения РН был проведен их анализ на различных стадиях одноименных типов. Результаты анализа с применением критерия Манна-Уитни представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ГА между стадиями активной РН по типам течения по критерию Манна-Уитни

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Стадия 1 бл. тип ↔ Стадия 2 бл. тип	p=0,2119	p=0,051	p=0,463	p=0,372
Стадия 2 бл. тип ↔ Стадия 3 бл. тип	p=0,479	p=0,479	p=0,592	p=0,077
Стадия 1 небл. тип ↔ Стадия 2 небл. тип	p=0,806	p=0,462	p=0,618	p=0,806
Стадия 2 небл. тип ↔ Стадия 3 небл. тип	p= <b>0,027</b>	p=1,000	p=0,138	p=0,327

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

Результаты сравнения показателей кровотока между 1 и 2 стадиями и между 2 и 3 стадиями в группах с благоприятным течением РН продемонстрировали повышение  $V_{\text{syst}}$  и снижение  $V_{\text{diast}}$  по мере прогрессирования заболевания, однако, статистически достоверных различий выявить не удалось ( $p > 0,05$ ).

При анализе аналогичных групп, но при неблагоприятном течении РН, установлено статистически достоверное отличие по показателю  $V_{\text{syst}}$  между 2 и 3 стадиями активной РН ( $33,38 \pm 2,85$  и  $45,19 \pm 2,94$  мм/сек соответственно,  $p = 0,027$ ). Достоверное повышение  $V_{\text{syst}}$  при прогрессировании заболевания до 3 стадии можно связать с увеличенной потребностью в кровоснабжении формирующейся у данной группы детей экстраретинальной фиброваскулярной ткани.

Основываясь на описанных в предыдущих главах различиях в состоянии сосудов при благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий активной РН, выявленных при оценке методами ФАГ и ОКТ-А, по аналогии было проведено сравнение состояния гемодинамики в ГА в глазах с

благоприятным (n=23) и неблагоприятным (n=25) типами течения РН. Полученные результаты представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI в ГА между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий активной РН по критерию Манна-Уитни

$V_{syst}$	$V_{diast}$	RI	PI
p=0,002	p=0,081	p=0,367	p=0,692

Как видно из таблицы 6.5, сравнение показателей кровотока между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий активной РН выявило достоверное различие по  $V_{syst}$  (p=0,002). Это свидетельствует об изменении гемодинамики ГА и увеличении максимальной систолической скорости в случаях развития прогрессирующих форм РН, характеризующихся значительно более выраженными проявлениями патологической ангиоархитектоники и пролиферативной активности сетчатки.

При оценке состояния кровотока в ГА у детей с задней агрессивной, наиболее неблагоприятной в прогностическом отношении формы РН, выявлено значимое снижение  $V_{syst}$  в сравнении с неблагоприятным течением 3 стадии активной РН (p=0,020), что может отражать срыв компенсаторных механизмов и дисрегуляцию кровотока вследствие грубых сосудистых и структурных изменений, присутствующих в заднем полюсе у данной группы младенцев (Таблица 6.6).

Учитывая принципиальное значение влияния степени зрелости ребенка при рождении на состояние ангиоархитектоники сосудистой системы сетчатки, был проведен поиск зависимости гемодинамических показателей в ГА у всех детей с РН, обследованных методом ЦДК, от гестационного срока



при рождении с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Как видно из таблицы 6.7, искомой зависимости выявить не удалось.

Таблица 6.6 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ГА между задней агрессивной РН и 3 стадией РН с неблагоприятным типом течения по критерию Манна-Уитни

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Стадия 3 небл. тип ↔ 3А РН	p=0,020	p=0,663	p=0,057	p=0,772

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

Таблица 6.7 – Результаты анализа взаимосвязей между гестационным сроком и показателями  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ГА у детей с активной РН с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Гестационный срок (недели)	-0,275	-0,288	-0,270	-0,1941

Таким образом, анализ особенностей гемодинамики в ГА не выявил значимых различий между группой детей с РН и контрольной группой, кроме достоверного увеличения  $V_{\text{syst}}$  при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН. Также было показано отсутствие статистической зависимости исследуемых показателей кровотока от стадии заболевания, кроме достоверного увеличения  $V_{\text{syst}}$  между 2 и 3 стадией с неблагоприятным характером течения РН. Основные межгрупповые различия были связаны с достоверным повышением значения  $V_{\text{syst}}$  в группе детей с неблагоприятным типом течения 1-3 стадий активной РН по сравнению с благоприятным.

Кроме того, обращают на себя внимание низкие значения конечной диастолической скорости в ГА и сопряженные с ними высокие значения индекса резистентности у всех обследованных недоношенных детей, в том

числе и без РН. В то же время, из литературных источников известно, что при перинатальном поражении ЦНС и наличии внутриутробной инфекции у недоношенных детей [36, 37] наблюдается резкое снижение скоростей кровотока по магистральным сосудам головного мозга, преимущественно диастолической, что сопровождается повышением индекса резистентности. Учитывая существующую анатомическую и функциональную общность глазных и церебральных сосудов [6], а также наличие у исследованной группы детей вышеперечисленной патологии, полученные результаты являются обоснованными. Так, значения RI в ГА не опускались ниже  $0,83 \pm 0,09$ , достигая на 3 стадии РН у детей с неблагоприятным типом течения критических значений в  $0,93 \pm 0,06$ . Это свидетельствует о высоком сосудистом сопротивлении в исследуемой артерии и о спастическом, высокорезистентным кровотоке. Полученные результаты дают основание говорить о нарушении баланса ауторегуляции у недоношенных младенцев с преобладанием выработки вазоконстрикторов (эндотелины, тромбоксан (простагландин А2), ангиотензин II, простагландин Н2) и согласуются с выводами Сидоренко Е.И., Николаевой Г.В. о незрелости ауторегуляции в ГА и развитии ангиоспазма [64].

### **6.3. Результаты цветового дуплексного сканирования в центральной артерии сетчатки**

Всем обследованным детям в режиме ИД удавалось измерить сдвиг доплеровского спектра частот в ЦАС на заданной глубине от 0 до 3 мм от заднего полюса глаза в проекции ствола зрительного нерва (т.к. вблизи ЦАС проходит ЦВС, спектры этих сосудов накладывались друг на друга). В проекции ЦАС спектр кровотока был расположен над базовой изолинией, двухфазный на протяжении всего сердечного цикла, с неглубокой инцизурой (Рисунок 6.3).

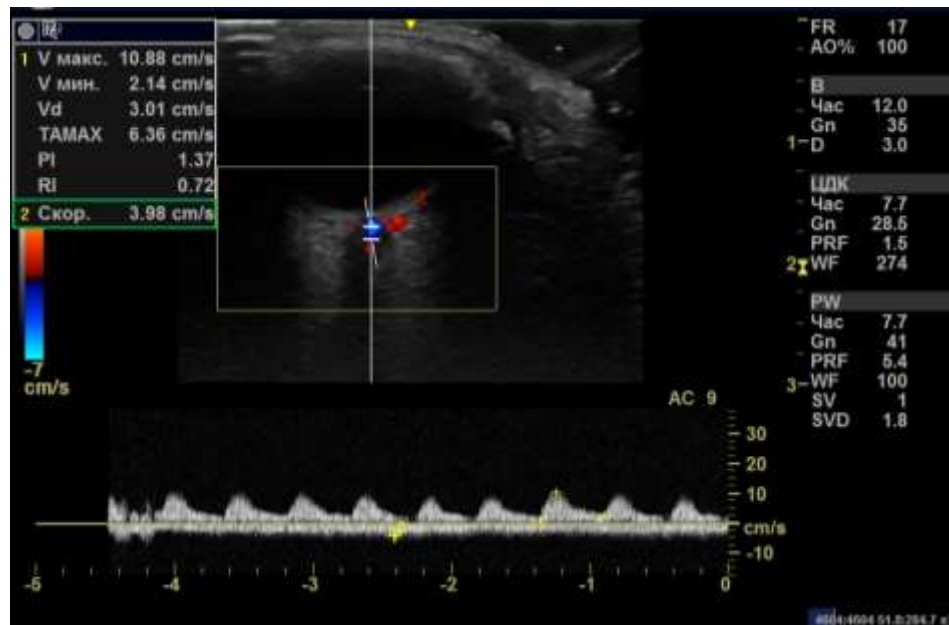


Рисунок 6.3 – СДСЧ и показатели кровотока в ЦАС при ЗА РН

В результате анализа состояния кровотока в ЦАС были определены средние показатели  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI у недоношенных детей с различными стадиями и типами течения активной РН. Сводные данные представлены в Таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Средние показатели  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЦАС у детей с различными стадиями и типами течения активной РН

Контроль / стадии активной РН	Тип течения РН	n	$V_{\text{syst}}$ , мм/сек	$V_{\text{diast}}$ , мм/сек	RI	PI
Недоношенные без РН		8	6,01±0,38	2,06±0,13	0,63±0,03	1,16±0,07
1	благоприятный	7	5,51±0,99	1,75±0,36	0,69±0,01	1,78±0,04
	неблагоприятный	8	6,71±0,57	1,91±0,04	0,73±0,03	2,02±1,19
2	благоприятный	8	5,90±0,34	1,90±0,21	0,68±0,02	1,76±0,09
	неблагоприятный	8	7,33±0,64	2,07±0,15	0,72±0,04	1,64±0,14
3	благоприятный	8	7,10±0,17	2,10±0,32	0,69±0,01	1,63±0,10
	неблагоприятный	9	7,66±0,63	2,24±0,37	0,70±0,04	1,86±0,24
Задняя агрессивная РН		7	11,70±0,67	3,04±0,18	0,74±0,01	2,38±0,40

Проведено сравнение показателей кровотока ( $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI) в ЦАС при различных стадиях и типах течения РН с показателями недоношенных без РН. Установлено, что отклонения в показателях скорости кровотока от контроля имеются даже при начальных проявлениях РН и увеличивается по мере нарастания тяжести заболевания. Для определения наличия или отсутствия статистических различий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Полученные в результате анализа значения p представлены в Таблице 6.9.

Таблица 6.9 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЦАС между контрольной группой и типами течения и стадиями активной РН по критерию Манна-Уитни

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Контроль – Стадия 1 бл. тип	p=0,605	p=0,438	p=0,196	p=0,019
Контрольная – Стадия 1 небл. тип	p=0,396	p=0,088	p=0,055	p=0,010
Контрольная – Стадия 2 бл. тип	p=0,669	p=0,393	p=0,165	p=0,010
Контрольная – Стадия 2 небл. тип	p=0,100	p=0,783	p=0,169	p=0,010
Контрольная – Стадия 3 бл. тип	p=0,070	p=0,796	p=0,196	p=0,020
Контрольная – Стадия 3 небл. тип	p=0,053	p=0,668	p=0,045	p=0,004
Контрольная – ЗА РН	p=0,010	p=0,010	p=0,550	p=0,010

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

Обращает на себя внимание, что статистически значимых различий в значениях максимальной систолической и конечной диастолической скоростей ЦАС при обоих типах течения 1-3 стадий РН по сравнению с контрольной группой выявлено не было, что согласуется с результатами А. Harris (2000), Р. Ozcan (2016) [268, 182]. При этом в тех же группах было выявлено достоверное

увеличение  $PI$  по сравнению с контрольной группой (недоношенные без РН): для 1 стадии РН при благоприятном и неблагоприятном типах течения  $p=0,019$  и  $p=0,010$  соответственно; для 2 стадии РН –  $p=0,010$ ,  $p=010$  соответственно; для 3 стадии, аналогично, значения  $PI$  при обоих типах течения достоверно превышали значение  $PI$  в контрольной группе ( $p=0,020$ ,  $p=0,004$  соответственно). Кроме того, при неблагоприятном типе течения 3 стадии кроме статистически значимого увеличения  $PI$ , значение индекса резистентности  $RI$  также было достоверно выше, чем в контроле ( $p=0,045$ ).

Результаты сравнения  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ ,  $PI$  у детей с наиболее грубыми клиническими проявлениями РН (задней агрессивной формой) продемонстрировали достоверное превышение их значений по сравнению с контрольной группой ( $p=0,010$ ), что можно расценить как попытку компенсации дефицита ретинального кровотока вследствие нарастающей ишемии сетчатки у данной категории пациентов.

Достоверное повышение индексов резистентности ( $PI$  – у всех групп детей с РН,  $RI$  – при неблагоприятном типе течения 3 стадии) говорит о том, что для РН характерно повышение периферического сопротивления в системе ЦАС.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов является наличие зависимости гемодинамических параметров ЦАС от стадии РН (т.е. от степени тяжести клинических проявлений заболевания). В результате анализа зависимости показателей  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ ,  $RI$ ,  $PI$  от стадии заболевания с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена в нашем исследовании была выявлена прямая высокая и заметная прямая зависимость  $V_{syst}$  и  $V_{diast}$  соответственно ( $r_s=0,703$  и  $r_s=0,641$ ,  $p<0,05$ ) от стадии РН (Рисунок 6.4, 6.5). При этом значения индексов периферического сопротивления ( $RI$  и  $PI$ ) от стадии не зависели (Таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Результаты анализа зависимости  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI в ЦАС от стадии активной РН по критерию корреляции Спирмена

	$V_{syst}$	$V_{diast}$	RI	PI
Стадия	0,703	0,641	0,097	-0,190

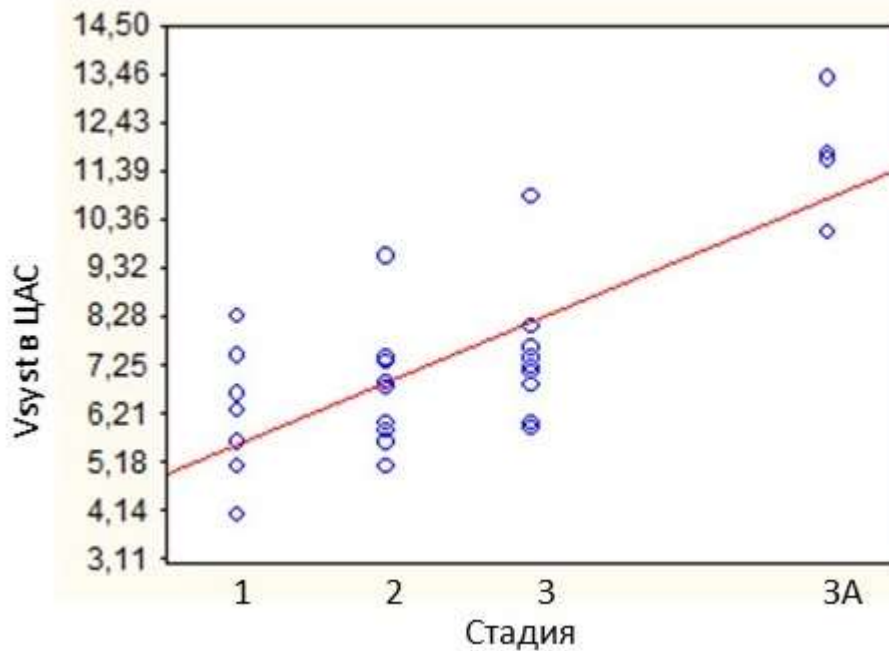


Рисунок 6.4 – График, отражающий корреляцию  $V_{syst}$  в ЦАС со стадией активной РН

Из этого следует, что нарастающая с каждой последующей стадией РН степень тяжести клинических проявлений (прогрессирующая ишемия, дезорганизация состояния сосудов, патологическая неоваскуляризация) сопровождается изменением гемодинамических параметров кровотока в ЦАС. Происходит включение авторегуляторных механизмов в ответ на увеличение потребностей тканевого обмена вследствие нарастания гипоксии сетчатки. Этот процесс реализуется в виде расширения сосудов, и, как следствие, увеличения скорости кровотока.

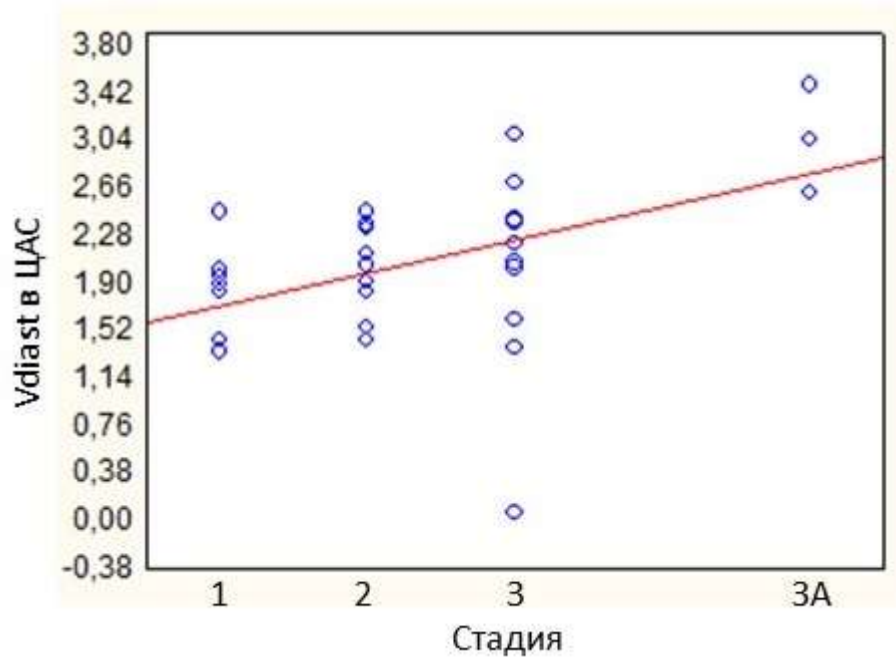


Рисунок 6.5 – График, отражающий корреляцию  $V_{diast}$  в ЦАС со стадией активной РН

Таким образом, как описано в многочисленных исследованиях, основным критерием регуляции кровотока в ретинальных сосудах является уровень дыхательного метаболизма в ее ткани [8, 298].

Учитывая выявленные в ходе данной работы отличия в характеристиках состояния сосудистой системы глаза при различных типах течения РН, проведено сравнение показателей кровотока в ЦАС между благоприятным ( $n=10$ ) и неблагоприятным ( $n=16$ ) типами течения 1-3 стадий активной РН. Достоверное различие выявлено только по RI ( $p=0,012$ ) (Таблица 6.11).

Полученный результат свидетельствуют об увеличении периферического сосудистого сопротивления ЦАС у детей с неблагоприятным характером течения РН. С учетом того, что в глазу значительная часть сопротивления кровотоку по внутриглазным сосудам локализуется в капиллярах [5, 7], выявленное снижение плотности капилляров в фовеа по



результатам ОКТ-А и резкое обеднение капиллярного русла сетчатки по данным ФАГ у детей с неблагоприятным течением РН объясняет рост периферического сосудистого сопротивления и увеличение индекса резистентности в ЦАС.

Таблица 6.11 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЦАС между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий активной РН по критерию Манна-Уитни

$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
p=0,064	p=0,527	p=0,012	p=0,874

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

Состояние кровотока в ЦАС у детей с ЗА РН, анализировалось в сравнении с группой с наиболее выраженными проявлениями классической РН – 3 стадией с неблагоприятным течением. При задней агрессивной РН значения  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$  были достоверно выше, чем на 3 стадии с неблагоприятным типом течения ( $p=0,014$ ,  $p=0,037$  соответственно), что указывает на еще более выраженные гемодинамические сдвиги вследствие грубой дезорганизации ангиоархитектоники сетчатки, характерной для ЗА РН (Таблица 6.12).

Таблица 6.12 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЦАС между задней агрессивной РН и 3 стадией активной РН по критерию Манна-Уитни

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Стадия 3 небл. тип ↔ ЗА РН	p=0,014	p=0,037	p=1,000	p=0,256

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

Изучение взаимосвязей между гестационным сроком при рождении и показателями  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI в ЦАС у всех детей с РН, обследованных методом ЦДК, с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало отсутствие таковых (Таблица 6.13), что согласуется с выводами, представленными в работах Е.И. Сидоренко и Г.В. Николаевой [46, 45].

Таблица 6.13 – Результаты анализа взаимосвязей между гестационным сроком и показателями  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI в ЦАС у детей с активной РН с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена

	$V_{syst}$	$V_{diast}$	RI	PI
Гестационный срок (недели)	0,058	0,168	-0,173	-0,190

Таким образом, изучение особенностей гемодинамики ЦАС показало достоверное увеличение индексов резистентности (PI – на всех стадиях РН, RI – при неблагоприятном типе течения 3 стадии) по сравнению с контрольной группой (недоношенные без РН). Прогрессирование заболевания сопровождается достоверным увеличением скорости кровотока ( $V_{syst}$  и  $V_{diast}$ ) с каждой последующей стадией РН. У детей с неблагоприятным характером течения заболевания регистрируется более высокий индекс периферического сосудистого сопротивления по сравнению с непрогрессирующими благоприятными формами.

#### **6.4. Результаты цветового дуплексного сканирования в задних коротких цилиарных артериях**

У всех недоношенных детей при проведении ЦДС трудностей с регистрацией кровотока в медиальной и латеральной задних коротких

цилиарных артериях (ЗКЦА), описанных в литературе [31], мы не испытывали. Во всех случаях выявлялся однонаправленный, к датчику, монофазный кровоток.

В результате проведенных исследований получен ряд характеристик кровотока в ЗКЦА (Рисунок 6.6) у недоношенных детей с различными стадиями и типами течения активной РН и без РН.

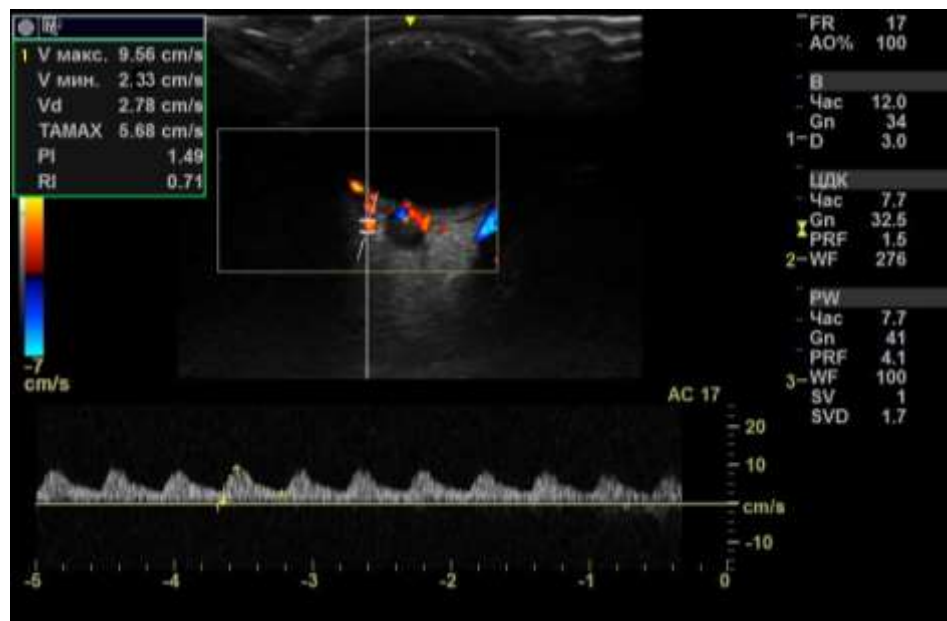


Рисунок 6.6 – Спектр доплеровского сдвига частот с гемодинамическими показателями кровотока в ЗКЦА при ЗА РН

Средние показатели кровотока в ЗКЦА у детей с различными стадиями и типами течения активной РН представлены в Таблице 6.14.

Таблица 6.14 – Средние показатели  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЗКЦА у детей с различными стадиями и типами течения активной РН

Контроль / стадии активной РН	Тип течения РН	n	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Недоношенные без РН		8	5,20±0,24	2,06±0,21	0,63±0,02	1,18±0,04
1	благоприятный	7	4,85±0,5	1,73±0,25	0,70±0,04	1,37±0,17
	неблагоприятный	8	7,00±0,84	2,30±0,20	0,69±0,03	1,23±0,07
2	благоприятный	8	4,74±0,33	1,49±0,10	0,71±0,04	1,38±0,06
	неблагоприятный	8	8,64±0,98	2,70±0,57	0,67±0,04	1,32±0,14
3	благоприятный	8	5,12±0,11	2,17±0,11	0,65±0,03	1,33±0,07
	неблагоприятный	9	7,31±0,37	2,55±0,17	0,70±0,02	1,40±0,09
Задняя агрессивная РН		7	8,58±0,16	3,39±0,12	0,60±0,01	1,26±0,03

Для определения наличия или отсутствия различий в значениях показателей  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI в ЗКЦА между контрольной группой (недоношенные без РН) и при различных стадиях и типах течения применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Полученные в результате анализа значения p представлены в Таблице 6.15.

Таблица 6.15 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , RI, PI в ЗКЦА между контрольной группой и типами течения и стадиями активной РН по критерию Манна-Уитни

	$V_{syst}$	$V_{diast}$	RI	PI
Контроль – Стадия 1 бл. тип	p=0,533	p=0,335	p=0,068	P=0,183
Контрольная – Стадия 1 небл. тип	p=0,020	p=0,388	p=0,135	p=0,592
Контрольная – Стадия 2 бл. тип	p=0,144	p=0,355	p=0,113	p=0,310
Контрольная – Стадия 2 небл. тип	p=0,010	p=0,010	p=0,521	p=0,927
Контрольная – Стадия 3 бл. тип	p=0,567	p=0,196	p=0,697	p=0,121
Контрольная – Стадия 3 небл. тип	p=0,020	p=0,116	p=0,053	p=0,056
Контрольная – ЗА РН	p=0,010	p=0,033	p=0,283	p=0,239

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

Полученные данные демонстрируют достоверное увеличение  $V_{syst}$  у детей с неблагоприятным типом течения РН на 1, 2 и 3 стадиях по сравнению с контрольной группой (недоношенные без РН) ( $p=0,020$ ,  $p=0,010$ ,  $p=0,020$  соответственно), сопровождающееся также достоверным повышением  $V_{diast}$  на 2 стадии ( $p=0,010$ ).

При благоприятном типе течения 1, 2 и 3 стадии РН достоверные различия всех показателей кровотока в ЗКЦА по сравнению с контрольной группой отсутствовали ( $p > 0,05$ ).

У детей с ЗА РН значения  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$  значимо превышали таковые в контрольной группе ( $p=0,010$ ,  $p=0,033$  соответственно).

Проведен анализ показателей кровотока от степени выраженности клинических проявлений заболевания (т.е. от стадии РН) с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Выявлена заметная прямая зависимость  $V_{\text{syst}}$  и  $V_{\text{diast}}$  и заметная обратная зависимость RI от стадии РН ( $p<0,05$ ) (Таблица 6.16).

Таблица 6.16 – Результаты анализа зависимости  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЗКЦА от стадии активной РН по коэффициенту корреляции Спирмена

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Стадия	0,513	0,574	-0,514	-0,174

В ходе работы выявлено значимое влияние характера течения РН (благоприятный или неблагоприятный) на количественные показатели кровотока в ЗКЦА. Сравнение показателей кровотока между благоприятным ( $n=23$ ) и неблагоприятным ( $n=25$ ) типами течения 1-3 стадий активной РН выявило достоверное различие по каждому из них, за исключением RI ( $p=0,428$ ) (Таблица 6.17).

Таблица 6.17 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЗКЦА между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий активной РН по критерию Манна-Уитни

$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
$p=0,002$	$p=0,007$	$p=0,428$	$p=0,030$

Прим.: различия статистически достоверны при  $p<0,05$

В ходе сравнения показателей гемодинамики при ЗА РН выявлено достоверное увеличение  $V_{\text{syst}}$  и  $V_{\text{diast}}$ , и достоверное снижение RI по сравнению с неблагоприятным типом течения 3 стадии активной РН ( $p=0,014$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,017$  соответственно) (Таблица 6.18).

Таблица 6.18 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЗКЦА между ЗА РН и 3 стадией с неблагоприятным типом течения активной РН по критерию Манна-Уитни

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Стадия 3 небл. тип – ЗА РН	$p=0,014$	$p=0,008$	$p=0,017$	$p=0,183$

Прим.: различия статистически достоверны при  $p<0,05$

Изучение взаимосвязей между гестационным сроком при рождении и показателями  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЗКЦА у всех детей с РН, обследованных методом ЦДК, с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало отсутствие таковых, как и в ГА, и в ЦАС (Таблица 6.19).

Таблица 6.19 – Результаты анализа взаимосвязей между гестационным сроком и показателями  $V_{\text{syst}}$ ,  $V_{\text{diast}}$ , RI, PI в ЗКЦА у детей с активной РН с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена

	$V_{\text{syst}}$	$V_{\text{diast}}$	RI	PI
Гестационный срок (недели)	-0,070	0,041	-0,038	0,076

В ходе работы обращают на себя внимание наименьшие по сравнению с другими артериями значения индексов периферического сопротивления в ЗКЦА. Главным образом это объясняется значительным суммарным просветом сосудов хориоидеи. Так, диаметр капилляров хориокапиллярного слоя в 2-3 раза превосходит величину просвета капилляров сетчатки, что ведет к

значительному уменьшению общего сосудистого сопротивления, и, следовательно, к значительному увеличению кровотока. Становится очевидным огромная роль хориоидального кровотока в кровоснабжении сетчатки при РН, что подтверждается высокой проницаемостью стенок капилляров, создающей условия для интенсивного обмена между наружными слоями сетчатки и хориоидеей.

Таким образом, исследование гемодинамики ЗКЦА выявило достоверное увеличение  $V_{syst}$  у детей с неблагоприятным типом течения РН на 1-3 стадиях и  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$  у детей с ЗА РН по сравнению с контрольной группой. Обнаруживались заметные зависимости показателей гемодинамики ЗКЦА от стадии РН ( $0,5 < r_s < 0,7$ ,  $p < 0,05$ ). Найдено ярко выраженное влияние характера течения РН (благоприятный или неблагоприятный) на показатели  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ ,  $PI$ .

#### **6.5. Результаты цветового дуплексного сканирования в центральной вене сетчатки и верхней глазничной вене**

Изучение венозного кровотока в офтальмологии проводится нечасто и при ограниченном числе патологических состояний. Упоминание об исследовании кровотока в проекции центральной вены сетчатки (ЦВС) при РН найдено в единственной работе, где сообщается о значительном увеличении максимальной скорости в ЦВС при развитии РН [183].

Целью данной части работы явилось выявление особенностей состояния венозного кровообращения глаза при РН в ходе исследования кровотока в ЦВС и верхней глазничной вене (ВГВ).

Всем обследованным детям в режиме ИД удавалось измерить сдвиг доплеровского спектра частот в ЦВС (был наложен на спектр ЦАС) на заданной глубине от 0 до 3 мм от заднего полюса глаза в проекции ствола



зрительного нерва. В проекции ЦВС спектр кровотока был расположен под базовой изолинией, низкоамплитудный, двух- или, реже, монофазный, с неглубокой инцизурой, был направлен от датчика (Рисунок 6.7).

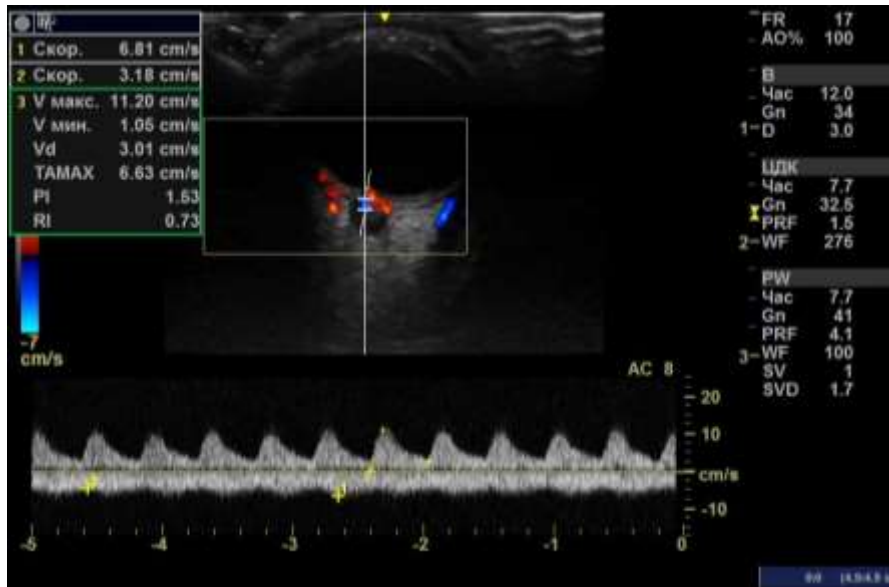


Рисунок 6.7 – СДСЧ и показатели кровотока в ЦВС при 3А РН

В результате количественного анализа доплеровского спектра были выявлены средние показатели  $V_{max}$  и  $V_{min}$  в ЦВС. Сводные данные представлены в Таблице 6.21.

Таблица 6.20. Средние значения  $V_{max}$  и  $V_{min}$  в ЦВС у детей с различными стадиями и типами течения активной РН

Контроль / стадии активной РН	Тип течения РН	n	$V_{max}$ , мм/сек	$V_{min}$ , мм/сек
Недоношенные без РН		8	$4,96 \pm 0,34$	$3,28 \pm 0,32$
1	благоприятный	7	$2,66 \pm 0,42$	$0,80 \pm 0,09$
	неблагоприятный	8	$3,55 \pm 0,21$	$1,53 \pm 0,09$
2	благоприятный	8	$2,78 \pm 0,10$	$1,03 \pm 0,04$
	неблагоприятный	8	$4,75 \pm 0,51$	$1,46 \pm 0,17$
3	благоприятный	8	$3,21 \pm 0,11$	$1,14 \pm 0,03$
	неблагоприятный	9	$4,95 \pm 0,55$	$1,75 \pm 0,22$
Задняя агрессивная РН		7	$6,62 \pm 0,20$	$2,43 \pm 0,09$

В ходе анализа была проведена сравнительная оценка показателей  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  ЦВС при различных стадиях и типах течения РН с показателями контрольной группы (недоношенные дети без РН). Для определения наличия или отсутствия различий в значениях применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U) (Таблица 6.21).

Таблица 6.21 – Результаты анализа различий в значениях  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  между контрольной группой и типами течения и стадиями активной РН по критерию Манна-Уитни

	$V_{\max}$	$V_{\min}$
Контроль – Стадия 1 бл. тип	$p=0,034$	$p=0,034$
Контрольная – Стадия 1 небл. тип	$p=0,043$	$p=0,021$
Контрольная – Стадия 2 бл. тип	$p=0,021$	$p=0,021$
Контрольная – Стадия 2 небл. тип	$p=0,855$	$p=0,006$
Контрольная – Стадия 3 бл. тип	$p=0,034$	$p=0,034$
Контрольная – Стадия 3 небл. тип	$p=0,668$	$p=0,004$
Контрольная – ЗА РН	$p=0,021$	$p=0,149$

Прим.: различия статистически достоверны при  $p < 0,05$

В ходе сравнения было выявлено достоверное снижение  $V_{\max}$  на 1 стадии РН обоих типов течения и на 2-3 стадии РН при благоприятном типе течения по сравнению с контрольной группой (недоношенные без РН) ( $p=0,034$ ,  $p=0,043$ ,  $p=0,021$ ,  $p=0,034$  соответственно). При ЗА РН было выявлено достоверное повышение  $V_{\max}$  по сравнению с контрольной группой ( $p=0,021$ ). В этой связи, в исследованиях В.П. Куликова с соавт. [38] сообщается, что нарушение венозного оттока любого генеза на интракраниальном уровне

устанавливают при повышении скорости венозного кровотока [36, 37]. Следовательно, состояние венозного застоя, характеризующегося расширением вен, компенсируется увеличением скорости кровотока на всем протяжении вены. Становится очевидным, что выявленное повышение  $V_{\max}$  в ЦВС при ЗА РН отражает компенсаторную реакцию на венозный застой, являющийся одним из характерных клинических признаков этой формы РН.

Обращают на себя внимание результаты сравнительной оценки  $V_{\min}$  в ЦВС, которая показала достоверное снижение при обоих типах 1-3 стадий РН ( $p=0,034$ ,  $p=0,021$ ,  $p=0,021$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,034$ ,  $p=0,004$  соответственно), что указывает на тяжелейшее расстройство глазной гемодинамики и коррелирует с выявленной в ходе нашей работы тенденцией к снижению диастолической скорости кровотока в артериальных сосудах глаза при РН.

Имеют значение и особенности строения венозной стенки: она тоньше, чем артериальная, внутренний эластический слой развит значительно слабее, поэтому легко спадается в систолу, когда происходит повышение офтальмотонуса, что отражается и на скорости кровотока. Очевидно, у недоношенных детей эта закономерность выявляется с большей степенью. При этом  $V_{\min}$  в случаях задней агрессивной РН достоверных отличий по сравнению с контрольной группой не имела ( $p>0,05$ ).

Поиск зависимостей гемодинамических показателей ЦВС от стадии РН с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявил высокую прямую зависимость  $V_{\max}$  от стадии активной РН ( $r_s=0,71$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 6.8). Зависимость  $V_{\min}$  от стадии активной РН по критерию корреляции Спирмена характеризуется как заметная ( $r_s=0,55$ ,  $p<0,05$ ).

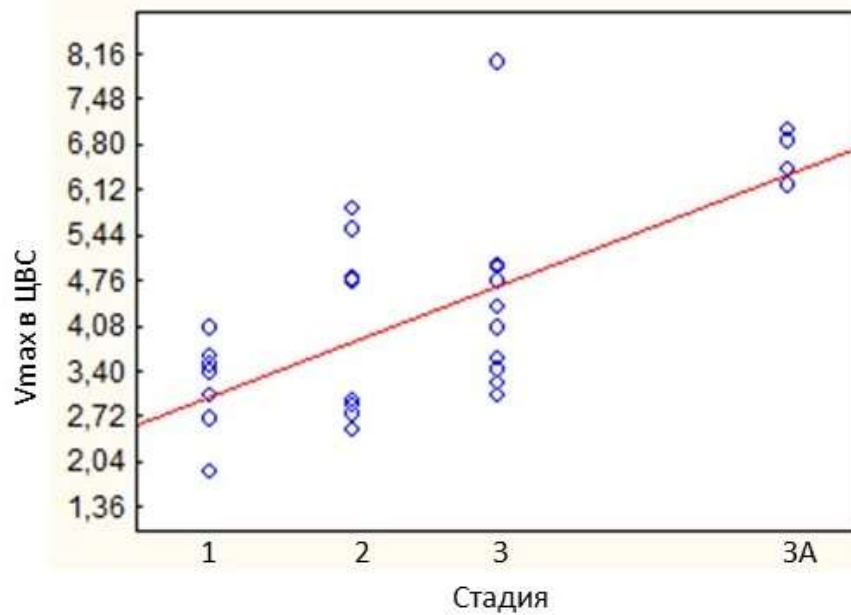


Рисунок 6.8 – График, отражающий корреляцию  $V_{\max}$  в ЦВС со стадией активной РН

Результаты сравнения  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  в ЦВС по критерию Манна-Уитни показал наличие различий у пациентов с благоприятным и неблагоприятным типами течения РН.  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  при неблагоприятном типе течения достоверно выше, чем при благоприятном ( $p=0,006$  и  $p=0,001$  соответственно).

Состояние кровотока в ЦВС у детей с 3А РН анализировалось в сравнении с группой с наиболее выраженными проявлениями классической РН – 3 стадией с неблагоприятным течением. При задней агрессивной РН значения  $V_{\max}$  были достоверно выше, чем на 3 стадии с неблагоприятным типом течения ( $p=0,021$ ), что указывает на еще более выраженные гемодинамические сдвиги вследствие венозного застоя, характерного для 3А РН.

Таким образом, анализ особенностей гемодинамики в ЦВС выявил, что для 1-3 стадий активной РН характерным является снижение скорости кровотока (и  $V_{\max}$ , и  $V_{\min}$ ). Напротив, в случаях 3А РН имеет место достоверное

увеличение  $V_{\max}$ . Также была показана высокая прямая зависимость  $V_{\max}$  и заметная прямая зависимость  $V_{\min}$  от стадии заболевания ( $r_s=0,71$  и  $r_s=0,55$  соответственно,  $p<0,05$ ). Основные межгрупповые различия были связаны с достоверным повышением значения  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  в группе детей с неблагоприятным типом течения 1-3 стадий активной РН по сравнению с благоприятным.

**ВГВ** – главный венозный коллектор орбиты – визуализировался в верхнемедиальном отделе как самый крупный венозный сосуд (Рисунок 6.9). Анализ показателей кровотока в ВГВ на различных стадиях РН показал, что для данной вены характерен широкий разброс значений как  $V_{\max}$ , так и  $V_{\min}$ , что полностью соответствует данным других исследователей, изучавших особенности кровотока в сосудах глаза, согласно которым  $V_{\max}$  в ВГВ может колебаться от 4,5 до 14 мм/с [28].

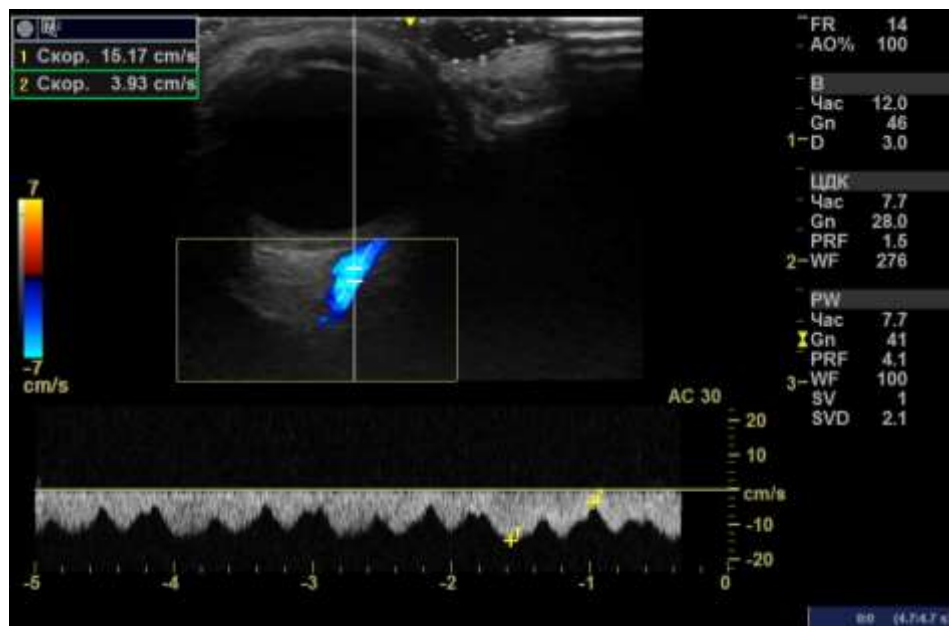


Рисунок 6.9 – СДСЧ и показатели кровотока в ВГВ на 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения

Как видно из таблицы 6.22, их величина различна при различных стадиях и типах течения РН, каких-либо зависимостей и тенденций при переходе от стадии к стадии или от благоприятного типа к неблагоприятному на вошедшем в исследование клиническом материале выявлено не было.

Таблица 6.22 – Средние значения  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  в ВГВ у детей с различными стадиями и типами течения активной РН

Контроль / стадии активной РН	Тип течения РН	n	$V_{\max}$ , мм/сек	$V_{\min}$ , мм/сек
Недоношенные без РН		8	14,78±0,39	3,27±0,82
1	благоприятный	7	13,32±1,26	1,37±0,54
	неблагоприятный	8	8,25±0,26	1,70±0,08
2	благоприятный	8	9,27±1,17	3,05±0,98
	неблагоприятный	8	6,78±0,64	2,87±0,29
3	благоприятный	8	12,51±0,35	3,23±0,02
	неблагоприятный	9	13,87±1,15	3,77±0,42
Задняя агрессивная РН		7	11,19±0,74	3,08±0,16

#### **6.6. Изменение соотношения гемодинамических показателей в ЦАС и ЦВС в зависимости от стадии активной РН**

В ходе исследования было продемонстрировано изменение гемодинамических показателей в венозной части ретинального сосудистого русла (Рисунок 6.10, 6.11). Учитывая вышеописанные нарушения гемодинамики в артериальной его части, далее мы попытались выявить закономерности соотношения степени изменения обеих составляющих ретинального кровотока (ЦАС и ЦВС) в зависимости от стадии активной РН.



Рисунок 6.10 – СДСЧ и гемодинамические показатели в ЦАС и ЦВС при ЗА  
РН

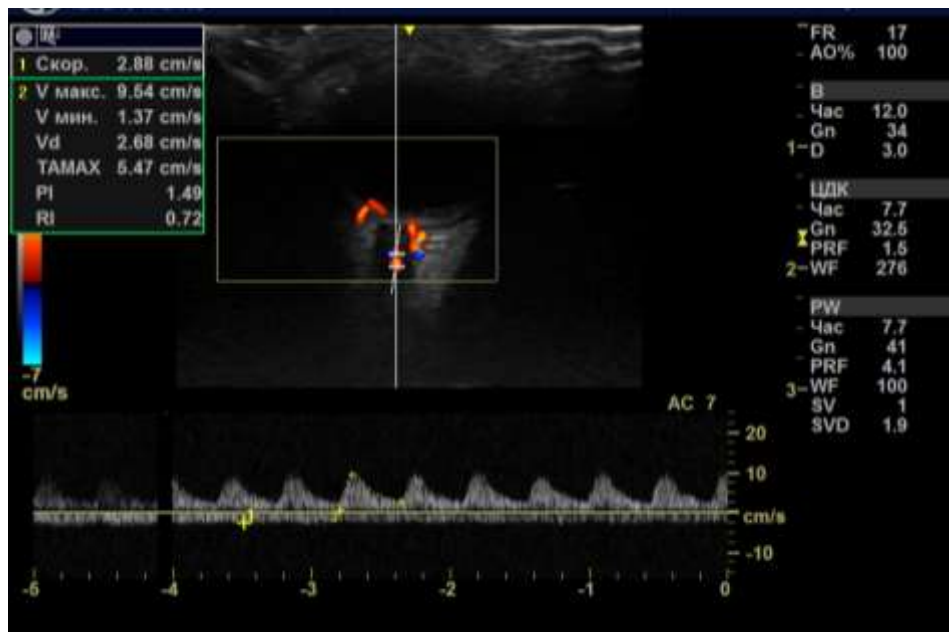


Рисунок 6.11 – СДСЧ и гемодинамические показатели в ЦАС и ЦВС при ЗА  
РН

Определены средние показатели  $V_{\text{сyst}}$  ЦАС и  $V_{\text{max}}$  ЦВС у недоношенных детей с различными стадиями активной РН (таблица 6.23).

Таблица 6.23 – Средние значения  $V_{\text{syst}}$  в ЦАС и  $V_{\text{max}}$  в ЦВС у недоношенных детей с различными стадиями активной РН

	n	$V_{\text{syst}}\text{ЦАС}$	$V_{\text{max}}\text{ЦВС}$
Контрольная	8	6,00±0,388	4,96±0,343
Стадия 1	15	6,19±0,544	3,17±0,265
Стадия 2	16	6,70±0,444	3,87±0,442
Стадия 3	17	7,49±0,439	4,43±0,460
Задняя агрессивная РН	7	11,70±0,668	6,62±0,196

Для выявления наличия либо отсутствия достоверных различий в соотношении  $V_{\text{syst}}$  в ЦАС и  $V_{\text{max}}$  в ЦВС ( $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$ ) на различных стадиях РН по сравнению с группой контроля применяли критерий Крускала-Уоллиса. Полученные значения уровня значимости  $p$  представлены в таблице 6.24.

Таблица 6.24 – Результаты сравнительного анализа соотношения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  на различных стадиях РН по сравнению с контролем с использованием критерия Крускала-Уоллиса

	$V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$
Контроль – стадия 1	$p=0,006$
Контроль – стадия 2	$p=0,045$
Контроль – стадия 3	$p=0,045$
Контроль – задняя агрессивная РН	$p=0,033$

Из таблицы видно, что соотношение  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  на 1-3 стадиях и при задней агрессивной РН достоверно отличается от контрольных значений.

На 1 стадии РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  составило 1,98, в контрольной группе – 1,26, ( $p=0,006$ ). Основную роль в данном различии играет снижение  $V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  на 1 стадии РН в 1,6 раза по



сравнению с контролем, при этом значения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}$  в этих группах близки и составляют 6,19 и 6,00 соответственно.

На 2 стадии РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  составило 1,85, что также достоверно отличается от группы контроля ( $p=0,045$ ). В данном случае, как и на 1 стадии, это происходит за счет снижения  $V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  в 1,3 раза по сравнению с контрольными значениями. тогда как  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}$  в 1,1 раза превышает средние значения в контроле.

На 3 стадии РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  составило 1,91, что, аналогично 1 и 2 стадии, достоверно отличается от группы контроля ( $p=0,045$ ). При этом,  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}$  увеличивается по сравнению с контролем в 1,24 раза, а  $V_{\text{max}}\text{ЦВС}$ , наоборот, уменьшается в 1,23 раза.

При задней агрессивной РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  составило 1,77, что достоверно отличается от контроля ( $p=0,033$ ). При данной форме заболевания  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}$  в 1,95 раза, а  $V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  в 1,33 раза превышают контрольные значения, т.е. кровоток увеличивается, как в ЦАС, так и в ЦВС, но с перевесом в сторону артерии.

Полученные данные могут указывать на то, что на 1 и 2 стадиях активной РН наиболее значимые изменения показателей кровотока наблюдаются в ЦВС. На 3 стадии данные изменения отмечаются как в ЦВС, так и в ЦАС, практически в равной степени. А при задней агрессивной РН более выраженные изменения отмечены в ЦАС.

Таким образом, анализ данных ЦДС у недоношенных детей с активной РН позволил определить характер изменения гемодинамики основных сосудов ретинального и хориоидального бассейнов глаза у детей с РН. Сводные данные представлены в Таблице 6.25.

Таблица 6.25 – Сводные результаты сравнительного анализа показателей ЦДС при различных стадиях, формах и типах течения активной РН

Сосуд	Показатель кровотока	По сравнению с контролем	Зависимость показателя от стадии	Зависимость показателя от типа течения	Сравнение ЗА РН – 3 небл.
ГА	$V_{syst}$	3 небл. >	не зависит	зависит	ЗА РН >
	$V_{diast}$	нет различий	не зависит	не зависит	нет различий
	PI	нет различий	не зависит	не зависит	нет различий
	RI	нет различий	не зависит	не зависит	нет различий
ЦАС	$V_{syst}$	ЗА РН >	сильная прямая	не зависит	ЗА РН >
	$V_{diast}$	ЗА РН >	прямая	не зависит	ЗА РН >
	PI	1-3 ст., ЗА РН >	не зависит	не зависит	нет различий
	RI	3 ст. >	не зависит	зависит	нет различий
ЗКЦА	$V_{syst}$	1-3 небл., ЗА РН >	сильная прямая	зависит	ЗА РН >
	$V_{diast}$	2 небл., ЗА РН >	заметная прямая	зависит	ЗА РН >
	PI	нет различий	не зависит	зависит	нет различий
	RI	нет различий	заметная обратная	не зависит	ЗА РН <
ЦВС	$V_{max}$	1-3 бл. <, ЗА РН >	сильная прямая	зависит	ЗА РН >
	$V_{min}$	1-3 ст. <	слабая прямая	зависит	нет различий

## Резюме

Результаты, полученные в ходе проведения ЦДС, дают основание заключить, что при активной РН имеются статистически значимые изменения регионарной гемодинамики в сравнении с недоношенными детьми без РН, однако, выявляются они не во всех сосудах и не по всем характеристикам.

Так, показатели кровотока в ГА, лишь часть ветвей которой принимает участие в кровоснабжении сетчатки, у недоношенных детей значимо не изменяются при развитии у них РН, кроме случаев прогрессирования до 3 стадии с неблагоприятным течением, когда выявляется статистически значимое увеличение максимальной систолической скорости. При этом развитие наиболее тяжелой формы РН – задней агрессивной – сопровождается уменьшением скорости кровотока в ГА, однако, статистически незначимым.

В ЦАС при развитии РН имеет место увеличение индексов периферического сопротивления на всех стадиях в сравнении с недоношенными без РН. Наибольшие изменения гемодинамики по сравнению с контролем обнаруживаются в ЗКЦА, где регистрировались значимые различия показателей скорости кровотока в случаях неблагоприятного течения РН. При этом ЗА РН характеризуется значимым ростом скорости кровотока как в ЦАС, так и в ЗКЦА по сравнению с контролем. Характерным для ЦВС явилось снижение скорости кровотока на 1-3 стадиях и увеличение при ЗА РН.

В ходе работы выявлена зависимость показателей гемодинамики от стадии РН: рост степени тяжести клинических проявлений заболевания приводит к изменению гемодинамических показателей кровотока в ЦАС и ЦВС, в ЗКЦА выявленная зависимость характеризовалась как заметная, кровотоки в ГА от стадии не зависел.

В наибольшей степени состояние гемодинамики глаза определялось характером течения заболевания — благоприятным или неблагоприятным,

который в наибольшей степени отражался на показателях кровотока в ЗКЦА и ЦВС. В то же время, гемодинамические показатели ЦАС, в отличие от ЗКЦА, не изменялись в зависимости от типа течения РН (кроме большей величины  $PI$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии различной степени выраженности не только структурно-морфологических, но и функциональных нарушениях сосудистой системы глаза при РН, нашедших свое отражение в изменении гемодинамических параметров, что позволило расширить наше представление об изучаемом заболевании.

ЦДС, обладая значительным диагностическим потенциалом в оценке гемодинамических параметров и отличаясь высокой воспроизводимостью и объективностью, позволил получить достоверную информацию о линейной скорости кровотока и состоянии периферического сопротивления в разных сосудистых бассейнах глаза. Данный метод дал возможность не только оценить степень нарушения гемодинамики в сосудах глаза при РН, но и позволил объективизировать результаты оценки состояния сосудистой системы сетчатки, описанные в предыдущих главах настоящего исследования.

Исследование гемодинамики в сосудах глаза необходимо для фундаментального подхода к изучению изменений регионарного кровотока при РН и является дополнительным диагностическим критерием в ранней диагностике заболевания.

## **ГЛАВА 7. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТИПА ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НА ОСНОВЕ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ, ТОМОГРАФИЧЕСКИХ И ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В предыдущих главах настоящего исследования представлены результаты оценки сосудистых изменений при активной РН методами ФАГ, ФИАГ, ОКТ-А, а также гемодинамических показателей посредством ЦДС. Проведенный анализ показал, что полученные данные специфичны для конкретных стадий классического течения заболевания, их благоприятного и неблагоприятного типов, а также задней агрессивной формы РН.

Целью данной главы является комплексная оценка типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе ангиографических, томографических и доплерографических исследований с разработкой ангиологической классификации активной РН, определением информативных прогностических признаков и созданием на их основе прогностической модели типа течения активной РН для достоверного выбора тактики ведения пациентов, в том числе с применением телемедицинских консультаций.

Для этого необходимо:

- оценить качество ангиографических, томографических и доплерографических исследований в определении типа течения активной РН;
- разработать ангиологическую классификацию активной РН на основании полученных данных методами ФАГ, ФИАГ, ОКТ-А и ЦДС;
- определить прогностические флюоресцентно-ангиографические признаки типа течения активной РН;

- определить прогностические показатели типа течения активной РН по данным ОКТ в ангиорежиме;
- определить прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в ГА, ЦАС, ЗКЦА, ЦВС;
- создать прогностическую модель типа течения активной РН;
- предложить рациональный алгоритм проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН на основе определения типа течения заболевания.

### **7.1. Оценка качества ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования в определении типа течения активной РН**

Для оценки качества использованных в исследовании методов ФАГ, ОКТ-А и ЦДС были выбраны оценочные критерии: 1) значение вероятности (%) классифицированного выходного параметра, определяемого с помощью логистической регрессии, для неблагоприятного типа течения активной РН, как наиболее значимого в клиническом плане; 2) каноническое значение R – корреляция между взвешенными суммами переменных во множествах благоприятного и неблагоприятного типов течения; 3) значение лямбды Уилкса для дискриминантного анализа (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Значения оценочных критериев для методов ФАГ, ОКТ-А и ЦДС

Метод	Логистическая регрессия	Дискриминантный анализ	
	вероятность	R	лямбда Уилкса
ФАГ	0,822	0,926	0,141
ОКТ-А	0,838	0,837	0,298
ЦДС	0,834	0,785	0,362

Согласно данным, представленным в Таблице 7.1, по вероятности определения неблагоприятного типа течения РН изучаемые методы сопоставимы, при этом вероятности для ОКТ-А и ЦДС практически идентичны, а вероятность ФАГ отличается в сторону уменьшения лишь на 0,016 и 0,012 соответственно.

По значениям статистик дискриминантного анализа  $R$  и лямбды Уилкса анализируемые методы в порядке от более к менее значимому располагаются следующим образом: ФАГ, ОКТ-А, ЦДС.

Суммируя, с учетом совокупности показателей логистической регрессии и дискриминантного анализа можно заключить, что наиболее качественным в определении типа течения активной РН является метод ФАГ. Метод ОКТ в ангиорежиме также продемонстрировал высокое качество. Из трех рассмотренных методов меньшее значение совокупности оценочных показателей имеет метод ЦДС, иными словами, доплерографическое исследование дает чуть менее точный результат относительно типа течения заболевания по сравнению с ФАГ и ОКТ в ангиорежиме.

В целом, качество всех представленных методов исследования состояния сосудов глаза можно охарактеризовать как высокое, дающее вероятность определения неблагоприятного типа течения активной РН более 80% и тесноту корреляционной связи с типом от 0,785 и выше.

Таким образом, доказанная высокая эффективность ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования в определении типа течения активной РН позволила перейти к систематизации полученных с их применением данных посредством разработки ангиологической классификации активной РН.

## 7.2. Ангиологическая классификация активной РН

Основой для разработки ангиологической классификации активной РН послужили результаты ангиографических, томографических и доплерографических исследования 423 недоношенных детей (423 глаз) с активной РН, в том числе с благоприятным типом течения 1 стадии – 45, с неблагоприятным – 45, с благоприятным типом течения 2 стадии – 49, с неблагоприятным – 54, с благоприятным типом течения 3 стадии – 48, с неблагоприятным – 69, с ранними клиническими проявлениями задней агрессивной РН – 55, с выраженными – 58.

### 1 стадия РН

**Благоприятный тип** – низкий риск прогрессирования, характеризуется следующими признаками:

- по данным ФАГ: «обрыв» сосудов на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки, множественные коллатеральные капилляры без признаков ликеджа на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки, не видимые при непрямой офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии;
- по данным ФИАГ: незначительный выход флюоресцеина из сосудов зрачкового пояса, секторальное замедление появления флюоресцеина в цилиарной и зрачковой зонах радужки;
- по данным ОКТ-А: при соматическом состоянии средней степени тяжести количественные показатели (площадь и периметр ФАЗ, плотность поверхностного и глубокого сосудистого сплетения в фовеа и парафовеа) схожи с контрольными значениями (см. Таблицу 5.2); при тяжелом соматическом состоянии – увеличение площади ФАЗ, значительное снижение



плотности капилляров поверхностного и глубокого сплетения в фовеа (см. Таблицу 5.2);

- по данным ЦДС: достоверное увеличение PI в ЦАС, достоверное снижение  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.8 и 6.20).

**Неблагоприятный тип** – высокий риск прогрессирования, характеризуется следующими признаками:

- по данным ФАГ: повышенная извитость сосудов, в аваскулярной сетчатке обширная неперфузируемая зона, возможны шунты в виде неполноценных сосудов, по границе неперфузируемой сетчатки в васкуляризированной зоне множественные мелкие сосуды в виде пучков без признаков ликеджа;

- по данным ФИАГ: выход флюоресцеина из сосудов зрачкового пояса, секторальное замедление появления флюоресцеина в цилиарной и зрачковой зонах радужки;

- по данным ОКТ-А: уменьшение размеров ФАЗ на фоне увеличения толщины сетчатки в фовеа (см. Таблицу 5.2), наличие эпиретинальной неоваскуляризации в пределах фовеальной области, не выявляемой ФАГ;

- по данным ЦДС: достоверное увеличение PI в ЦАС, достоверное увеличение  $V_{\text{syst}}$  в ЗКЦА, достоверное снижение  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.8, 6.14, 6.20).

## 2 стадия РН

**Благоприятный тип** – низкий риск прогрессирования, характеризуется следующими признаками:

- по данным ФАГ: большое количество извитых коллатеральных сосудов перед демаркационным валом, четко визуализирующихся уже на ранней артериовенозной фазе, возможно отсутствие капиллярного русла в некоторых участках перед валом (визуализируются только артериолы и венулы), в редких

случаях – гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности, повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой;

- по данным ФИАГ: незначительный выход флюоресцеина из сосудов зрачкового пояса, секторальное замедление появления флюоресцеина в цилиарной и зрачковой зонах радужки;

- по данным ОКТ-А: при соматическом состоянии средней степени тяжести количественные показатели схожи с контрольными значениями (см. Таблицу 5.2); при тяжелом соматическом состоянии – увеличение площади ФАЗ, значительное снижение плотности капилляров поверхностного и глубокого сплетения в фовеа (см. Таблицу 5.2);

- по данным ЦДС: достоверное увеличение PI в ЦАС, достоверное снижение  $V_{max}$  и  $V_{min}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.8, 6.20).

**Неблагоприятный тип** – высокий риск прогрессирования, характеризуется следующими признаками:

- по данным ФАГ: обширная неперфузированная зона сетчатки, гиперфлюоресценция в области демаркационного вала различной степени выраженности и протяженности, появляющаяся в артериовенозную фазу, повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, возможны множественные коллатерали, явления шунтирования как в пределах одной сосудистой аркады, так и между соседними аркадами, а также множественные мелкие гиперфлюоресцентные очажки округлой формы с четкими границами вблизи границы с аваскулярной сетчаткой и в заднем полюсе, не видимые при непрямой офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии, возможны участки капиллярной неперфузии (и перед демаркационным валом, и в заднем полюсе);

- по данным ФИАГ: расширенные и извитые артериолы, имеющие тангенциальный ход, контрастирование в зрачке петлеобразных сосудов

эмбриональной сосудистой сумки хрусталика, снижение флюоресценции зрачкового пояса;

- по данным ОКТ-А: прораствание сосудов через ФАЗ при сохраненной фовеальной депрессии, уменьшение размеров ФАЗ на фоне увеличения толщины сетчатки в фовеа (см. Таблицу 5.2), наличие эфиретинальной неоваскуляризации в пределах фовеальной области, не выявляемой ФАГ;

- по данным ЦДС: достоверное увеличение PI в ЦАС, достоверное увеличение  $V_{syst}$  и  $V_{diast}$  в ЗКЦА, достоверное снижение  $V_{min}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.8, 6.14, 6.20).

### 3 стадия РН

**Благоприятный тип** – низкий риск прогрессирования, характеризуется следующими признаками:

- по данным ФАГ: гиперфлюоресценция с незначительным экстравазальным выходом в зонах экстраретинальной пролиферации протяженностью не более 1-4 часовых меридианов, четко визуализирующихся в поздней фазе, незначительная по площади периферическая неперфузируемая зона, локализующаяся преимущественно в височном сегменте, множественные коллатерали вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, возможна регистрация обширной неперфузируемой аваскулярной зоны, повышенной извитости сосудов;

- по данным ФИАГ: снижение флюоресценции зрачкового пояса;

- по данным ОКТ-А: расширение ФАЗ, снижение плотности капилляров в фовеа в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях, увеличение плотности капилляров в парафовеа (см. Таблицу 5.2);

- по данным ЦДС: достоверное увеличение PI в ЦАС, достоверное снижение  $V_{max}$  и  $V_{min}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.8, 6.20).

**Неблагоприятный тип** – высокий риск прогрессирования, характеризуется следующими признаками:

- по данным ФАГ: расширение магистральных сосудов, их повышенная извитость, обширная площадь неперфузируемой аваскулярной сетчатки, различной степени выраженности гиперфлюоресценция по границе васкуляризированной сетчатки в зонах экстраретинальной пролиферации, преимущественно вблизи аваскулярной сетчатки множественные мелкие гиперфлюоресцентные очажки, чаще округлой, иногда неправильной формы с четкими границами, часто шунты в аваскулярной сетчатке, выявляемые на ранних фазах;
- по данным ФИАГ: расширенные и извитые артериолы, имеющие тангенциальный ход, контрастирование в зрачке петлеобразных сосудов эмбриональной сосудистой сумки хрусталика, снижение флюоресценции зрачкового пояса;
- по данным ОКТ-А: при сроке гестации 30-32 недели: расширение ФАЗ, снижение плотности капилляров в глубоком сосудистом сплетении, в проекции зон кистозных изменений сетчатки, множественные зоны эпиретинальной неоваскуляризации по краю ФАЗ при субфовеальной отслойке нейроэпителия; при сроке гестации 25-29 недель: резкое уменьшение ФАЗ, участки эпиретинальной неоваскуляризации в пределах фовеа, множественные зоны эпиретинальной и ретиновитреальной пролиферации в виде локальных «грибовидных» разрастаний на поверхности вала и перед ним, в ангиорежиме – неоваскулярные комплексы;
- по данным ЦДС: достоверное увеличение  $V_{\text{sys}}$  в ГА, достоверное увеличение  $PI$  и  $RI$  в ЦАС, достоверное увеличение  $V_{\text{sys}}$  в ЗКЦА; достоверное снижение  $V_{\text{min}}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.1, 6.8, 6.14, 6.20).

## Задняя агрессивная РН

**Стадия ранних клинических проявлений** характеризуется следующими признаками:

- по данным ФАГ: неперфузия обширной площади сетчатки, васкуляризирована только 1-я зона глазного дна, четкая граница между васкуляризированной и аваскулярной (неперфузированной) сетчаткой, в отличие от цифровых фотографий, возможна гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности, редко множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой;
- по данным ФИАГ: выраженная извитость сосудов радужки, отсутствие четкой дифференциации между цилиарной и зрачковой зонами;
- по данным ОКТ-А: отсутствие аваскулярной зоны в пределах фовеа с прорастанием в нее сосудов, формирующих шунты и зоны интравитреальной неоваскуляризации в виде «клубков», расширение капилляров поверхностного и глубокого сплетений, наличие интравитреальных неоваскулярных комплексов в перифовеа, множественные артериоло-венулярные шунты;
- по данным ЦДС: достоверное увеличение  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ , PI в ЦАС и  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$  в ЗКЦА, достоверное повышение  $V_{max}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.8, 6.14, 6.20).

**Стадия манифестации и развитая стадия** характеризуются следующими признаками:

- по данным ФАГ: извитость и расширение сосудов, образование множества коллатералей и шунтов, обширные поля гиперфлюоресценции в области вала экстраретинальной пролиферации, гиперфлюоресценция различной выраженности по всей площади васкуляризированной сетчатки в виде округлых или неправильной формы очажков с четкими границами, либо хаотичной сети плоскостных новообразованных сосудов с явлениями ликеджа,

размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов;

- по данным ФИАГ: неравномерный калибр, расширение, выраженная извитость сосудов радужки, отсутствие четкой дифференциации между цилиарной и зрачковой зонами, новообразованные сосуды в зрачке в виде сети шунтов, неоваскулярная иридопатия;

- по данным ОКТ-А: отсутствие ФАЗ с прорастанием в нее шунтирующих сосудов, расширение и хаотичная направленность сосудов поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, наличие множественных шунтов, участки с резко сниженной плотностью капилляров в периферии, множественные интра- и эпиретинальные неоваскулярные комплексы;

- по данным ЦДС: достоверное увеличение  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ ,  $PI$  в ЦАС и  $V_{max}$  в ЦВС по сравнению с контролем (см. Таблицы 6.8, 6.20), достоверно снижение  $V_{syst}$  в ГА по сравнению с неблагоприятным течением 3 стадии (см. Таблицу 6.1), достоверное увеличение  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$  в ЗКЦА по сравнению с контролем и неблагоприятным типом течения 3 стадии (см. Таблицу 6.14).

В Таблице 7.2 представлены сводные данные количественных показателей ОКТ-А и ЦДС при различных стадиях и типах течения активной РН в соответствии с разработанной ангиологической классификацией.

Таблица 7.2 (начало) – Сводные данные количественных показателей ОКТ-А и ЦДС ( $M \pm m$ ) при различных стадиях и типах течения активной РН в соответствии с разработанной ангиологической классификацией

ОКТ в ангиорежиме									
Показатель		1-2 стадии			3 стадия			ЗА РН	
		бл. 29-32 нед. (8)		небл.	бл.	небл. (10)		ранн.	разв. маниф.
N (кол-во глаз)		сред. 4	тяж. 4	6	6	29-32 нед. 5	25-28 нед. 5	4	3
Толщина сетчатки в фовеа, мкм		173±3,06	152±2,71	268±7,97	171±4,15	221±4,93	347±12,67	241±13,09	282±33,44
Площадь ФАЗ, мм <sup>2</sup>		0,382±0,01	0,795±0,02	0,105±0,02	0,427±0,09	0,403±0,121	0,054±0,06	0	0
Периметр ФАЗ, мм		2,395±0,05	3,907±0,07	1,155±0,12	2,613±0,23	2,692±0,37	0,93±0,05	0	0
Плотность сосудов поверхностного сплетения, %	Фовеа	24,7±0,47	7,2±0,59	33,2±0,89	27,9±3,28	28,2±6,47	38,8±0,65	40,7±0,31	37,7±0,2
	Парафовеа	40,4±0,4	36,5±1,93	36,98±0,42	42,3±1,39	42,0±0,78	45,9±0,44	44,4±1,42	45,4±1,2
Плотность сосудов глубокого сплетения, %	Фовеа	33,7±0,5	6,6±0,8	30,2±1,81	29,2±2,81	24,2±1,81	45,1±1,05	42,0±1,5	39,0±1,5
	Парафовеа	40,0±1,3	38,8±1,58	32,9±1,69	42,6±0,92	36,9±1,79	48,4±0,5	47,5±1,65	49,5±1,3

Таблица 7.2 (продолжение) – Сводные данные количественных показателей ОКТ-А и ЦДС ( $M \pm m$ ) при различных стадиях и типах течения активной РН в соответствии с разработанной ангиологической классификацией

ЦДС								
Показатель		1 стадия		2 стадия		3 стадия		3А РН
		бл.	небл.	бл.	небл.	бл.	небл.	
ГА	Vsyst, мм/сек	28,76±1,1	32,91±0,65	30,71±0,46	33,38±2,85	32,19±4,72	45,19±2,94	34,13±1,76
	Vdiast, мм/сек	4,01±0,12	3,67±0,27	2,71±0,45	4,13±0,36	2,80±0,23	3,85±0,26	3,71±0,23
	RI	0,86±0,01	0,85±0,03	0,88±0,03	0,89±0,03	0,83±0,09	0,93±0,06	0,88±0,02
	PI	2,29±0,12	2,63±0,32	2,39±0,17	2,42±0,31	2,71±0,11	2,75±0,43	2,77±0,18
ЦАС	Vsyst, мм/сек	5,51±0,99	6,71±0,57	5,90±0,34	7,33±0,64	7,10±0,17	7,66±0,63	11,70±0,67
	Vdiast, мм/сек	1,75±0,36	1,91±0,04	1,90±0,21	2,07±0,15	2,10±0,32	2,24±0,37	3,04±0,18
	RI	0,69±0,01	0,73±0,03	0,68±0,02	0,72±0,04	0,69±0,01	0,70±0,04	0,74±0,01
	PI	1,78±0,04	2,02±1,19	1,76±0,09	1,64±0,14	1,63±0,10	1,86±0,24	2,38±0,40
ЗКЦА	Vsyst, мм/сек	4,85±0,5	7,00±0,84	4,74±0,33	8,64±0,98	5,12±0,11	7,31±0,37	8,58±0,16
	Vdiast, мм/сек	1,73±0,25	2,30±0,20	1,49±0,10	2,70±0,57	2,17±0,11	2,55±0,17	3,39±0,12
	RI	0,70±0,04	0,69±0,03	0,71±0,04	0,67±0,04	0,65±0,03	0,70±0,02	0,60±0,01
	PI	1,37±0,17	1,23±0,07	1,38±0,06	1,32±0,14	1,33±0,07	1,40±0,09	1,26±0,03
ЦВС	Vmax, мм/сек	2,66±0,42	3,55±0,21	2,78±0,10	4,75±0,51	3,21±0,11	4,95±0,55	6,62±0,20
	Vmin, мм/сек	0,80±0,09	1,53±0,09	1,03±0,04	1,46±0,17	1,14±0,03	1,75±0,22	2,43±0,09



Данная классификация дополняет разработанную ранее клинικο-морфометрическую классификацию<sup>1</sup> активной РН систематизированными описательными характеристиками флюоресцентно-ангиографических и количественными показателями томографических и доплерографических исследований сосудов глаза у недоношенных детей.

В целом, ангиографическая классификация позволяет перейти на новый качественный уровень понимания активной РН как сосудистой патологии. Посредством всестороннего изучения сосудистой системы глаза на различных уровнях были обнаружены патологические изменения на всем ее протяжении от глазной артерии до мельчайших капилляров сосудистого русла, что дает основание характеризовать ретинопатию недоношенных как ангиоретинопатию.

### **7.3. Информативные прогностические признаки типа течения активной РН по данным ангиографических, томографических и доплерографических исследований**

Анализ данных ангиографических и доплерографических исследований, результаты которого подробно изложены в главах 3-6 и систематизированы в разработанной ангиологической классификации активной РН, позволил установить, что определенные флюоресцентно-ангиографические признаки, а также количественные показатели ОКТ в

---

<sup>1</sup> Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. – 2008. - №1. – С. 32-34; Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. – 2013. - № 2. – С. 68-72.

ангиорежиме и цветового дуплексного сканирования сосудов глаза имеют корреляцию с типом течения заболевания.

В клинической практике особо пристальное внимание, безусловно, следует уделять неблагоприятному типу течения активной РН, характеризующемуся высоким риском прогрессирования, что требует раннего выявления и проведения лечебных мероприятий для достижения стойкого регресса и во избежание неблагоприятных исходов заболевания.

Однозначно дифференцировать тип течения патологического процесса при первом осмотре пациента с активной РН можно только при наличии точных прогностических критериев, определению которых на основании результатов проведенных ангиографических и доплерографических исследований и посвящены следующие пункты данной главы настоящей диссертации.

### **7.3.1 Информативные прогностические флюоресцентно-ангиографические признаки типа течения активной РН**

В ходе проведенных методом ФАГ исследований у пациентов с 1-3 стадиями активной РН (n=180) были выявлены и изучены патологические флюоресцентно-ангиографические признаки, условно разделенные на 3 группы в зависимости от локализации на глазном дне ребенка: вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, в аваскулярной сетчатке, в васкуляризированной сетчатке (Таблица 7.3).

Все вышперечисленные признаки были качественными и имели дихотомические характеристики: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака.

Таблица 7.3 – Зоны глазного дна и исследуемые флюоресцентно-ангиографические признаки

<b>Зона границы с аваскулярной сетчаткой</b>	Гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности
	Повышенная извитость сосудов
	Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой
	Размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов
<b>Зона аваскулярной сетчатки</b>	Обширная неперфузируемая аваскулярная зона
	Шунты в виде единичных сосудов
	Шунты в виде сети неполноценных сосудов
<b>Зона васкуляризированной сетчатки</b>	Появление гиперфлюоресцентных округлых очагов
	Повышенная извитость сосудов
	Зоны капиллярной неперфузии
	Шунты в виде сети неполноценных сосудов
	Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий

Два признака: обширная неперфузируемая аваскулярная зона и повышенная извитость сосудов в васкуляризированной сетчатке – были исключены из дальнейшего анализа, поскольку выявляются не только в ходе ФАГ глазного дна, но и по данным других методов исследования (цифровой ретиноскопии и непрямой бинокулярной офтальмоскопии).

Учитывая разнообразие флюоресцентно-ангиографической картины при активной РН и необходимость выявления наиболее чувствительных из них в отношении типа течения заболевания, оставшиеся 10 признаков были

включены в ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC) для каждого из них (Таблица 7.4).

Таблица 7.4 – Площадь под ROC-кривой (AUC) для флюоресцентно-ангиографических признаков активной РН

Условное обозначение признака	Полное наименование признака	AUC
P1	Гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности	0,628
P2	Повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой	0,867
P3	Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой	0,294
P4	Размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов	0,656
P5	Шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке	0,617
P6	Шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной зоне сетчатки	0,6
P7	Появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне	0,733
P8	Зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке	0,806
P9	Шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке	0,594
P10	Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий в васкуляризированной сетчатке	0,561

Из таблицы 7.4 видно, что очень хороший показатель AUC ( $0,9 > AUC \geq 0,8$ ) имеют флюоресцентно-ангиографические признаки: повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке, – хороший показатель AUC ( $0,8 > AUC \geq 0,7$ ) – появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне, средний показатель AUC ( $0,7 > AUC \geq 0,6$ ) – размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов, гиперфлюоресценция в области вала различной степени

выраженности, шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке и шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной зоне сетчатки, неудовлетворительный ( $0,6 > AUC \geq 0,5$ ) – шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке, блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий в васкуляризированной сетчатке.

Дополнительно определяли тесноту связи с типом течения активной РН каждого признака ФАГ глазного дна с использованием аналога коэффициента корреляции Пирсона для дихотомических переменных – коэффициента  $\phi$ . Полученные результаты представлены в Таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Значение коэффициента  $\phi$  для флюоресцентно-ангиографических признаков активной РН

Условное обозначение признака	Полное наименование признака	Значение $\phi$
P1	Гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности	0,254
P2	Повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой	0,725
P3	Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой	-0,416
P4	Размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов	0,413
P5	Шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке	0,415
P6	Шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной зоне сетчатки	0,133
P7	Появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне	0,474
P8	Зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке	0,574
P9	Шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке	0,295
P10	Блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий в васкуляризированной сетчатке	0,195

Исходя из данных Таблицы 7.5, высокую тесноту корреляционной связи (в интервале от 0,7 до 0,9) с типом течения активной РН имеет флюоресцентно-ангиографический признак повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, заметную (в интервале от 0,5 до 0,7) – зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке, умеренную (в интервале от 0,3 до 0,5) – флюоресцентно-ангиографические признаки: появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне, множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой, размытые поля гиперфлюоресценции на поздних фазах, маскирующее состояние сосудов, шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке, слабую (менее 0,3) – гиперфлюоресценция в области вала различной степени выраженности, шунты в виде сети неполноценных сосудов в аваскулярной зоне сетчатки, шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке, блокада флюоресценции в зонах преретинальных геморрагий в васкуляризированной сетчатке.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заключить, что наиболее информативным в прогнозе типа течения активной РН **флюоресцентно-ангиографическим признаком является повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой**. Кроме того, к достаточно информативным признакам мы отнесли **зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке** (AUC=0,806 – очень хороший уровень информативности,  $\phi=0,574$  – заметная теснота корреляционной связи с типом) и **появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне сетчатки** (AUC=0,733 – хороший уровень информативности,  $\phi=0,474$  – умеренная теснота корреляционной связи с типом). Остальные флюоресцентно-ангиографические признаки не показали значимой важности в отношении определения типа течения активной РН.

### 7.3.2. Информативные прогностические показатели типа течения активной РН по данным ОКТ в ангиорегиме

Оценка результатов исследований, проведенных методом ОКТ в ангиорегиме, у пациентов с 1-3 стадиями активной РН (n=30) базировалась на анализе количественных параметров: размеров ФАЗ (площади и периметра), толщины сетчатки в фовеа, центральной фовеальной и парафовеальной плотности сосудов поверхностного и глубокого капиллярных сплетений. Анализируемые показатели представлены в Таблице 7.6.

Прогностическое значение показателей определяли с помощью ROC-анализа и комплексно – методом дискриминантного анализа.

Для оценки характеристических кривых (ROC) вычисляли площадь под кривой (AUC) (Таблица 7.6).

Таблица 7.6 – Площадь под ROC-кривой (AUC) для показателей ОКТ в ангиорегиме

Условное обозначение признака	Полное наименование признака	AUC
V1	Площадь ФАЗ	0,948
V2	Периметр ФАЗ	0,935
V3	Плотность глубокого капиллярного сплетения в парафовеа	0,515
V4	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в парафовеа	0,359
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа	0,147
V6	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в фовеа	0,094
V7	Толщина сетчатки в фовеа	0,011

Из Таблицы 7.6 очевидно, что площадь и периметр ФАЗ имеют наиболее тесную связь с типом течения активной РН.

Дискриминантный анализ выполняли посредством программного пакета Statistica 13.3. Являясь многомерным методом, он позволяет изучать различия

между группами по нескольким переменным одновременно и основан на нахождении такой линейной комбинации переменных ( $V_1, \dots, V_7$ ), которая оптимально дифференцировала бы рассматриваемые группы (в нашем случае две группы: 1 – благоприятный тип, 2 – неблагоприятный тип).

Интерпретация результатов дискриминантного анализа производилась с использованием основных статистик: лямбда Уилкса (Wilks' Lambda), частная лямбда (Partial Lambda), F-критерий (F-remove), уровень значимости F-критерия (p-value), толерантность (Toler.), коэффициент множественной корреляции ( $R^2$ ).

Результаты дискриминантного анализа показателей ОКТ в ангиорежиме представлены в Таблице 7.7.

Таблица 7.7 – Итоговая таблица дискриминантного анализа показателей ОКТ в ангиорежиме

		Итоговая таблица дискриминантного анализа данных Число переменных: 7; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: ,29898 F(7,22)=7,3692 p<,0001					
<b>Признак</b>		Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий	p-value	Толерантность	$R^2$
V1	Площадь ФАЗ	0,2999936	0,996803	0,070551	0,793010	0,047950	0,0952050
V2	Периметр ФАЗ	0,301865	0,990434	0,212483	0,649352	0,114758	0,885242
V3	Плотность глубокого капиллярного сплетения в парафовеа	0,299369	0,998691	0,028843	0,866693	0,204975	0,795026
V4	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в парафовеа	0,301140	0,992818	0,159148	0,693789	0,288761	0,711239
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа	0,310374	0,963280	0,838628	0,369719	0,057217	0,942783
V6	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в фовеа	0,308777	0,968262	0,721117	0,404924	0,050545	0,949455
V7	Толщина сетчатки в фовеа	0,329159	0,908306	2,220908	0,150352	0,572190	0,427810



Как видно из Таблицы 7.7, проведенный дискриминантный анализ не позволил выделить значимые признаки, поэтому был проведен пошаговый дискриминантный анализ, результаты которого представлены в Таблице 7.7.

Таблица 7.8 – Итоговая таблица пошагового дискриминантного анализа показателей ОКТ в ангиорежиме

		Итоговая таблица дискриминантного анализа данных Число переменных: 3; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: ,31219 F(3,26)=19,095 p<,0000					
<b>Признак</b>		Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий	p-value	Толерантность	R <sup>2</sup>
V1	Площадь ФАЗ	0,394502	0,791345	6,855478	0,014543	0,281929	0,718071
V7	Толщина сетчатки в фовеа	0,345218	0,904316	2,750999	0,109211	0,771190	0,228810
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа	0,326580	0,955926	1,198762	0,283609	0,327391	0,672609

Анализируя значения полученных статистик, из Таблицы 7.8 видно, что более важным признаком среди изучаемых параметров ОКТ в ангиорежиме является площадь ФАЗ (по сравнению с другими переменными: большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный F-критерий).

Значения стандартизованных коэффициентов дискриминантной функции отражены в Таблице 7.9.

Таблица 7.9 – Стандартизованные коэффициенты (Standardized Coefficients for Canonical Variables) дискриминантной функции для переменных – показателей ОКТ в ангиорежиме

<b>Признак</b>		Standardized Coefficients for Canonical Variables
V1	Площадь ФАЗ	1,037313
V7	Толщина сетчатки в фовеа	0,442408
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа	-0,424720

Как видно из Таблицы 7.9, наибольшее значение стандартизированного коэффициента для площади ФАЗ по сравнению с остальными признаками подтверждает ее ценность в определении типа течения РН. Данная переменная вносит наибольший вклад в значение дискриминантной функции.

Полученная каноническая дискриминантная функция с показателями ОКТ в ангиорегиме в качестве переменных имеет вид:

$$Y = - 0,778 + 5,618 * V1 + 0,037 * V5 - 0,0098 * V7,$$

где Y – тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип); V1 – площадь ФАЗ, V5 – плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа, V7 – толщина сетчатки в фовеа.

Оценочный критерий качества уравнения  $\chi^2$  равен 29,58149 для 3 степеней свободы при уровне значимости  $p < 0,0001$ . Вероятность классифицирования переменных по выходному параметру Y составила: для неблагоприятного типа течения активной РН – 82,35%, благоприятного – 100%.

Таким образом, по результатам проведенного статистического анализа была установлена высокая прогностическая ценность **площади ФАЗ** по данным **ОКТ в ангиорегиме** в отношении типа течения активной РН, что согласуется с полученными клиническими данными, описанными в Главе 5. Так, для неблагоприятного типа течения 1-2 стадий активной РН характерным является уменьшение размеров ФАЗ по сравнению с благоприятным типом течения, а также недоношенными без РН ( $p < 0,05$ ). При неблагоприятном типе течения 3 стадии отмечалось резкое уменьшение размеров ФАЗ, в ангиорегиме четко определялись неоваскулярные комплексы. Кроме того, была выявлена высокая прямая корреляция размеров ФАЗ от гестационного

срока (т.е. от степени зрелости младенцев) ( $r_s=0,705$ ,  $p<0,05$ ) для всех пациентов, которым выполнялась ОКТ-А.

### **7.3.3. Информативные прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС**

Оценка результатов исследований, проведенных методом ЦДС, у пациентов с 1-3 стадиями активной РН ( $n=48$ ) базировалась на определении гемодинамических показателей  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ ,  $RI$ ,  $PI$  в артериях: глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях – и  $V_{max}$ ,  $V_{min}$  в венах: центральной вене сетчатки и верхней глазничной вене. При этом, как было описано в Главе 6, гемодинамические показатели в ВГВ имели широкий разброс значений и носили малоинформативный характер; каких-либо зависимостей и тенденций при переходе от стадии к стадии или от благоприятного типа к неблагоприятному на вошедшем в исследование клиническом материале выявлено не было.

Исходя из вышесказанного, изучение диагностической информативности гемодинамических показателей в сосудах глаза при активной РН было выполнено на основании параметров кровотока в ГА, ЦАС, ЗКЦА, ЦВС, без учета гемодинамических показателей в ВГВ.

#### **7.3.3.1. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в глазной артерии**

Прогностическое значение гемодинамических показателей в ГА определяли с помощью ROC-анализа и комплексно – методом дискриминантного анализа.

Для оценки характеристических кривых (ROC) вычисляли площадь под кривой (AUC) (Таблица 7.10).

Таблица 7.10 – Площадь под ROC-кривой (AUC) для гемодинамических показателей в ГА

Гемодинамические показатели в ГА	AUC
$V_{\text{sys}}$	0,899
$V_{\text{diast}}$	0,778
RI	0,642
PI	0,602

Из Таблицы 7.10 видно, что более тесную связь с типом течения активной РН имеют показатели  $V_{\text{sys}}$  и  $V_{\text{diast}}$  ( $AUC > 0,7$ ). Полученные значения AUC для RI и PI не достигают порогового значения.

Результаты дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ГА представлены в Таблице 7.11.

Таблица 7.11 – Итоговая таблица дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ГА

Признак	Итоговая таблица дискриминантного анализа данных Число переменных: 4; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: ,58074 F(4,57)=10,288 p<,0000					
	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий	p-value	Толерантность	R <sup>2</sup>
$V_{\text{sys}}$	0,708069	0,820179	12,49701	0,000817	0,840022	0,159978
$V_{\text{diast}}$	0,705050	0,823690	12,20078	0,000931	0,970486	0,029514
RI	0,582011	0,997822	0,12444	0,725567	0,977057	0,022943
PI	0,584094	0,994264	0,32885	0,568590	0,834904	0,165096

Анализируя значения полученных статистик, из Таблицы 7.10 следует, что наиболее важными среди изучаемых гемодинамических показателей в ГА являются  $V_{\text{sys}}$  и  $V_{\text{diast}}$  (по сравнению с индексами резистентности: большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный F-критерий).

Значения стандартизированных коэффициентов дискриминантной функции отражены в Таблице 7.12.

Таблица 7.12 – Стандартизированные коэффициенты (Standardized Coefficients for Canonical Variables) дискриминантной функции для переменных – гемодинамических показателей в ГА

Признак	Standardized Coefficients for Canonical Variables
$V_{\text{sys}}$	0,714553
$V_{\text{diast}}$	0,658269
RI	0,072924
PI	0,128014

Представленные в Таблице 7.12 большие значения стандартизированных коэффициентов подтверждают важность  $V_{\text{sys}}$  и  $V_{\text{diast}}$  в определении типа течения активной РН по сравнению с индексами резистентности, поскольку вносят наибольший вклад в значение дискриминантной функции.

Полученная каноническая дискриминантная функция с гемодинамическими параметрами в ГА в качестве переменных имеет вид:

$$Y = -9,877 + 0,150 * V_{\text{sys}} + 0,904 * V_{\text{diast}} + 1,005 * \text{RI} + 0,295 * \text{PI},$$

где  $Y$  – тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип).

Оценочный критерий качества уравнения  $\chi^2$  равен 31,51992 для 4 степеней свободы при уровне значимости  $p=0,000002$ . Вероятность классифицирования переменных по выходному параметру  $Y$  составила: для неблагоприятного типа течения активной РН – 78,13%, благоприятного – 96,67%.

Таким образом, среди гемодинамических показателей в ГА, определяемых методом ЦДС, наиболее важными в прогнозе типа течения активной РН выступают значения  $V_{syst}$  и  $V_{dyast}$ .

Заметная диагностическая роль  $V_{syst}$  в ГА на фоне остальных гемодинамических параметров была продемонстрирована в ходе проведенных клинических исследований. Как описано в Главе 6, основные различия между типами течения заболевания были связаны с достоверным повышением значения  $V_{syst}$  у детей с неблагоприятным течением 1-3 стадий активной РН, характеризующимся значительно более выраженными проявлениями патологической ангиоархитектоники и пролиферативной активности сетчатки, по сравнению с благоприятным.

Согласно описанным в Главе 6 клиническим результатам, в отношении  $V_{dyast}$  в ГА не было обнаружено достоверных различий между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий активной РН ( $p=0,081$ ). Это может быть связано с недостаточным размером выборки. Не исключено, что при увеличении исходных данных значимость  $V_{dyast}$  в ГА в отношении типа течения заболевания могла бы стать более заметной.

### **7.3.3.2. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в центральной артерии сетчатки**

Прогностическое значение гемодинамических показателей в ГА определяли с помощью ROC-анализа и комплексно – методом дискриминантного анализа.

Для оценки характеристических кривых (ROC) вычисляли площадь под кривой (AUC) (Таблица 7.13).

Таблица 7.13 – Площадь под ROC-кривой (AUC) для гемодинамических показателей в ЦАС

Гемодинамические показатели в ЦАС	AUC
$V_{syst}$	0,803
$V_{diast}$	0,514
RI	0,697
PI	0,624

Из Таблицы 7.12 видно, что более выраженная связь с типом течения активной РН по сравнению с другими имеет показатель  $V_{syst}$  (AUC>0,8). Полученные значения AUC для  $V_{diast}$ , RI и PI не достигают порогового значения.

Результаты дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ЦАС представлены в Таблице 7.14.

Таблица 7.14 – Итоговая таблица дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ЦАС

Признак	Итоговая таблица дискриминантного анализа данных Число переменных: 4; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: ,66610 F(4,56)=7,0178 p<,0001					
	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий	p-value	Толерантность	R <sup>2</sup>
$V_{syst}$	0,862268	0,772501	16,49178	0,000153	0,548995	0,451005
$V_{diast}$	0,696462	0,956410	2,55228	0,115764	0,399367	0,600633
RI	0,666538	0,999348	0,03655	0,849077	0,414350	0,585650
PI	0,676248	0,984999	0,85288	0,359702	0,561691	0,438309

Анализируя значения полученных статистик, из Таблицы 7.14 следует, что наиболее важным среди изучаемых гемодинамических показателей в ЦАС является максимальная систолическая скорость кровотока  $V_{syst}$  (по сравнению с другими переменными: большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный F-критерий).

Полученные значения стандартизированных коэффициентов дискриминантной функции представлены в Таблице 7.15.

Представленные в Таблице 7.15 значения стандартизированных коэффициентов свидетельствуют о наибольшем вкладе  $V_{\text{syst}}$  в значение дискриминантной функции.

Таблица 7.15 – Стандартизованные коэффициенты (Standardized Coefficients for Canonical Variables) дискриминантной функции для переменных – гемодинамических показателей в ЦАС

Признак	Standardized Coefficients for Canonical Variables
$V_{\text{syst}}$	1,114037
$V_{\text{diast}}$	-0,571741
RI	-0,068661
PI	0,282821

Полученная каноническая дискриминантная функция с гемодинамическими параметрами в ЦАС в качестве переменных имеет вид:

$$Y = - 5,465 + 1,153 * V_{\text{syst}} - 1,115 * V_{\text{diast}} - 1,219 * \text{RI} + 0,790 * \text{PI},$$

где  $Y$  – тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип).

Оценочный критерий качества уравнения  $\chi^2$  равен 23,159968 для 4 степеней свободы при уровне значимости  $p=0,000118$ .

Таким образом, наиболее информативным гемодинамическим показателем в ЦАС является  $V_{\text{syst}}$ . Однако, результаты клинических исследований, представленные в Главе 6, не выявили различий по  $V_{\text{syst}}$  в ЦАС между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий РН. Это позволяет говорить лишь об относительной значимости  $V_{\text{syst}}$  по сравнению с другими гемодинамическими параметрами в ЦАС, а не о ее информативности



в определении типа течения активной РН, что подтверждается недостаточным качеством разделения объектов по типам (83,87% – для неблагоприятного типа и 66,6% – для благоприятного течения заболевания).

### 7.3.3.3. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в задних коротких цилиарных артериях

Прогностическое значение гемодинамических показателей в ЗКЦА определяли с помощью ROC-анализа и комплексно – методом дискриминантного анализа.

Для оценки характеристических кривых (ROC) вычисляли площадь под кривой (AUC) (Таблица 7.16).

Таблица 7.16 – Площадь под ROC-кривой (AUC) для гемодинамических показателей в ЗКЦА

Гемодинамические показатели в ЗКЦА	AUC
$V_{syst}$	0,984
$V_{diast}$	0,876
RI	0,475
PI	0,712

Из Таблицы 7.16 видно, что  $V_{syst}$  и  $V_{diast}$  имеют более тесную связь с типом течения активной РН ( $AUC > 0,8$ ) по сравнению с RI и PI.

Результаты дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ЗКЦА представлены в Таблице 7.17.

Анализируя значения полученных статистик, из Таблицы 7.17 следует, что наиболее значимым среди изучаемых гемодинамических показателей в ЗКЦА является максимальная систолическая скорость кровотока  $V_{syst}$  (по сравнению с другими переменными: большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный F-критерий).

Таблица 7.17 – Итоговая таблица дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ЗКЦА

Итоговая таблица дискриминантного анализа данных Число переменных: 4; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: ,31681 F(4,58)=31,269 p<,0000						
Признак	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий	p-value	Толерантность	R <sup>2</sup>
V <sub>syst</sub>	0,577586	0,548504	47,74213	0,000000	0,423816	0,576184
V <sub>diast</sub>	0,331574	0,955467	2,70328	0,105552	0,295480	0,704521
RI	0,321804	0,984477	0,91454	0,342882	0,395037	0,604963
PI	0,317986	0,996296	0,21565	0,644117	0,637882	0,362118

Значения стандартизованных коэффициентов дискриминантной функции представлены в Таблице 7.18.

Таблица 7.18 – Стандартизованные коэффициенты (Standardized Coefficients for Canonical Variables) дискриминантной функции для переменных – гемодинамических показателей в ЗКЦА

Признак	Standardized Coefficients for Canonical Variables
V <sub>syst</sub>	-1,24872
V <sub>diast</sub>	0,46968
RI	0,23983
PI	0,09220

Из Таблицы 7.18 видно, что наибольший вклад в значение дискриминантной функции вносит переменная V<sub>syst</sub>, имея наибольшее абсолютное значение стандартизованного коэффициента по сравнению с другими переменными.

Полученная каноническая дискриминантная функция с гемодинамическими параметрами в ЗКЦА в качестве переменных имеет вид:

$$Y = 2,245 - 1,311 * V_{syst} + 0,971 * V_{diast} + 4,744 * RI + 0,510 * PI,$$

где  $Y$  – тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип).

Оценочный критерий качества уравнения  $\chi^2$  равен 67,81802 для 4 степеней свободы при уровне значимости  $p=0,000000$ . Вероятность классифицирования переменных по выходному параметру  $Y$  составила: для неблагоприятного типа течения активной РН – 93,75%, благоприятного – 100%.

Таким образом, наиболее информативным гемодинамическим параметром в ЗКЦА в отношении типа течения активной РН является  $V_{\text{sys}}$ . Прогностическая ценность показателей  $V_{\text{diast}}$ ,  $RI$ ,  $PI$  оказалась незначительной.

Полученные результаты статистического анализа перекликаются с данными клинических исследований, представленными в Главе 6. Так, сравнение показателей кровотока между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий выявило достоверные различия по  $V_{\text{sys}}$  ( $p=0,002$ ). Кроме того, различия между типами имели место и в отношении  $V_{\text{diast}}$  и  $PI$  в ЗКЦА ( $p=0,007$  и  $p=0,030$  соответственно), что нашло отражение в хороших величинах AUC для данных параметров (0,876 и 0,712 соответственно).

#### **7.3.3.4. Прогностические показатели типа течения активной РН по данным ЦДС в центральной вене сетчатки**

Прогностическое значение гемодинамических показателей в ЦВС определяли с помощью ROC-анализа и комплексно – методом дискриминантного анализа.

Для оценки характеристических кривых (ROC) вычисляли площадь под кривой (AUC) (Таблица 7.19).

Таблица 7.19 – Площадь под ROC-кривой (AUC) для гемодинамических показателей в ЦВС

Гемодинамические показатели в ЦВС	AUC
$V_{\max}$	0,959
$V_{\min}$	0,971

Из Таблицы 7.19 видно, что и максимальная, и минимальная скорости кровотока в ЦВС практически в равной степени демонстрируют очень сильную связь с типом течения активной PH (AUC>0,9).

Результаты дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ЦВС представлены в Таблице 7.20.

Таблица 7.20 – Итоговая таблица дискриминантного анализа гемодинамических показателей в ЦВС

Признак	Итоговая таблица дискриминантного анализа данных Число переменных: 2; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: ,36473 F(2,58)=50,512 p<,0000					
	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий	p-value	Толерантность	R <sup>2</sup>
$V_{\max}$	0,385613	0,945836	3,321410	0,0735540	0,746655	0,253346
$V_{\min}$	<b>0,516089</b>	<b>0,706713</b>	<b>24,07012</b>	<b>0,000008</b>	<b>0,746655</b>	<b>0,253346</b>

Анализируя значения полученных статистик, из Таблицы 7.20 следует, что наиболее значимой из гемодинамических показателей в ЦВС является минимальная скорость кровотока  $V_{\min}$  (по сравнению с другими переменными: большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный F-критерий).

Значения стандартизированных коэффициентов дискриминантной функции представлены в Таблице 7.21.

Из Таблицы 7.21 видно, что больший вклад в значение дискриминантной функции вносит переменная  $V_{\min}$ .

Таблица 7.21 – Стандартизованные коэффициенты (Standardized Coefficients for Canonical Variables) дискриминантной функции для переменных – гемодинамических показателей в ЦВС

Признак	Standardized Coefficients for Canonical Variables
$V_{\max}$	-0,337921
$V_{\min}$	-0,786333

Полученная каноническая дискриминантная функция с гемодинамическими параметрами в ЦВС в качестве переменных имеет вид:

$$Y = 5,65 - 0,431 * V_{\max} - 3,105 * V_{\min},$$

где  $Y$  – тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип).

Оценочный критерий качества уравнения  $\chi^2$  равен 58,49922 для 2 степеней свободы при уровне значимости  $p=0,000000$ . Вероятность классифицирования переменных по выходному параметру  $Y$  составила: для неблагоприятного типа течения активной РН – 87,09%, благоприятного – 100%.

Таким образом, наиболее информативным прогностическим гемодинамическим показателем в ЦВС в отношении типа течения активной РН является  $V_{\min}$ .

Полученные результаты статистического анализа согласуются с данными клинических исследований, описанными в Главе 6. Так, было установлено, что  $V_{\min}$  при неблагоприятном типе течения достоверно выше, чем при благоприятном ( $p=0,001$ ). При этом по сравнению с группой контроля (недоношенные без РН) значения  $V_{\min}$  достоверно ниже ( $p<0,05$ ), что указывает на тяжелейшее расстройство глазной гемодинамики при РН.

Описанное в клинической части данной работы достоверное повышение  $V_{\max}$  при неблагоприятном течении 1-3 стадий ( $p=0,006$ ) нашло своё отражение в высоком значении  $AUC=0,959$  по данным ROC-анализа.

Следует отметить, что при оценке гемодинамических показателей в ЦВС необходимо учитывать особенности строения венозной стенки: она тоньше, чем артериальная, внутренний эластический слой развит значительно слабее, поэтому легко спадается в систолу, когда происходит повышение офтальмотонуса, что отражается и на скорости кровотока.

#### **7.4. Прогностическая модель типа течения активной РН на основе данных ангиографических, томографических и доплерографических исследований**

В предыдущих пунктах данной главы диссертационного исследования были найдены наиболее информативные прогностические показатели типа течения активной РН по данным ФАГ глазного дна, ОКТ в ангиорежиме и ЦДС, – а также показано высокое качество используемых диагностических методов оценки сосудистых изменений в определении типа течения заболевания.

Это позволило построить прогностическую модель типа течения активной РН на основе данных ангиографических и доплерографических исследований.

Построение прогностической модели, позволяющей определять тип течения (благоприятный или неблагоприятный) активной РН, выполняли при помощи модуля множественной регрессии программы Statistica 13.3 («Tibco Software Inc.», США).

В качестве зависимой переменной использовался дихотомический признак типа течения активной РН (благоприятный тип, неблагоприятный тип).

Информационной базой для построения модели выделенные из всего массива изученных в ходе проведенного исследования признаков информативные прогностические показатели типа течения активной РН: площадь ФАЗ,  $V_{\text{syst}}$  и  $V_{\text{diast}}$  в ГА,  $V_{\text{syst}}$  в ЗКЦА,  $V_{\text{min}}$  в ЦВС.

Оценка корреляционных связей переменных позволила определить набор предикторов, не имеющих корреляционной связи друг с другом. Итоговая матрица корреляционного анализа представлена в Таблице 7.22.

Таблица 7.22 – Итоговая матрица корреляционного анализа

	Площадь ФАЗ	$V_{\text{diast}}$ в ГА
Площадь ФАЗ	1,000000	0,227684
$V_{\text{diast}}$ в ГА	0,227684	1,000000

Из Таблицы 7.22 следует, что в регрессионное уравнение могут входить две независимые переменные: площадь ФАЗ и  $V_{\text{diast}}$  в ГА, – остальные переменные,  $V_{\text{syst}}$  в ГА,  $V_{\text{syst}}$  в ЗКЦА,  $V_{\text{min}}$  в ЦВС, имели значимую тесноту корреляционной взаимосвязи.

Построение линейной регрессионной модели позволило получить уравнение, в котором уровень значимости  $p$  был достоверным ( $p < 0,001$ ) для всех переменных:

$$Y = 1,256 - 1,430 * X_1 + 0,232 * X_2$$

где:  $Y$  – отклик (зависимая переменная), характеризующий тип течения активной РН;  $X_1$  – площадь ФАЗ;  $X_2$  –  $V_{\text{diast}}$  в ГА.

Коэффициент детерминации  $R^2$  для данного уравнения составил 0,71497 при  $p=0,00001$ , критерий Фишера = 23,830 (при критическом значении 2,19), что свидетельствует о статистической значимости регрессии.

Результатом построения нелинейной экспоненциальной регрессионной модели явилось уравнение:

$$Y = \exp(1,256 - 1,430 \cdot X_1 + 0,232 \cdot X_2) / (1 + \exp(1,256 - 1,430 \cdot X_1 + 0,232 \cdot X_2))$$

где:  $Y$  – отклик (зависимая переменная), характеризующий тип течения активной РН;  $X_1$  – площадь ФАЗ;  $X_2$  –  $V_{diast}$  в ГА.

В данном уравнении зависимая переменная  $Y$  принимает значения 0 (благоприятный тип течения активной РН) или 1 (неблагоприятный тип течения активной РН) при задаваемых значениях независимых переменных  $X_1, X_2$ .

Таким образом, проведенные исследования позволили определить информативные прогностические признаки типа течения активной РН. К ним относятся качественные флюоресцентно-ангиографические признаки, наличие которых характеризует неблагоприятное течение заболевания с высоким риском прогрессирования: повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке, появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне сетчатки. Количественными показателями типа течения активной РН выступают площадь ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические параметры по данным ЦДС:  $V_{syst}$  и  $V_{diast}$  в ГА,  $V_{syst}$  в ЗКЦА,  $V_{min}$  в ЦВС. Для каждого из типов течения заболевания, благоприятного и неблагоприятного, в ходе предыдущих этапов настоящего исследования были определены средние величины количественных показателей (см. Таблицу 7.2).



Проверка качества используемых в данном исследовании диагностических методов для изучения изменений в сосудах глаза у пациентов с активной РН показала, что наиболее качественными в определении типа течения активной РН являются методы ФАГ и ОКТ в ангиорежиме. Допплерографическое исследование дает чуть менее точный результат относительно типа течения заболевания по сравнению с ФАГ и ОКТ в ангиорежиме. В целом, качество всех представленных методов исследования состояния сосудов глаза можно охарактеризовать как высокое, дающее вероятность определения неблагоприятного типа течения активной РН более 80% и тесноту корреляционной связи с типом от 0,785 и выше.

Кроме того, полученные результаты позволили построить прогностическую модель типа течения активной РН. В данной модели независимыми переменными являются значения площади фовеальной аваскулярной зоны по данным ОКТ в ангиорежиме, а также  $V_{diast}$  в ГА по данным ЦДС, при этом зависимая переменная принимает значения 0 – благоприятный – или 1 – неблагоприятный тип течения активной РН.

Полученная прогностическая модель дает возможность с высокой вероятностью ( $R^2=0,71497$  при  $p=0,00001$ ) определять тип течения активной РН, что открывает перспективы для проведения телемедицинских консультаций пациентов на основе высокоинформативных современных диагностических методов с выявлением неблагоприятного характера течения патологического процесса на ранних стадиях и своевременным выполнением его раннего лечения в специализированных центрах, что позволит достигать благоприятных исходов и обеспечить полноценную социальную реабилитацию пациентов, перенесших РН.

Обобщив полученные в ходе проведенного исследования результаты, мы предлагаем рациональный алгоритм проведения телемедицинских

консультаций пациентов с активной РН на основе данных ангиографических, томографических и доплерографических исследований.

### 7.5. Рациональный алгоритм проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН

Рациональный алгоритм проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН на основе данных ангиографических, томографических и доплерографических исследований заключается в следующем (Рисунок 7.1).

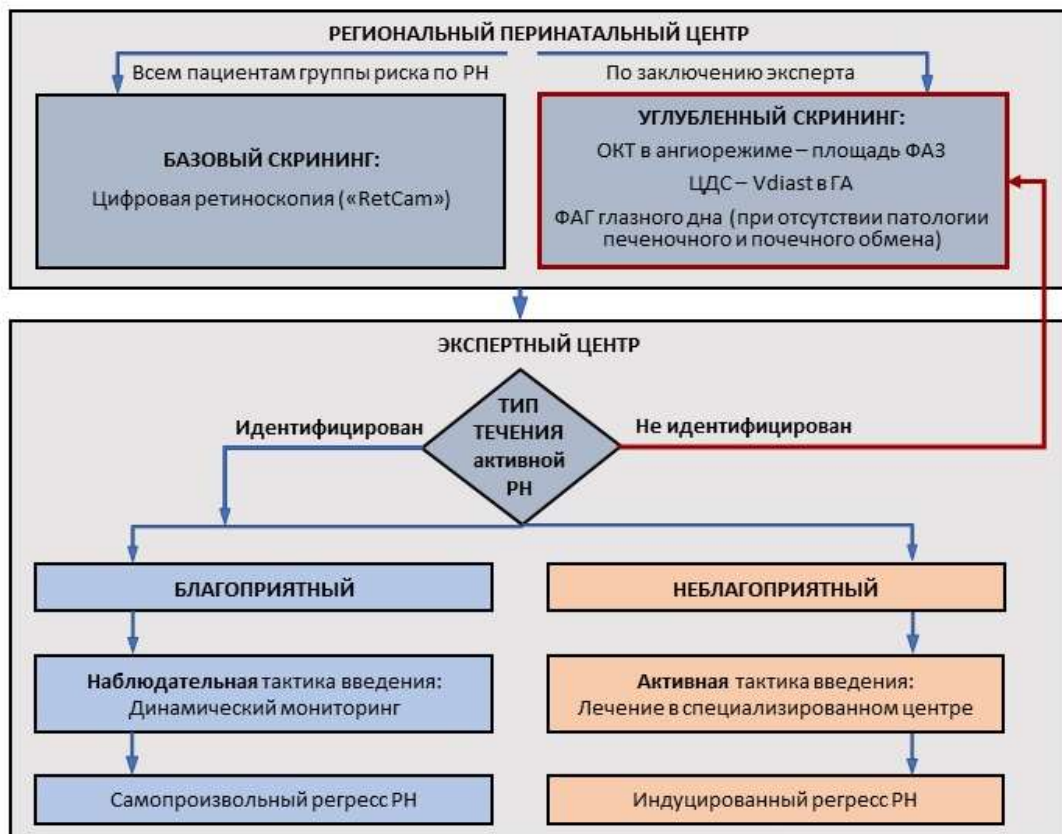


Рисунок 7.1 – Рациональный алгоритм проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН на основе данных ангиографических, томографических и доплерографических исследований

В сроки 2-4-я недели жизни проводят скрининг младенцев группы риска развития РН в региональном перинатальном центре.

Базовый скрининг включает проведение цифровой ретиноскопии. Снимки глазного дна отправляются в экспертный центр, где эксперт выполняет анализ снимков и проводит компьютерную морфометрию сетчатки и ретинальных сосудов. На основании полученных данных цифровой ретиноскопии и компьютерной морфометрии эксперт определяет форму, стадию и тип течения заболевания [82], а также необходимость углубленного скрининга.

Углубленный скрининг включает проведение ОКТ в ангиорежиме с определением площади ФАЗ и ЦДС сосудов глаза с определением  $V_{diast}$  в ГА, а также ФАГ глазного дна при отсутствии у пациента патологии печеночного и почечного обмена. Углубленный скрининг выполняют при невозможности однозначного определения типа течения заболевания на основании данных базового скрининга, пациентам с тяжелым соматическим состоянием независимо от типа течения РН, всем пациентам с неблагоприятным течением РН по данным базового скрининга. В случаях углубленного скрининга флюоресцентные ангиограммы глазного дна, а также вышеуказанные данные ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические показатели отправляются в экспертный центр, где эксперт выполняет анализ ангиограмм с выявлением прогностических флюоресцентно-ангиографических признаков типа течения активной РН, проводит расчеты по прогностической модели (см. п. 7.4 настоящей главы) и, в результате, констатирует тип течения заболевания и определяет индивидуальную тактику ведения пациента.

Благоприятный тип течения активной РН обуславливает наблюдательную тактику, в рамках которой проводят динамический мониторинг с периодичностью, соответствующей стадии РН [82], до перехода заболевания в фазу регресса.

Неблагоприятный тип течения определяет активную тактику ведения: пациент направляется в специализированный офтальмологический центр для детального диагностического обследования и проведения лечебных мероприятий по показаниям.

Выявление задней агрессивной формы РН требует незамедлительного направления пациента в специализированный офтальмологический центр для проведения лечебных мероприятий. Нетранспортабельным пациентам с задней агрессивной РН необходима срочная организация и проведение лечебных мероприятий в условиях перинатального центра.

Используя представленный алгоритм, минимальное число экспертов по РН обеспечивает наблюдение (мониторинг) большого количества пациентов, независимо от места их нахождения, включая самые отдаленные и труднодоступные регионы. Тем самым, значительно повышается доступность узкоспециализированной офтальмологической помощи недоношенным детям, сводится к минимуму риск неблагоприятных исходов заболевания.

Как видно из вышеописанной схемы, главным и определяющим в выборе правильной тактики ведения пациентов с активной РН является тип течения заболевания. Независимо от стадии, неблагоприятный тип однозначно требует активных лечебных мероприятий, поскольку самостоятельный регресс заболевания невозможен, а отсутствие своевременного лечения приведет к дальнейшему прогрессированию патологического процесса [82].

При этом необходимо иметь в виду, что период с момента констатации неблагоприятного течения активной РН по результатам телемедицинской консультации до прибытия пациента в специализированную клинику может занимать несколько дней, в течение которых прогрессирование заболевания продолжается и, соответственно, меняется стадия патологического процесса. Данный факт ещё раз подтверждает важность как можно более раннего определения именно типа течения активной РН (благоприятный /

неблагоприятный), своевременное лечение которого на ранних стадиях даст наилучший результат и перспективы для развития высоких зрительных функций у пациентов, перенесших активную РН. В свою очередь, это обеспечит их полноценную социальную реабилитацию и снижение детской инвалидности по зрению.

#### **7.6. Клиническая эффективность определения типа течения активной РН с применением ангиологической классификации, информативных прогностических признаков и прогностической модели**

Была проведена сравнительная оценка эффективности мониторинга недоношенных детей с активной РН, характер течения которой определялся с учетом созданной ангиологической классификации с использованием выявленных информативных прогностических признаков и разработанной прогностической модели (основная группа, 96 детей (96 глаз)) и с использованием стандартной технологии цифрового диагностического мониторинга [74] (ретроспективная контрольная группа, 106 детей (106 глаз), наблюдавшихся в Калужском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» с 2015 по 2016 гг.

Характеристики детей были сопоставимы: в основной группе срок гестации при рождении составил от 25 до 32 недель, масса тела при рождении – 680-1760 грамм, в контрольной – 26-32 недели и 700-1880 грамм соответственно.

В основной группе по результатам комплексной ангиологической диагностики (флюоресцентно-ангиографические, доплерографические и томографические исследования) с использованием выявленных информативных прогностических признаков типа течения и прогностической модели благоприятный тип течения РН был установлен на 46 глазах.

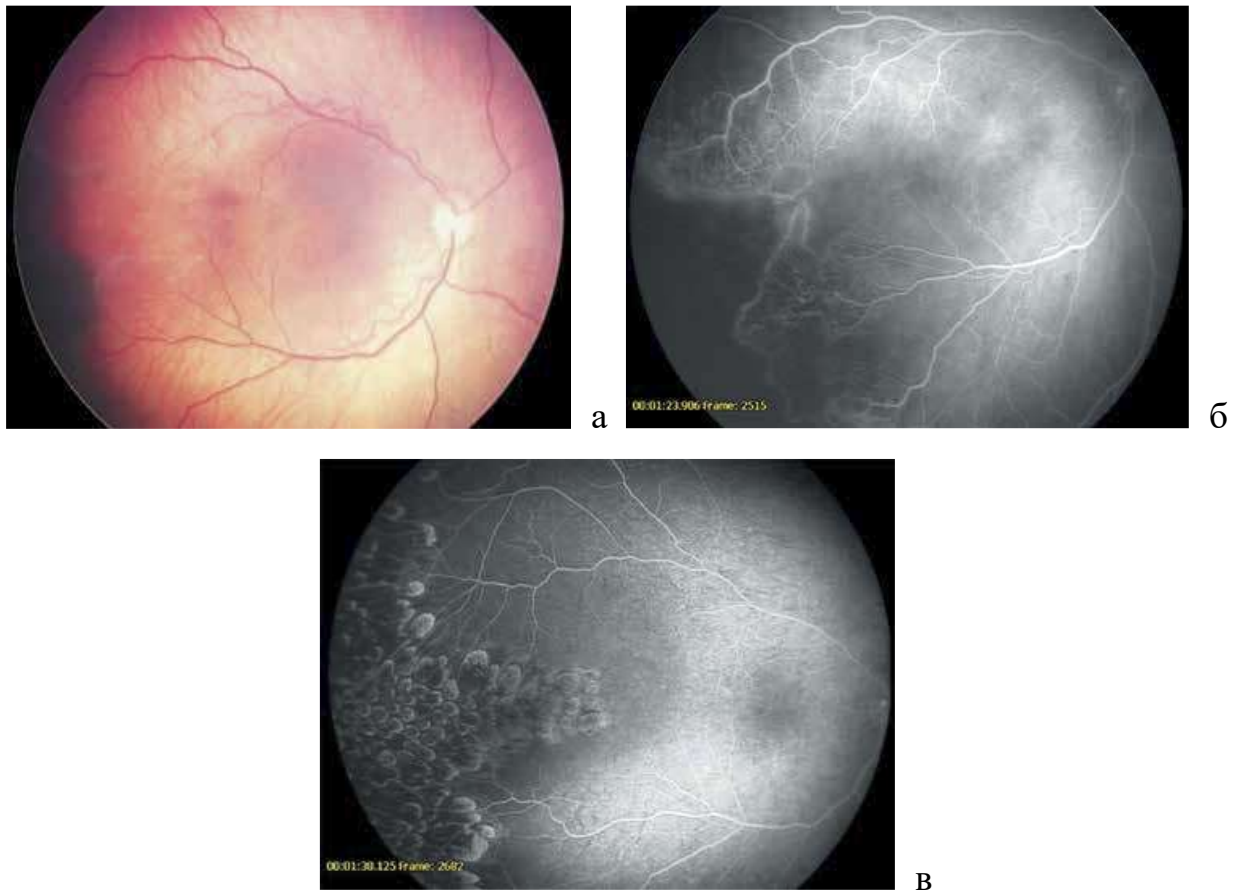
Неблагоприятный тип течения РН выявлен на 50 глазах, из них 2 стадия выявлена на 30 глазах, 3 стадия – на 20 глазах. Средний ПКВ детей на момент постановки диагноза составил 34,7 недель.

В контрольной группе по результатам цифрового диагностического мониторинга благоприятный тип течения РН был установлен на 50 глазах, неблагоприятный – на 56 (из них 2 стадия выявлена 26 глазах, 3 стадия – на 30 глазах). При этом в контрольной группе у 38 младенцев (76%) неблагоприятный характер заболевания был установлен на первом осмотре (ПКВ на момент постановки диагноза составил 34,5 недель), у 10 детей (20%) – на втором осмотре (ПКВ составил 35,7 недель), у 2 детей (4%) – на третьем осмотре (ПКВ составил 37,3 недель). Таким образом, у 24% детей неблагоприятный тип течения РН выявлен только в процессе динамического мониторинга. ПКВ на момент окончательного установления типа течения заболевания составил 36,2 недели.

На следующем этапе мониторинга детей с неблагоприятным типом течения в декретированные сроки [55] было проведено лечение по стандартной отработанной технологии – паттерновая транспупиллярная лазеркоагуляция аваскулярной сетчатки с соблюдением оптимальных по эффективности и безопасности энергетических параметров: интенсивности, мощности излучения, экспозиции, плотности коагуляции, видам и конфигурации использованных паттернов в зависимости от стадии активной РН [74]. ПКВ детей на момент проведения лазеркоагуляции в основной группе составил 35 недель, в контрольной – 36,6 недели.

В ходе динамического послеоперационного мониторинга (в сроки до 6 месяцев) для достоверной оценки регресса или прогрессирования заболевания достаточными являлись стандартные методы (офтальмоскопические и ангиографические). В результате лечения в основной группе стойкий регресс заболевания на 2 стадии РН достигнут на всех 30 глазах, на 3 стадии РН – на

всех 20 глазах (Рисунок 7.2). Таким образом, эффективность лечения недоношенных детей с активной РН, неблагоприятный характер течения которой выявлен с использованием информативных прогностических признаков и разработанной прогностической модели, составила 100%.



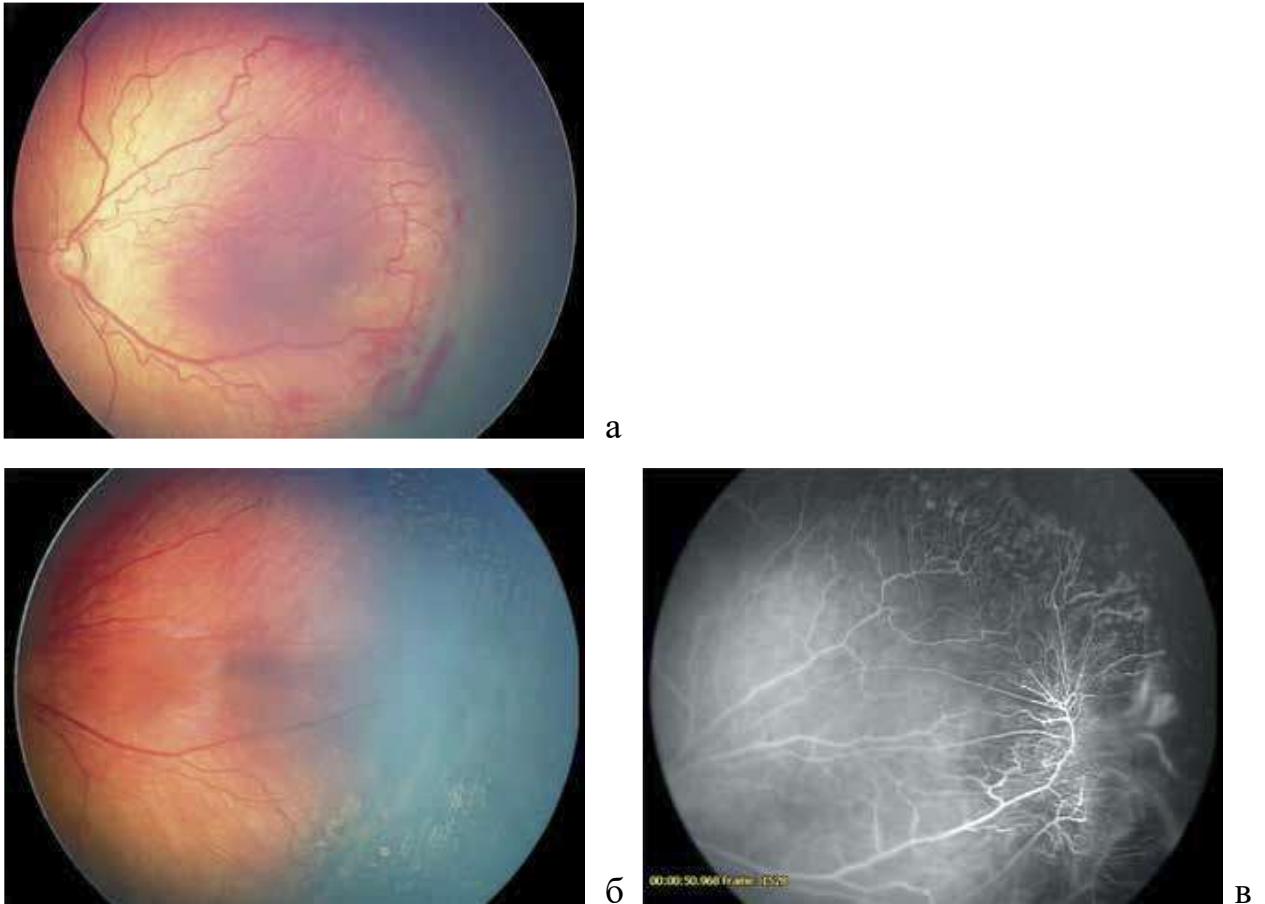
а – Цветная фотография. Возраст 6 недель (ПКВ 34 недели). До ЛКС. Ишемический отек сетчатки. Увеличение диаметра вен, повышение извитости артерий, слабовизуализирующиеся участки вала с нечеткими контурами на 9 часах; б – ФАГ. Артериовенозная фаза. Отчетливая визуализация границы с аваскулярной сетчаткой на 8-10 часах в виде множества коллатеральных сосудов с явлениями просачивания, далее за ними – сеть извитых шунтов, занимающих большую площадь. На 9 часах в проекции макулярной зоны в аваскулярной сетчатке визуализируется два извитых неполноценных шунта с выраженными явлениями просачивания. Обеднение сосудистого рисунка в макулярной зоне; в – ФАГ. Артериовенозная фаза Через 3 мес. после ЛКС. Неравномерная атрофия в зоне ЛКС, контрастируются прорастающие в зону ЛКС сосуды

Рисунок 7.2 – Цветная фотография и ФАГ на 2 активной стадии РН с неблагоприятным типом течения. Регресс после паттерновой ЛКС

В контрольной группе стойкий регресс заболевания на 2 стадии РН достигнут на всех 26 глазах. На 3 стадии РН на 4-х глазах на 2-й неделе после лазеркоагуляции были зафиксированы начальные признаки дальнейшего прогрессирования заболевания, на 3-й неделе – рост сосудистой активности сопровождался формированием массивной сливной экстраретинальной пролиферации и витреоретинальных тракций (Рисунок 7.3). Выявление данных признаков являлись обоснованием к проведению витреальной хирургии, ПКВ детей к данному моменту составлял 40 недель. В остальных 26 глазах заболевание регрессировало. Таким образом, эффективность лечения недоношенных детей с активной РН, неблагоприятный характер течения которой выявлен с использованием стандартной технологии цифрового диагностического мониторинга, составляла 93%, что было сопоставимо с ранее опубликованными исследованиями [74].

Анализ полученных результатов показал, что стандартный подход к мониторингу характеризовался меньшей эффективностью (93% против 100% случаев регресса активной РН после лазеркоагуляции в основной группе), так как более раннее лечение (ПКВ детей на момент проведения лазеркоагуляции в основной группе – 35 недель, в контрольной – 36,6 недели) останавливает патологический процесс на фоне начальных сосудистых изменений (Таблица 7.23). Кроме того, в контрольной ретроспективной группе предположительно имелись осложняющие факторы сосудистого характера, не выявляемые стандартными методами, приводящие к относительной резистентности к лечению.





а – Цветная фотография. Возраст 7 недель (ПКВ 37 недель). До лечения. Резкое расширение и извитость сосудов, циркулярный массивный вал ЭРП с геморрагиями; б – Цветная фотография. Через 3,5 недели после ЛКС. Сужение угла между верхней и нижней височными сосудистыми аркадами (формирующийся симптом «кометы»). Выпрямление магистральных сосудов, обширная зона хориоретинальной атрофии после ЛКС, массивная преретинальная пролиферация в височном сегменте; в – ФАГ. Через 3,5 недели после ЛКС. Артериовенозная фаза. Прорастание сосудов (множественные коллатерали) в зону ЛКС, отчетливо визуализирующиеся в верхне-наружном сегменте. Контрастирование множественных новообразованных сосудов в зоне преретинального фиброза, вызывающего тракционный синдром, стягивающий концевые ветви височных сосудистых аркад;. Размытая гиперфлюоресценция в зоне новообразованных сосудов, растущих в витреальную полость

Рисунок 7.3 – Цветные фотографии и ФАГ на 3 активной стадии РН с неблагоприятным типом течения. Прогрессирование после паттерновой ЛКС

Таблица 7.23 – Характеристики групп пациентов и достигнутая эффективность лазерного лечения

	<b>Основная группа</b>	<b>Контрольная группа</b>
Срок гестации, нед.	25-32	26-32
Масса тела при рождении, г.	680-1710	700-1880
ПКВ на момент выявления диагноза, нед.	34,7±0,3	36,2±0,7
Кол-во осмотров до постановки диагноза	1	до 3
ПКВ на момент лазерного лечения, нед.	35±0,2	36,6±0,5
Эффективность лазерной коагуляции, %	100%	93%

Учитывая, что неблагоприятный тип течения РН характеризуется активным прогрессированием процесса с усугублением имеющихся и появлением новых сосудистых и пролиферативных патологических признаков, считаем обоснованным проведение комплекса высокотехнологических диагностических мероприятий с детальной оценкой состояния сосудистой системы глаза и заблаговременным выявлением прогностических признаков неблагоприятного типа течения на ранних проявлениях патологического процесса. Вышеизложенное является также обоснованием к проведению раннего начала лечения, что повышает эффективность мониторинга активной РН.

Применительно к данной патологии, имеющей инвалидизирующий характер и тяжелую клиническую картину неблагоприятных исходов, даже минимальное увеличение процента регресса является крайне значимым и имеющим важную социальную направленность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, когда достижения в области неонатологии позволяют выхаживать все более маловесных глубоконедоношенных младенцев, частота и тяжесть патологии раннего неонатального периода неуклонно растет, особенно это касается заболеваний пульмонологического, неврологического и офтальмологического профилей. Среди офтальмопатологии у недоношенных детей лидирующие позиции занимает активная РН [42, 62, 59, 65, 70, 117, 122, 112].

Процент слепоты вследствие РН четко коррелирует с уровнем развития и доступностью неонатальной помощи в той или иной стране и наличием или отсутствием эффективных скрининговых, диагностических и лечебных программ [106, 167, 171, 226].

Классическая форма РН, с последовательной сменой стадий, при естественном течении за короткий период продолжительностью в несколько недель может завершиться как самопроизвольным регрессом, так и возникновением отслойки сетчатки. А задняя агрессивная форма РН, отличающаяся молниеносным развитием, не имеет благоприятного исхода, и в течение нескольких дней патологический процесс может достичь тотальной отслойки сетчатки [60, 65, 82, 117].

Такой характер развития РН, особенностью которого является манифестация заболевания в весьма ограниченный промежуток времени, требует чрезвычайно пристального подхода к проблеме ранней патогенетически ориентированной диагностики. Необходим поиск точных прогностических критериев, безошибочно определяющих тип течения заболевания [74], который лежит в основе выбора тактики ведения пациентов

с активной РН: наблюдательной при благоприятном, когда высока вероятность самопроизвольного регресса, либо, наоборот, активной, с проведением лечебных мероприятий, при неблагоприятном, когда самопроизвольный регресс маловероятен и высок риск дальнейшего прогрессирования.

В связи с этим, а также, учитывая патогенез РН как сосудисто-пролиферативного заболевания, становится очевидной необходимость комплексной оценки сосудистых изменений при данной патологии посредством современных и высокоточных методов диагностики [122, 189, 186, 228].

Одним из общепринятых диагностических методов исследования сосудистых заболеваний сетчатки, как у взрослых пациентов, так и у детей, остается ФАГ глазного дна. Данная методика позволяет оценить не только состояние сосудистой сети сетчатки, но и степень активности патологического процесса [12, 11, 9, 20, 99, 176, 219].

Кроме того, внедрение в офтальмологическую практику метода ОКТ-ангиографии позволило не только исследовать капиллярное русло сетчатки в макулярной области, но и оценивать уровень сосудистых нарушений благодаря получению трехмерного изображения и сегментации сетчатки на слои [3].

В последние годы появилось множество исследований, отражающих изменения гемодинамики при патологии сосудистой системы глаза и орбиты, а также при различных системных заболеваниях: артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет и т.д. [39, 40, 2, 84, 24]. Однако закономерности и степень изменения гемодинамики при активной РН остаются малоизученными.

Для полноты картины сосудистых изменений при РН интерес представляют также данные флюоресцентной ангиографии радужки, которая является частью сосудистой оболочки глаза. Результаты ФИАГ

свидетельствуют о ее информативности при различной офтальмопатологии [272, 53, 54, 35], однако, при активной РН данный метод не применялся.

Несмотря на наличие в литературе многочисленных работ по применению ФАГ глазного дна, публикаций с результатами доплерографических исследований, имеющиеся на сегодняшний день данные о сосудистых изменениях, вызываемых активной РН, разрозненны и не систематизированы, что затрудняет выделение ключевых прогностических признаков типа её течения и их активное использование в клинической практике.

Многостороннее комплексное изучение изменений сосудов глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН может изменить представление о характере заболевания и вывести на качественно новый уровень существующие подходы к раннему выявлению, патогенетически ориентированной диагностике, прогнозированию типа течения и тактике ведения пациентов с данной патологией.

**Цель** настоящего исследования – разработать систему оценки типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Методом флюоресцентной ангиографии глазного дна определить особенности, структуру и частоту сосудистых изменений сетчатки при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.
2. Методом флюоресцентной иридоангиографии изучить состояние сосудов радужной оболочки глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.

3. Методом оптической когерентной томографии в ангиорежиме выявить степень структурных поражений микроциркуляторного русла в зависимости от форм, стадий и типа течения активной РН.
4. Методом цветового дуплексного сканирования определить степень выраженности нарушений гемодинамики ретинального и хориоидального бассейнов глаза при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.
5. На основании данных комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза разработать ангиологическую классификацию активной РН.
6. На основании данных комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза определить информативные прогностические признаки, достоверно устанавливающие тип течения активной РН.
7. На основании информативных прогностических показателей разработать прогностическую модель типа течения активной РН для достоверного выбора тактики ведения пациентов.
8. На основании клинических результатов лечения доказать эффективность определения типа течения активной РН с применением разработанной ангиологической классификации, информативных прогностических признаков и прогностической модели.

Результаты проведенного клинического исследования базируются на данных комплексного диагностического обследования 446 недоношенных детей (446 глаз) с различными стадиями активной РН и без РН из разных регионов Российской Федерации за период 2016-2020 гг. Флюоресцентно-ангиографические исследования выполнялись в период 2016-2018 гг.

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна выполнена 240 недоношенным детям (240 глаз) с активной РН, рожденным на сроке гестации 24-34 недели, с массой тела при рождении 560-2150 г, возраст на момент исследования составил 3-14 недель, что соответствовало 30-38 неделям постконцептуального возраста (ПКВ). Из них с 1 стадией РН – 60 глаз (с

благоприятным типом течения – 30, с неблагоприятным типом течения – 30), со 2 стадией – 60 (с благоприятным типом течения – 30, с неблагоприятным типом течения – 30), с 3 стадией – 60 (с благоприятным типом течения – 30, с неблагоприятным типом течения – 30), с задней агрессивной РН – 60 (на стадии ранних клинических проявлений и стадии манифестации – 30, на развитой и далекозашедшей стадиях – 30).

Оптическая когерентная томография сетчатки выполнена 103 недоношенным детям (103 глаза) с активной РН (из них в ангиорежиме – 37), рожденным на сроке гестации 25-32 недели, с массой тела при рождении 680-1750 г, возраст на момент исследования составил 6-11 недель, что соответствовало 33-39 неделе ПКВ, а также 10 недоношенным детям (10 глаз) без признаков РН, из них в ангиорежиме – 10, родившимся на 30-34 неделях гестации, с весом 900-2030 грамм, в возрасте на момент обследования 5-9 недель (33-39 неделя ПКВ). Распределение детей с активной РН по стадиям было следующим: с 1-2 стадиями – 30 глаз (12 – с благоприятным типом течения, 18 – с неблагоприятным), с 3 стадией – 33 глаза (10 – с благоприятным типом течения, 23 – с неблагоприятным), с задней агрессивной РН – 40 глаз (на стадии ранних клинических проявлений – 15 глаза, на стадии манифестации, развитой – 25). Из них исследование в ангиорежиме было выполнено: на 1-2 стадиях – на 14 глазах (8 – с благоприятным типом течения, 6 – с неблагоприятным), на 3 стадии – на 16 глазах (6 – с благоприятным типом течения, 10 – с неблагоприятным), при задней агрессивной РН – на 7 глазах (на стадии ранних клинических проявлений – 4 глаза, на стадии манифестации, развитой – 3).

Цветовое дуплексное сканирование (ЦДС) сосудов глаза и орбиты в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД) выполнено 55 недоношенным детям (55 глаз) с активной РН и 8 недоношенным детям (8 глаз) без признаков РН, рожденным

на сроке гестации 25-32 недели, с массой тела при рождении 680-1760 г, возраст на момент исследования составил 6-11 недель, что соответствовало 37-38 неделям ПКВ. Распределение детей с активной РН по стадиям: с 1 стадией – 15 глаз (7 – с благоприятным типом течения, 8 – с неблагоприятным), со 2 стадией – 16 глаз (8 – с благоприятным типом течения, 8 – с неблагоприятным), с 3 стадией – 17 глаз (8 – с благоприятным типом течения, 9 – с неблагоприятным), с задней агрессивной РН – 7 глаз.

Флюоресцентная иридоангиография (ФИАГ) выполнена 25 недоношенным детям (25 глаз) с активной РН, рожденным на сроке гестации 25-31 неделя, с массой тела при рождении 680-1550 г, возраст на момент исследования составил 7-11 недель, что соответствовало 35-40 неделям постконцептуального возраста (ПКВ), а также 5 недоношенным детям без признаков РН, родившимся на 30-31 неделях гестации, с весом 1000-1900 грамм, в возрасте 5-10 недель (34-40 неделя ПКВ). Распределение детей с активной РН по стадиям: с 1-2 стадиями с благоприятным типом течения – 7 глаз, с 2-3 стадиями с неблагоприятным типом течения – 12 глаз, с задней агрессивной РН – 6 глаз.

Исследования, проведенные методом **ФАГ глазного дна**, позволили выявить специфические особенности активной РН, не доступные для изучения при помощи рутинных методов.

Так, было установлено, что время наступления различных фаз циркуляции красителя в сосудах сетчатки у детей с РН индивидуально и колеблется в широких пределах.

Первый феномен – заполнение слоя крупных, а затем и слоя средних сосудов хориоидеи – наблюдался на 3-20 секунде от введения препарата. Появление флюоресцеина в хориокапиллярном слое могло задерживаться до 30 секунды и сопровождалось появлением характерной крапчатости



(вследствие лобулярного строения слоя хориокапилляров) и прекращением визуализации слоев средних и крупных сосудов.

Выявлялись дефекты заполнения хориокапилляров в виде сегментированности в заднем полюсе, а иногда и на периферии. Это проявлялось в виде участков гипоперфузии и отсутствия характерной кратковременной крапчатой картины глазного дна. У некоторых младенцев определялось неравномерное («географическое») заполнение хориоидеи. Выявленные особенности свидетельствуют об ишемическом процессе в заднем отрезке глазного яблока.

Самой характерной особенностью ретинальной циркуляции у детей с различными стадиями РН являлось выраженное отличие васкуляризированной от аваскулярной сетчатки и четко визуализирующаяся на ангиограммах граница между ними, что далеко не всегда можно визуализировать посредством непрямой офтальмоскопии и цифровой морфометрии.

Временной интервал до появления красителя в артериях сетчатки варьировал от 3 до 180 секунд, поздняя венозная фаза могла удлиняться до 4-5 минут. Все это свидетельствует о крайне нестабильном кровотоке у недоношенных детей с РН.

Были определены характерные флюоресцентно-ангиографические признаки благоприятного и неблагоприятного типов течения 1-3 стадий активной РН.

Благоприятный тип течения заболевания характеризуется небольшим количеством патологических феноменов флюоресценции с незначительным ростом их встречаемости при переходе от стадии к стадии и отсутствием признаков ишемизации (шунты, зоны неперфузии).

Множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой являются прогностическим критерием благоприятного течения РН с самопроизвольным регрессом, не описанным ранее в литературе. Их

формирование является компенсаторным процессом для ликвидации нарушенного вследствие РН кровообращения. Частота встречаемости данного ФАГ-признака снижается с ростом стадии, составляя при благоприятном течении 1 стадии 95% случаев, 2 – 87%, 3 – 67%.

Наиболее важными в клиническом плане являются данные ФАГ, характеризующие неблагоприятное течение патологического процесса с высоким риском прогрессирования и перехода в следующую стадию [74] и не доступные стандартным методам исследования.

В первую очередь, это зоны неперфузии в васкуляризированной зоне сетчатки, выглядящие как участки полного отсутствия сосудов кроме магистральных или как участки отсутствия только микроциркуляторного русла, свидетельствующие о тяжелом ишемическом процессе. Частота данного флюоресцентно-ангиографического признака увеличивается с 23% случаев на 1 стадии до 37% на 2 и 73% на 3 стадии.

Обнаружение множественных очажков локальной неоваскуляризации в васкуляризированной сетчатке свидетельствует об активации пролиферативного процесса и также указывает на неблагоприятное течение заболевания, что согласуется с данными D. Lepore [229]. Причем, чем большую площадь они занимают и чем ближе к заднему полюсу располагаются, тем серьезнее прогноз. Частота появления гиперфлюоресцентных округлых очагов неоваскуляризации в васкуляризированной зоне нарастает с 33% случаев на 2 до 60% на 3 стадии.

Было выявлено многообразие картины формирования шунтов, свидетельствующих о неблагоприятном характере течения РН, при этом зона наиболее неблагоприятного их расположения – аваскулярная зона сетчатки. Шунты в виде единичных сосудов были обнаружены в 13% случаев при неблагоприятном течении 2 стадии и уже в 57% – на 3. Шунты в виде сети

неполноценных сосудов встречались в 13% случаев на 1 стадии с неблагоприятным типом течения, в 37% – на 2 и в 10% – на 3.

В целом, неблагоприятный тип течения 1-3 стадий активной РН отличается гораздо большим разнообразием флюоресцентно-ангиографических явлений и их более выраженной интенсивностью (частотой встречаемости) по сравнению с благоприятным течением патологического процесса, когда высока вероятность самопроизвольного регресса заболевания. Следует отметить, что при неблагоприятном течении частота встречаемости коллатералей – маркера благоприятного типа и показателя компенсаторных возможностей сосудистой системы – уменьшается: от 63% случаев на 1 стадии до 47% на 2 и 23% на 3 стадии.

Для задней агрессивной РН характерно многообразие ангиографических признаков на всех ее стадиях, среди которых особое внимание следует обращать на участки скрытой неоваскуляризации и ишемические зоны сетчатки, поскольку они не выявляются в ходе стандартного офтальмологического обследования.

Так, при задней агрессивной РН на ранних стадиях (субклиническая, ранних клинических проявлений) у всех пациентов выявлялась неперфузия обширной площади сетчатки, васкуляризирована была только 1-я зона глазного дна. Граница между васкуляризированной и аваскулярной (неперфузированной) сетчаткой четко прослеживалась, в отличие от цифровых фотографий, на которых разграничительные признаки на данной стадии практически не выявляются, о чем также ранее сообщали Leroge D (2011). [229]

Характерной особенностью являлось отсутствие бескапиллярной фовеальной зоны. Уже на ранней артериальной фазе во всех случаях определялись множественные очажки плоской неоваскуляризации, невидимые на цифровых фотографиях и при непрямой офтальмоскопии. В 90% случаев

наблюдалась различной степени выраженности капиллярная неперфузия, которая и определяла тяжесть течения этой формы РН.

При прогрессировании процесса (фаза манифестации) ангиографические исследования выявляли прогрессирующую дезорганизацию сосудистой системы сетчатки: резкую извитость и расширение сосудов, образование множества коллатералей и шунтов. На первый план выходили признаки выраженной ишемии и пролиферативной активности.

При далекозашедшем прогрессировании задней агрессивной РН (развитая и терминальная фазы) ангиографические исследования выявляли массивный ликедж в зонах развившейся по всей площади васкуляризированной сетчатки, в том числе и над зоной ДЗН, фиброваскулярной пролиферации. В аваскулярной зоне сетчатки у 80% пациентов отмечались шунты в виде единичных сосудов, у 57% – в виде сети неполноценных сосудов.

В целом, несмотря на многообразие флюоресцентно-ангиографических признаков, наиболее важной ангиографической особенностью задней агрессивной РН является массивная утрата ретинального капиллярного русла в васкуляризированной сетчатке.

Результаты проведенных флюоресцентно-ангиографических исследований свидетельствуют о высокой информативности ФАГ глазного дна в выявлении патологических изменений, не доступных стандартным методам исследования, и определении типа течения активной РН. Полученные данные позволят своевременно и точно прогнозировать течение заболевания и осуществлять максимально дифференцированный подход к ведению детей с данной патологией.

Исследования, проведенные методом **ФИАГ** показали, что у всех детей с активной РН отмечалось увеличение временных параметров ангиографии как в цилиарной, так и в зрачковой зоне, при этом зависимости от степени тяжести РН обнаружено было, что указывает на выраженную нестабильность кровотока у недоношенных детей.

На 1-2 стадиях РН с благоприятным течением выявленное по данным **ФИАГ** секторальное замедление кровотока указывало на ослабление кровотока по задним длинным цилиарным артериям и распространение процесса ишемизации на радужную оболочку.

У детей с неблагоприятным типом течения 2-3 стадии активной РН, по данным **ФИАГ**, наблюдалось расширение и повышенная извитость сосудов радужки. В артериальной фазе обнаруживались, помимо радиальных, расширенные и извитые артериолы, имеющие тангенциальный ход, вероятно, выполняющие роль анастомозов. Полученные данные согласовывались с результатами **ФАГ** глазного дна, для которых характерными являлись аналогичные изменения ретинальных сосудов в виде их расширения, повышения извитости, появления патологических шунтов и анастомозов, обеднения капиллярного русла.

При изучении данных **ФИАГ** у детей ЗА РН были обнаружены наиболее выраженные проявления патологического сосудисто-пролиферативного процесса, классифицируемые как неоваскулярная иридопатия. Результаты ангиографических исследований радужки при ЗА РН соотносились с результатами **ФАГ** глазного дна, которые характеризовались прогрессирующей дезорганизацией сосудистой системы сетчатки в виде резкой извитости и расширения сосудов, образования множества шунтов и хаотичной сети новообразованных сосудов, приводящей к массивной гиперфлюоресценции.

Результаты ФИАГ оказались достаточно информативны при различных типах течения РН и уже в ранних стадиях свидетельствуют о микроциркуляторных нарушениях в переднем сегменте глаза. Помимо этого, установлено, что изменения в сосудистой системе радужки развиваются параллельно с нарушениями ангиоархитектоники сетчатки. Эти изменения принципиально идентичны, но менее выражены в радужке вследствие различий анатомического строения и разных сосудистых бассейнов радужной и сетчатой оболочек глаза.

Изучение результатов **ОКТ в ангиорежиме** показало высокую информативность данного исследования в оценке структурно-морфологических изменений сетчатки и ее микроциркуляторного русла при различных формах, стадиях и типах течения активной РН, несмотря на трудоемкость их проведения у недоношенных младенцев.

Результаты исследования микроциркуляторного русла мы соотносили с особенностями структурного состояния сетчатки у недоношенных детей с РН по данным ОКТ, изучение которых помогло правильно интерпретировать выявленные микрососудистые нарушения (микрососудистые и структурные аномалии были связаны).

При этом, по данным литературы, в педиатрической практике применение ОКТ находится в стадии развития, ограничиваясь в основном оценкой нормального и аномального развития фовеальной зоны [341]. Были выявлены множественные томографические признаки заболевания с использованием различных характеристик (описательных и количественных), отличающиеся большим разнообразием, в зависимости от тяжести течения патологического процесса.

В ходе ОКТ в ангиорежиме мы определяли особенности и степень изменений поверхностного и глубокого ретинального капиллярного русла, состояние фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ), а также наличие или

отсутствие интравитреальных, эпиретинальных и ретиновитреальных неоваскулярных комплексов. Количественная оценка включала определение размеров ФАЗ (площади и периметра) и центральной фовеальной и парафовеальной плотности сосудов. Изображения были сфокусированы на два сосудистых слоя, поверхностное капиллярное сплетение и глубокое капиллярное сплетение, с автоматизированной сегментацией.

У пациентов была оценена зависимость исследуемых фовеальных и парафовеальных параметров, вида патологической неоваскуляризации и выбранных потенциальных прогностических факторов (срок гестации и масса при рождении, степень тяжести соматического состояния в неонатальном периоде согласно данным выписки из перинатального центра, стадия и тип течения РН).

На 1-2 стадиях активной РН было показано, что, состояние сетчатки и ретинальных сосудов тесно коррелирует с характеристиками общего соматического состояния ребенка в неонатальном периоде. Так, при благоприятном течении 1-2 стадий тяжелое соматическое состояние сопровождается отчетливым расширением ФАЗ (до  $0,795 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>) и резким уменьшением плотности капилляров поверхностного (до  $7,2 \pm 0,59\%$ ) и глубокого (до  $6,6 \pm 0,8\%$ ) сплетений в фовеа. При неблагоприятном типе течения обнаруживается начальная патологическая неоваскуляризация в пределах фовеа, которая не определяется по данным ФАГ. Кроме того, характерным является уменьшение размеров ФАЗ по сравнению с благоприятным типом течения, а также недоношенными без РН ( $p < 0,05$ ).

На 3 стадии РН с благоприятным течением регистрировалось снижение плотности капилляров в фовеа в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях, при этом значения плотности капилляров в парафовеа превышали показатели контрольной группы. У пациентов с неблагоприятным типом течения результаты исследования варьировали больше в зависимости от

степени зрелости младенцев (гестационного срока при рождении), нежели от степени тяжести соматического состояния в неонатальном периоде. Патологические ОКТ-признаки (уплотнение ВПМ, увеличение рефлективности слоев сетчатки, увеличение толщины сетчатки в фовеа за счет ее кистозного отека) были более выраженными у крайне незрелых детей (со сроком гестации 25-28 недель). Выраженная пролиферативная активность выявлялась не только в виде эпиретинальной неоваскуляризации в области вала, но и в пределах заднего полюса глаза. Отмечалось резкое уменьшение размеров ФАЗ, в ангиорежиме четко определялись неоваскулярные комплексы в фовеа.

Ранние клинические проявления задней агрессивной РН характеризовались отсутствием аваскулярной зоны в фовеа, расширением сосудов поверхностного и глубокого сплетений сетчатки, наличием интратретинальной неоваскуляризации в перифовеа и множественных артериоло-венулярных шунтов.

Тяжесть патологического процесса у детей с выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН отражало развитие мощной неоваскуляризации, затрагивающей все структуры витреоретинального интерфейса, а также наличие участков ретиношизиса, свидетельствующих о высоком риске развития отслойки сетчатки.

Изучение взаимосвязи показателей ОКТ в ангиорежиме со стадией активной РН показало высокую прямую корреляцию плотности сосудов поверхностного сплетения в парафовеа ( $r_s=0,796$ ,  $p<0,05$ ), плотности сосудов глубокого сплетения в парафовеа ( $r_s=0,777$ ,  $p<0,05$ ) и заметную прямую корреляцию плотности сосудов поверхностного сплетения в фовеа ( $r_s=0,542$ ,  $p<0,05$ ), а также плотности сосудов глубокого сплетения в фовеа ( $r_s=0,552$ ,  $p<0,05$ ).



Изучение взаимосвязи показателей ОКТ в ангиорежиме с типом течения заболевания обнаружило высокую тесноту прямой корреляционной связи толщины сетчатки в фовеа ( $r_s=0,838$ ,  $p<0,05$ ), заметную прямую корреляцию плотности сосудов поверхностного сплетения в фовеа ( $r_s=0,621$ ,  $p<0,05$ ), а также высокую и заметную тесноту обратной корреляционной связи площади и периметра ФАЗ соответственно ( $r_s=-0,721$ ,  $r_s=-0,677$ ,  $p<0,05$ ).

Исследование площади ФАЗ в ангиорежиме выявило зависимость ее размеров у детей с РН от гестационного срока (т.е. от степени зрелости младенцев): была установлена высокая прямая корреляция площади ФАЗ и гестационного срока ( $r_s=0,705$ ,  $p<0,05$ ) для всех пациентов, которым выполнялась ОКТ-А.

Существуют единичные сообщения иностранных исследователей о влиянии уменьшенной ФАЗ на зрительные функции детей, перенесших в младенчестве РН, однако, данные противоречивые [340, 111, 109]. С другой стороны, сообщается о самом факте уменьшения ФАЗ у детей с тяжелой РН в анамнезе [127]. Соотнося эти данные с нашими результатами, свидетельствующими об изменении состояния ФАЗ у детей с неблагоприятными формами РН в активном периоде заболевания (уменьшение или даже отсутствие ФАЗ), можно сделать вывод о том, что патологические изменения микроциркуляторного русла (фовеальные микрососудистые аномалии), обнаруженные в ранних стадиях заболевания, сохраняются и в отдаленном периоде, в рубцовой стадии заболевания.

Развитие интра- и эпиретинальной неоваскуляризации в пределах центральной зоны сетчатки, а также врастание новообразованных сосудов в аваскулярную фовеальную зону, выявляемые при проведении ОКТ-А, расцениваются как неблагоприятный фактор, свидетельствующий о крайне тяжелом течении активного периода заболевания.

Несмотря на трудоемкость процедуры ОКТ-А и сложность ее выполнения, полученные данные имеют особую ценность и информативность и дают новое понимание о тяжести изменений сосудистой сети сетчатки вплоть до микроциркуляторной ее составляющей. ОКТ-А позволяет не только дополнить клиническую картину, но и объективизировать ее, что способствует выбору оптимальной тактики и совершенствованию дифференцированного подхода к лечению РН.

Следует отметить, что в ходе проведения ОКТ-А аномальные шунтирующие сосуды и неоваскуляризация хорошо визуализируются, поэтому в таких случаях от выполнения инвазивных флюоресцентно-ангиографических исследований можно отказаться.

По сравнению с ФАГ, ОКТ-А способна обнаруживать не только наличие ретинальных микрососудистых аномалий, но и их точное пространственное расположение в пределах слоев сетчатки, количественно оценивать ФАЗ, определять точный размер неоваскулярных комплексов и степень повреждения или потери нормальной сосудистой сети.

Хотя популяция в нашем исследовании с применением метода ОКТ-А ограничена по количеству, было показано, что ОКТ-А является мощным инструментом функциональной визуализации сосудистой сети сетчатки. Необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством обследуемых, а сделанные выводы могут представлять собой первый шаг в достоверном прогнозе развития зрительных функций у младенцев, перенесших РН.

В проведенном исследовании метод ЦДС позволил определить характер изменения гемодинамики основных сосудов ретинального и хориоидального бассейнов глаза у детей с РН: ГА, ЦАС, ЗКЦА, ЦВС, ВГВ.

Было установлено, что при активной РН имеются статистически значимые изменения регионарной гемодинамики в сравнении с

недоношенными детьми без РН, однако, выявляются они не во всех сосудах и не по всем характеристикам.

Так, показатели кровотока в ГА, лишь часть ветвей которой принимает участие в кровоснабжении сетчатки, у недоношенных детей значимо не изменяются при развитии у них РН, кроме случаев прогрессирования до 3 стадии с неблагоприятным течением, когда выявляется статистически значимое увеличение максимальной систолической скорости по сравнению с контрольными значениями. При этом развитие наиболее тяжелой формы РН – задней агрессивной – сопровождается уменьшением скорости кровотока в ГА, однако, статистически незначимым.

По данным ЦДС в ГА, основные различия гемодинамики выявлялись между типами течения заболевания и были связаны с достоверным повышением значения  $V_{syst}$  у детей с неблагоприятным течением 1-3 стадий активной РН, характеризующимся значительно более выраженными проявлениями патологической ангиоархитектоники и пролиферативной активности сетчатки, по сравнению с благоприятным.

Кроме того, проведенные исследования констатировали повышение индекса резистентности  $RI$  в ГА у всех обследованных недоношенных детей, в том числе и без РН. Так, значения  $RI$  в данной артерии не опускались ниже  $0,83 \pm 0,09$ , достигая критической отметки  $0,93 \pm 0,06$  у детей с неблагоприятным типом течения 3 стадии. Это свидетельствует о высоком сосудистом сопротивлении в ГА и о спастическом, высокорезистентном кровотоке, обусловленном недоношенностью. Полученные результаты дают основание говорить о нарушении баланса ауторегуляции у недоношенных младенцев и согласуются с выводами Сидоренко Е.И., Николаевой Г.В. о незрелости ауторегуляции в ГА и развитии ангиоспазма [64].

В ЦАС при развитии РН имеет место увеличение индексов периферического сопротивления на всех стадиях в сравнении с недоношенными без РН ( $p < 0,05$ ).

Наибольшие изменения гемодинамики по сравнению с контролем обнаруживаются в ЗКЦА, где регистрировались значимые различия показателей скорости кровотока в случаях неблагоприятного течения РН. При этом ЗА РН характеризуется значимым ростом скорости кровотока как в ЦАС, так и в ЗКЦА по сравнению с контролем.

В ходе работы выявлена зависимость показателей гемодинамики от стадии РН: рост степени тяжести клинических проявлений заболевания приводит к изменению гемодинамических показателей кровотока в ЦАС и ЦВС, в ЗКЦА выявленная зависимость характеризовалась как заметная, кровотоков в ГА от стадии не зависел.

В наибольшей степени состояние гемодинамики глаза определялось характером течения заболевания — благоприятным или неблагоприятным, который в наибольшей степени отражался на показателях кровотока в ЗКЦА и ЦВС. Так, по ЗКЦА сравнение показателей кровотока между благоприятным и неблагоприятным типами течения 1-3 стадий выявило достоверные различия по  $V_{\text{sys}}$ ,  $V_{\text{diast}}$  ( $p=0,002$  и  $p=0,007$  соответственно). Кроме того, различия между типами имели место и в отношении  $PI$  в ЗКЦА ( $p=0,030$ ). В ЦВС  $V_{\text{max}}$  и  $V_{\text{min}}$  при неблагоприятном типе течения были достоверно выше, чем при благоприятном ( $p=0,006$  и  $p=0,001$  соответственно).

В то же время, как было описано выше, гемодинамические показатели ЦАС, в отличие от ЗКЦА, не изменялись в зависимости от типа течения РН (кроме большей величины  $PI$ ,  $p < 0,05$ ). Это дает основание предположить, что компенсаторная регуляторная реакция в виде увеличения скорости кровотока для устранения характерных для неблагоприятного типа РН ухудшения микроциркуляции и прогрессирующей ишемизации сетчатки происходит в

большей степени за счет изменения гемодинамики в цилиарном, а не в ретинальном бассейне. О значении хориоидального кровотока в кровоснабжении (питании) сетчатки, интенсивность которого в 7-8 раз превышает ретинальный, было указано во многих отечественных и зарубежных исследованиях [214, 72, 7].

В ходе анализа состояния гемодинамики артериального отдела системы внутриглазного кровоснабжения обращают на себя внимание низкие значения диастолической скорости кровотока во всех исследованных артериях. Это касалось не только младенцев с РН, но и детей контрольной группы (недоношенные без РН). В большей степени эта особенность недоношенных детей была выражена в ГА, и коррелировала с высокими индексами периферического сопротивления (так, RI в ГА не опускался ниже 0,83 и достигал 0,93 на 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения, RI у детей с ЗА РН достигал 2,77). В меньшей степени это касалось ЗКЦА, при этом значения индексов периферического сопротивления в этих сосудах были наименьшими и не выходили за границы нормы. В первую очередь это объясняется высокой объемной скоростью хориоидального кровотока и большим суммарным просветом сосудов хориоидеи [7]. Кроме того, направление тока крови в хориоидее одинаковое в артериях и венах (расположены параллельно) [72], что также ведет к значительному уменьшению общего сосудистого сопротивления и соответствующему значительному увеличению кровотока. Niwald A., аналогично, в своих исследованиях отметил достоверное снижение конечной диастолической скорости в центральной артерии сетчатки и задних цилиарных артериях у недоношенных младенцев, объяснив это незрелостью сосудистой системы [260, 261, 262].

Следует обратить особое внимание, что впервые были исследованы гемодинамические показатели венозного кровотока у детей с активной РН.

Анализ особенностей гемодинамики в ЦВС выявил, что для 1-3 стадий активной РН характерным является снижение скорости кровотока (и  $V_{\max}$ , и  $V_{\min}$ ). Напротив, в случаях ЗА РН имеет место достоверное увеличение  $V_{\max}$ , что отражает компенсаторную реакцию на венозный застой, являющийся одним из характерных клинических признаков этой формы РН. Также в ходе было показано прямая зависимость  $V_{\max}$  от стадии заболевания. Основные межгрупповые различия были связаны с достоверным повышением значения  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  в группе детей с неблагоприятным типом течения 1-3 стадий активной РН по сравнению с благоприятным.

Анализ показателей кровотока в ВГВ на различных стадиях РН показал, что для данной вены характерен широкий разброс значений как  $V_{\max}$ , так и  $V_{\min}$ , что соответствует данным других исследователей [28]. Величина их различна при различных стадиях и типах течения РН, каких-либо зависимостей и тенденций при переходе от стадии к стадии или от благоприятного типа к неблагоприятному на вошедшем в исследование клиническом материале выявлено не было.

Кроме того, на наш взгляд, интерес представляют результаты изучения закономерностей соотношения степени изменения ретинального кровотока в ЦАС и ЦВС в зависимости от стадии активной РН.

На 1 стадии РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  составило 1,98, в контрольной группе – 1,26, ( $p=0,006$ ). Основную роль в данном различии играет снижение  $V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  на 1 стадии РН в 1,6 раза по сравнению с контролем, при этом значения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}$  в этих группах близки и составляют 6,19 мм/с и 6,00 мм/с соответственно.

На 2 стадии РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}\text{ЦАС}/V_{\text{max}}\text{ЦВС}$  составило 1,85, что также достоверно отличается от группы контроля ( $p=0,045$ ). В данном случае, как и на 1 стадии, это происходит за счет снижения

$V_{\max}$ ЦВС в 1,3 раза по сравнению с контрольными значениями. тогда как  $V_{\text{syst}}$ ЦАС в 1,1 раза превышает средние значения в контроле.

На 3 стадии РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}$ ЦАС/ $V_{\max}$ ЦВС составило 1,91, что, аналогично 1 и 2 стадии, достоверно отличается от группы контроля ( $p=0,045$ ). При этом,  $V_{\text{syst}}$ ЦАС увеличивается по сравнению с контролем в 1,24 раза, а  $V_{\max}$ ЦВС, наоборот, уменьшается в 1,23 раза.

При задней агрессивной РН среднее значение соотношения  $V_{\text{syst}}$ ЦАС/ $V_{\max}$ ЦВС составило 1,77, что достоверно отличается от контроля ( $p=0,033$ ). При данной форме заболевания  $V_{\text{syst}}$ ЦАС в 1,95 раза, а  $V_{\max}$ ЦВС в 1,33 раза превышают контрольные значения, т.е. кровоток увеличивается, как в ЦАС, так и в ЦВС, но с перевесом в сторону артерии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на 1 и 2 стадиях активной РН наиболее значимые изменения показателей кровотока наблюдаются в ЦВС. На 3 стадии данные изменения отмечаются как в ЦВС, так и в ЦАС, практически в равной степени. При задней агрессивной РН более выраженные изменения отмечены в ЦАС.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии различной степени выраженности нарушениях регионарной гемодинамики при РН, что позволило расширить наше представление об изучаемом заболевании.

ЦДС, обладая значительным диагностическим потенциалом в оценке гемодинамических параметров и отличаясь высокой воспроизводимостью и объективностью, позволил получить достоверную информацию о линейной скорости кровотока и состоянии периферического сопротивления в разных сосудистых бассейнах глаза. Данный метод дал возможность не только оценить степень нарушения гемодинамики в сосудах глаза при РН, но и позволил объективизировать результаты оценки состояния сосудистой системы сетчатки, описанные в предыдущих главах настоящего исследования.

Исследование гемодинамики в сосудах глаза необходимо для фундаментального подхода к изучению изменений регионарного кровотока при РН и является дополнительным диагностическим критерием в ранней диагностике заболевания.

Оценка качества используемых в данном исследовании диагностических методов для изучения изменений в сосудах глаза у пациентов с активной РН показала, что наиболее качественным в определении типа течения активной РН является метод ФАГ, незначительно уступает ему метод ОКТ в ангиорежиме. Допплерографическое исследование дает чуть менее точный результат относительно типа течения заболевания по сравнению с ФАГ и ОКТ в ангиорежиме. В целом, качество всех представленных методов исследования состояния сосудов глаза можно охарактеризовать как высокое, дающее вероятность определения типа течения активной РН более 80% и тесноту корреляционной связи с типом от 0,785 и выше.

Объем и информативность данных, полученных в ходе исследования недоношенных детей с активной РН, а также доказанная высокая эффективность ангиографических, томографических и доплерографических методов в определении типа течения активной РН позволила перейти к систематизации полученных с их применением данных посредством разработки **ангиологической классификации активной РН**.

В рамках названной классификации для благоприятного и неблагоприятного типов течения 1-3 стадий, а также для ранних и выраженных проявлений ЗА РН были выделены специфические качественные показатели ФАГ, ФИАГ и количественные показатели ОКТ-А и ЦДС.

Данная классификация дополняет разработанную ранее клинкоморфометрическую классификацию активной РН [74, 76] систематизированными описательными характеристиками флюоресцентно-



ангиографических и количественными показателями томографических и доплерографических исследований сосудов глаза у недоношенных детей.

Ангиографическая классификация позволяет перейти на новый качественный уровень понимания активной РН как сосудистой патологии. Посредством всестороннего изучения сосудистой системы глаза на различных уровнях были обнаружены патологические изменения на всем ее протяжении от глазной артерии до мельчайших капилляров сосудистого русла, что дает основание характеризовать ретинопатию недоношенных как ангиоретинопатию.

В целом, изучение и оценка данных ангиографических и доплерографических исследований позволили установить, что целый ряд признаков, как качественные флюоресцентно-ангиографические, так и количественные показатели ОКТ в ангиорежиме и цветового дуплексного сканирования сосудов глаза имеют значительную корреляцию с типом течения заболевания.

Этот факт инициировал последующий этап исследований, направленных на определение информативных прогностических признаков типа течения активной РН.

В результате было установлено, что информативными качественными прогностическими флюоресцентно-ангиографическими признаками, наличие которых характеризует неблагоприятное течение заболевания с высоким риском прогрессирования, являются: повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, зона капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке, появление гиперфлюоресцентных округлых очагов в васкуляризированной зоне сетчатки.

Кроме того, информативными количественными прогностическими показателями типа течения активной РН выступают площадь ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические параметры по данным ЦДС:  $V_{\text{sys}}$  и

$V_{diast}$  в ГА,  $V_{syst}$  в ЗКЦА,  $V_{min}$  в ЦВС. Для каждого из типов течения заболевания, благоприятного и неблагоприятного, в ходе соответствующих этапов проведенного исследования были определены средние величины указанных количественных показателей.

Полученные результаты позволили на основе информативных прогностических показателей построить прогностическую модель типа течения активной РН:

$$Y = \exp(1,256 - 1,430 * X_1 + 0,232 * X_2) / (1 + \exp(1,256 - 1,430 * X_1 + 0,232 * X_2))$$

где:  $Y$  – отклик (зависимая переменная), характеризующий тип течения активной РН, принимает значения 0 (благоприятный тип) или 1 (неблагоприятный тип);  $X_1$  – площадь ФАЗ;  $X_2$  –  $V_{diast}$  в ГА.

Полученная прогностическая модель позволяет с высокой вероятностью ( $R^2=0,75015$  при  $p=0,00001$ ) определять тип активной РН, что особенно важно для выявления неблагоприятного течения патологического процесса на ранних стадиях с целью раннего своевременного высокотехнологичного лечения, что позволит достигать благоприятных исходов и обеспечит полноценную социальную реабилитацию пациентов, перенесших РН.

Наличие достоверных прогностических признаков, определяющих характер типа течения активной РН и основанной на них прогностической модели в совокупности позволяют говорить об инновационном подходе к диагностике активной РН. На наш взгляд, его внедрение в широкую клиническую практику поднимет на новый уровень мониторинг недоношенных детей и будет способствовать успешному решению проблемы активной РН.

На сегодняшний день ведущая роль в продвижении инноваций в сфере здравоохранения отведена национальным медицинским исследовательским

центрам (НМИЦ), а наиболее перспективным инструментом обеспечения доступности высокотехнологичной медицинской помощи является телемедицина, включая повышение уровня и качества офтальмологической помощи младенцам с РН в отдаленных регионах [131, 139, 151, 155, 173, 238, 289, 334, 352].

Систематизация результатов настоящего диссертационного исследования по комплексной оценке состояния сосудов глаза при активной РН по данным ангиографических и доплерографических исследований, определение наиболее информативных достоверных показателей типа течения заболевания и создание на их основе прогностической модели привели к разработке патогенетически ориентированного **рационального алгоритма телемедицинских консультаций пациентов с активной РН** с применением современных ангиологических методов исследования, который заключается в следующем.

В сроки 2-4-я недели жизни проводят скрининг младенцев группы риска развития РН в перинатальном центре. Базовый скрининг включает проведение цифровой ретиноскопии. Снимки глазного дна отправляются в экспертный центр, где эксперт выполняет анализ снимков и проводит компьютерную морфометрию сетчатки и ретинальных сосудов. На основании полученных данных цифровой ретиноскопии и компьютерной морфометрии эксперт определяет форму, стадию и тип течения заболевания [74], а также необходимость углубленного скрининга.

Углубленный скрининг включает проведение ОКТ в ангиорежиме с определением площади ФАЗ и ЦДС сосудов глаза с определением  $V_{diast}$  в ГА, а также ФАГ глазного дна при отсутствии у пациента патологии печеночного и почечного обмена. Углубленный скрининг выполняют при невозможности однозначного определения типа течения заболевания на основании данных базового скрининга, пациентам с тяжелым соматическим состоянием

независимо от типа течения РН, всем пациентам с неблагоприятным течением РН по данным базового скрининга. В случаях углубленного скрининга флюоресцентные ангиограммы глазного дна, а также вышеуказанные данные ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические показатели отправляются в экспертный центр, где эксперт выполняет анализ ангиограмм с выявлением прогностических флюоресцентно-ангиографических признаков типа течения активной РН, проводит расчеты по прогностической модели (см. Главу 8) и, в результате, констатирует тип течения заболевания, который и определяет индивидуальную тактику ведения пациента.

Благоприятный тип течения активной РН обуславливает наблюдательную тактику, в рамках которой проводят динамический мониторинг с периодичностью, соответствующей стадии РН [74], до перехода заболевания в фазу регресса.

Неблагоприятный тип течения определяет активную тактику ведения: пациент направляется в специализированный офтальмологический центр для детального диагностического обследования и проведения лечебных мероприятий по показаниям.

Выявление задней агрессивной формы РН требует незамедлительного направления пациента в специализированный офтальмологический центр для проведения лечебных мероприятий. Нетранспортабельным пациентам с задней агрессивной РН необходима срочная организация и проведение лечебных мероприятий в условиях перинатального центра.

Используя представленный алгоритм, минимальное число экспертов по РН обеспечивает наблюдение (мониторинг) большого количества пациентов, независимо от места их нахождения, включая самые отдаленные и труднодоступные регионы. Тем самым, значительно повышается доступность узкоспециализированной офтальмологической помощи недоношенным детям, сводится к минимуму риск неблагоприятных исходов заболевания.

Как видно из вышеописанной схемы, главным и определяющим в выборе правильной тактики ведения пациентов с активной РН является тип течения заболевания. Независимо от стадии, неблагоприятный тип однозначно требует активных лечебных мероприятий, поскольку самостоятельный регресс заболевания невозможен, а отсутствие своевременного лечения приведет к дальнейшему прогрессированию патологического процесса [74].

При этом необходимо иметь в виду, что период с момента констатации неблагоприятного течения активной РН по результатам телемедицинской консультации до прибытия пациента в специализированную клинику может занимать несколько дней, в течение которых прогрессирование заболевания продолжается и, соответственно, меняется стадия патологического процесса.

Данный факт ещё раз подтверждает важность как можно более раннего определения именно типа течения активной РН (благоприятный / неблагоприятный).

Выполненные клинические исследования с проведением паттерновой лазерной коагуляции сетчатки пациентам с неблагоприятным течением 2 и 3 стадий активной РН показали, что определение типа течения активной РН на основе разработанной ангиологической классификации с использованием установленных информативных прогностических признаков и созданной прогностической модели обеспечивает эффективность лазерного лечения неблагоприятного типа течения с достижением стойкого регресса заболевания в 100% случаев при его раннем проведении в сроки  $35 \pm 0,2$  недель постконцептуального возраста.

Таким образом, проведенный в ходе настоящего диссертационного исследования многоплановый анализ состояния сосудистой системы глаза при активной РН позволил комплексно оценить тяжесть и распространенность сосудистых изменений, выделить наиболее информативные флюоресцентно-ангиографические, томографические и доплерографические характеристики

состояния сосудов для достоверного прогноза типа течения заболевания, являющегося определяющим фактором в выборе тактики ведения пациентов, а также и на основе независимых высокоинформативных показателей разработать прогностическую модель типа течения активной РН, что в совокупности позволило предложить рациональный алгоритм проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН, открывающий перспективы для внедрения инновационного патогенетически ориентированного подхода к диагностике заболевания с применением современных ангиологических методов исследования, а также повысить эффективность лазерного лечения неблагоприятного типа течения активной РН до 100%.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенные флюоресцентно-ангиографические исследования позволили выявить особенности, структуру и частоту сосудистых изменений сетчатки при различных формах, стадиях и типах течения активной РН и установить, что неблагоприятный тип течения РН отличается прогрессирующим нарастанием тяжести и частоты встречаемости патологических флюоресцентно-ангиографических феноменов, обнаруживаемых уже на начальных стадиях РН и указывающих на процессы ишемизации сетчатки (зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке выявлялись на 2 стадии в 37% случаев и 3 стадии в 73% ( $p=0,003$ ), шунты в виде сети неполноценных сосудов в васкуляризированной сетчатке – на 2 стадии в 34 % случаев и 3 стадии в 63% ( $p<0,0001$ ), шунты в виде единичных сосудов в аваскулярной сетчатке – на 2 стадии в 13% случаев и на 3 стадии в 57% ( $p=0,001$ )) и нарастающей пролиферативной активности (гиперфлюоресцентные округлые очажки в васкуляризированной зоне выявлялись на 2 стадии в 33% случаев и 3 стадии в 60% ( $p=0,025$ ), тогда как благоприятный тип течения заболевания характеризуется значительно меньшей частотой встречаемости патологических феноменов флюоресценции и наличием значимого критерия благоприятного характера течения, свидетельствующего о компенсаторном процессе восстановления нарушенного кровообращения (множественные коллатерали перед границей с аваскулярной сетчаткой определялись на 1-3 стадиях в 95%, 87% и 67%, случаев соответственно); при этом задняя агрессивная форма РН

характеризуется крайней степенью выраженности патологической ангиоархитектоники, ишемизации и пролиферации.

2. Проведенные исследования методом флюоресцентной иридоангиографии показали вовлеченность радужной оболочки в патологический процесс активной РН и выявили различные структурные изменения сосудистой системы радужной оболочки: расширение и повышенную извитость сосудов, их патологический ход, повышенную проницаемость или запустевание капиллярного русла зрачковой зоны, неравномерное заполнение артериол цилиарной зоны, новообразованные сосуды в зрачке в виде сети шунтов и явления выраженной гиперфлюоресценции, – которые согласуются с сосудистыми изменениями в заднем сегменте глаза по данным флюоресцентной ангиографии глазного дна.

3. Проведенные исследования методом ОКТ в ангиорежиме показали его высокую информативность в определении степени структурных поражений микроциркуляторного русла в зависимости от форм, стадий и типа течения активной РН: при классической РН выявлена обратная зависимость площади ФАЗ от типа течения РН и прямая – от гестационного срока ребенка ( $r_s = -0,721$ ,  $p < 0,05$  и  $r_s = 0,705$ ,  $p < 0,05$  соответственно); обнаружена прямая корреляция плотности сосудов поверхностного и глубокого сплетений в парафовеа и в фовеа со стадией РН ( $r_s = 0,796$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,777$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,542$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,552$ ,  $p < 0,05$  соответственно); установлена прямая корреляция толщины сетчатки в фовеа с типом течения РН ( $r_s = 0,838$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная корреляция – с гестационным сроком ( $r_s = -0,818$ ,  $p < 0,05$ ); у детей с неблагоприятным типом течения обнаружена структурная микрососудистая патология сетчатки, не выявляемая другими методами исследования, в виде интравитреальной неоваскуляризации и резкого изменения структуры капиллярных сплетений,



определяемой уже на ранних стадиях классической и задней агрессивной форм; задняя агрессивная форма РН характеризуется наиболее выраженными структурными изменениями в виде отсутствия фовеальной аваскулярной зоны и наличия массивной неоваскуляризации, затрагивающей все структуры витреоретинального интерфейса.

4. Проведенные исследования методом ЦДС показали наличие различной степени выраженности нарушений гемодинамики ретинального и хориоидального бассейнов глаза у детей с РН: выявлена зависимость гемодинамических показателей от стадии РН: высокая – в ЦАС и ЦВС, заметная – в ЗКЦА, – при этом кровоток в ГА от стадии не зависел; выявлено значимое влияние типа течения заболевания на показатели артериального кровотока: в ГА – по  $V_{syst}$ , в ЦАС – по  $V_{syst}$  и  $V_{diast}$ , в ЗКЦА – по  $V_{syst}$ ,  $V_{diast}$ ,  $RI$ , а также на показатели венозного кровотока: в ЦВС – по  $V_{max}$  и  $V_{min}$ ; для всех недоношенных детей, в том числе и без РН, характерной была высокая резистентность кровотока в ГА и ЦАС.

5. Разработанная на основании полученных результатов ФАГ, ФИАГ, ОКТ-А и ЦДС ангиологическая классификация активной РН детально отражает все аспекты состояния сосудов глаза и сетчатой, и сосудистой оболочек, демонстрируя степень сосудистых изменений в зависимости от формы, стадии и типа течения активной РН.

6. Установленные на основании комплексного статистического анализа информативные прогностические признаки типа течения активной РН: повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке, гиперфлюоресцентные округлые очажки в васкуляризированной зоне сетчатки по данным ФАГ глазного дна, площадь ФАЗ по данным ОКТ в

ангиорежиме и гемодинамические параметры по данным ЦДС:  $V_{\text{syst}}$  и  $V_{\text{diast}}$  в ГА,  $V_{\text{syst}}$  в ЗКЦА,  $V_{\text{min}}$  в ЦВС – обеспечивают достоверное ( $p < 0,02$ ) определение типа течения заболевания с высокой долей вероятности (благоприятного – не менее 96%, неблагоприятного – не менее 78%), который является определяющим в выборе тактики ведения пациентов.

7. Разработанная прогностическая модель с учетом информативных прогностических показателей площади ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и  $V_{\text{diast}}$  в ГА по данным ЦДС позволяет достоверно определить тип течения активной РН, а на его основе – правильную тактику ведения, что открывает перспективы для широкого внедрения в клиническую практику, в том числе для проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН с применением современных диагностических методов исследования состояния сосудистой системы глаза.

8. Определение типа течения активной РН на основе разработанной ангиологической классификации с использованием установленных информативных прогностических признаков и созданной прогностической модели обеспечило эффективность лазерного лечения неблагоприятного типа течения с достижением стойкого регресса заболевания в 100% случаев при его проведении в ранние сроки  $35 \pm 0,2$  недель постконцептуального возраста в основной группе, в отличие от контрольной, где эффективность лазерного лечения составила 93% при его проведении в сроки  $36,6 \pm 0,5$  недель постконцептуального возраста.

9. Проведенная комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза позволила детально проанализировать все многообразие сосудистых изменений, вызываемых активной РН, и достоверно обосновать необходимость применения разработанного инновационного подхода к её

диагностике на основе объективного определения типа течения заболевания посредством современных ангиологических методов исследования, который позволяет существенно улучшить качество мониторинга и лечения пациентов, что будет способствовать успешному решению проблемы активной РН.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обоснованного выбора правильной тактики ведения пациентов с активной РН необходимо достоверно определить тип течения заболевания: благоприятный или неблагоприятный.
2. Для достоверного определения типа течения активной РН необходимо обследовать пациентов без нарушения почечного и печеночного обмена методами ФАГ, ОКТ в ангиорежиме и ЦДС, а пациентов с указанными нарушениями – только неинвазивными методами (ОКТ в ангиорежиме и ЦДС) с определением наиболее информативных прогностических признаков, имеющих высокую корреляцию с типом.
3. Наиболее информативными прогностическими качественными флюоресцентно-ангиографическими признаками, наличие которых характеризует неблагоприятное течение заболевания с высоким риском прогрессирования, являются: повышенная извитость сосудов вблизи границы с аваскулярной сетчаткой, зоны капиллярной неперфузии в васкуляризированной сетчатке, гиперфлюоресцентные округлые очажки в васкуляризированной зоне сетчатки.
4. Наиболее информативными прогностическим количественным показателям типа течения активной РН являются: площадь ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические параметры по данным ЦДС:  $V_{\text{syst}}$  и  $V_{\text{diast}}$  в ГА,  $V_{\text{syst}}$  в ЗКЦА,  $V_{\text{min}}$  в ЦВС.
5. Для достоверного определения типа течения активной РН следует использовать прогностическую модель, учитывающую значения независимых переменных (площадь ФАЗ и  $V_{\text{diast}}$  в ГА), в совокупности с информативными прогностическими флюоресцентно-ангиографическим признаками у пациентов без нарушения почечного и печеночного обмена.

6. Благоприятный тип течения активной РН предполагает наблюдательную тактику, в рамках которой проводят динамический мониторинг пациентов с периодичностью, соответствующей стадии РН, до перехода заболевания в фазу регресса. Неблагоприятный тип течения требует активной тактики ведения пациентов – обязательного направления в специализированный офтальмологический центр для детального диагностического обследования и проведения лечебных мероприятий по показаниям.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГВ – верхняя глазничная вена

ГА – глазная артерия

ЗА РН – задняя агрессивная ретинопатия недоношенных

ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии

ИД – импульсная доплерография

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография

ОС – отслойка сетчатки

ПКВ – постконцептуальный возраст

РН – ретинопатия недоношенных

СДСЧ – спектр доплеровского сдвига частот

ФАЗ – фовеальная аваскулярная зона

ФИАГ – флюоресцентная иридоангиография

ЦАС – центральная артерия сетчатки

ЦВС – центральная вена сетчатки

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦДС – цветное дуплексное сканирование

PI – пульсационный индекс

RI – индекс резистентности

$V_{diast}$  – конечная диастолическая скорость

$V_{max}$  – максимальная скорость

$V_{min}$  – минимальная скорость

$V_{syst}$  – максимальная систолическая скорость

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, В.В. Флюоресцеиновая иридоангиография как метод определения сосудистых нарушений в радужной оболочке у пациентов с катарактой на фоне различных стадий псевдоэкссфолиативного синдрома / В.В. Агафонова, М.З. Франковска-Герлак, А.В. Шацких [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2014. – Т. 4. – С. 9-13.
2. Азнабаев, Б.М. Особенности гемодинамики глаза при диабетической ретинопатии / Б.М. Азнабаев, А.Ф. Габдрахманова, Г.Р. Галлямова [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 21-24.
3. Аникина, М.А. Оптическая когерентная томография-ангиография: перспективный метод в офтальмологической диагностике / М.А. Аникина, Т.Ю. Матненко, О.И. Лебедев. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2018. – № 3 (114). – С. 7-10.
4. Асташева, И.Б. Лазеркоагуляция в лечении различных форм ретинопатии недоношенных / И.Б. Асташева. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмологии. – 2005. – Т.2. – С. 31-34.
5. Бунин, А. Я. Гемодинамика глаз у больных глаукомой [Текст]: дис. д-ра мед. наук / А. Я. Бунин. – Москва, 1965. – 474 с. – Текст: непосредственный.
6. Бунин, А. Я. Сосудистые заболевания глаз / А. Я. Бунин, Л. А. Кацнельсон, Т. И. Форфонова. – Москва: Медицина, 1990. – 272 с. – Текст: непосредственный.
7. Бунин, А.Я. Гемодинамика глаза и методы ее исследования / А.Я. Бунин. – Москва: Медицина, 1971. – 196 с. – Текст: непосредственный.

8. Волков, В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: руководство для врачей / В.В. Волков. – Москва: Медицина, 2001. – 352 с. – Текст: непосредственный.
9. Володин, П.Л. Диагностическая значимость флуоресцентной ангиографии при тяжелых постпороговых стадиях активной ретинопатии недоношенных / П.Л. Володин, И.А. Яблокова, И.Г. Осокин. – Текст: непосредственный // X Съезд офтальмологов: Сб. научных материалов. – М. – 2015. – С. 253.
10. Володин, П.Л. Отдаленные клинико-функциональные результаты лечения III постпороговой стадии активной ретинопатии недоношенных с использованием технологии паттерновой лазерной коагуляции сетчатки / П.Л. Володин, А.Д. Семенов, И.А. Яблокова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2017. – № 3. – С. 10-14.
11. Володин, П.Л. Флуоресцентная ангиография в определении тактики лазерного лечения тяжелых постпороговых стадий активной ретинопатии недоношенных / П.Л. Володин, И.А. Яблокова, А.В. Борисова. – Текст: непосредственный // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 38-39.
12. Володин, П.Л. Флуоресцентная ангиография в определении тактики лечения тяжелых постпороговых стадий активной ретинопатии недоношенных В книге: Офтальмология: итоги и перспективы тезисы научно-практической конференции офтальмологов с международным участием, посвящённой 50-летию юбилею кафедры глазных болезней медицинского института РУДН. / П.Л. Володин, И.А. Яблокова. – Текст: непосредственный // Кафедра глазных болезней медицинского института РУДН. – 2015. – С. 32-34.
13. Гороян, Г.С. Флуоресцентная ангиография переднего сегмента глаза при воспалительных заболеваниях роговицы. Всесоюзный съезд



офтальмологов, 6-й: Тез. докл. / Г.С. Гороян. – Москва, 1985. – Т. 6. – 40-41 с. – Текст: непосредственный.

14. Деев, Л.А. Сравнительный анализ элементного состава плаценты при доношенной и недоношенной беременности / Л.А. Деев, Е.С. Соловьева, А.Е. Доросевич [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 49-54.

15. Деев, Л.А. Уровень азота и кислорода в веществе плаценты — предиктор развития ретинопатии недоношенных / Л.А. Деев, Э. Л. Нивеницын, И. А. Новиков [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, №6. – С. 33-41

16. Деев, Л.А. Частота встречаемости тяжёлых стадий ретинопатии недоношенных в зависимости от показателей гестационного возраста и массы тела при рождении в Смоленской области / Л.А. Деев, Е.С. Соловьева. – Текст: непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 100-105.

17. Дмитриева, А.В. Вид вскармливания глубоко недоношенных детей в раннем постнатальном периоде как фактор риска развития пороговых стадий ретинопатии недоношенных / А.В. Дмитриева, М.С. Петрачкова, Э.И. Сайдашева [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 67-71.

18. Жукова, С.И. ОКТ-ангиография в оценке хориоретинального кровотока при колебании внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой / С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, О.И. Микова. [и др.]. – Текст: непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 98-103.

19. Жукова, С.И. Оптическая когерентная томография сетчатки в оценке хориоретинального кровотока у больных с центральной серозной

- хориоретинопатией / С.И. Жукова, А.Н. Злобина, Т.Н. Юрьева, А.А. Щуко. – Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 4 (60). – С. 39-47.
20. Зайцев, Н.А. Возможные осложнения при проведении флуоресцентной ангиографии сетчатки у детей различного возраста / Н.А. Зайцев, Е.Е. Сомов. – Текст: непосредственный // X Съезд офтальмологов: Сб. научных материалов. – М. – 2015. – С. 255.
21. Зайцев, Н.А. Флуоресцентная ангиография в детской офтальмологической практике / Н.А. Зайцев. – Текст: непосредственный // Невские горизонты: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 75-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии. – С-Петербург. – 2010. – Т. 1. – С. 90-99.
22. Зайцев, Н.А. Характер возможных осложнений при проведении флуоресцентной ангиографии у детей различного возраста / Н.А. Зайцев, Е.Е. Сомов. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т.3, №3 – С. 14-17.
23. Зиангирова, Г.Г. Радужка / Г.Г. Зиангирова. Большая медицинская энциклопедия, 3-е изд. – Москва: Советская энциклопедия. – Т. 21. – Текст: непосредственный.
24. Касимова, М.С. Особенности течения глазного ишемического синдрома при хронической цереброваскулярной ишемии / М.С. Касимова, Д.К. Махкамова, Г.Х. Хамраева. – Текст: непосредственный // Офтальмология. 2013. Т. 10. № 3. С. 63-66.
25. Исаев, С.В. Морфометрический анализ ретинальных сосудов в прогнозировании течения активной ретинопатии недоношенных. Дис. ... канд. мед. наук / Исаев Сергей Владимирович; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства

Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2017. – 178 с. – Текст: непосредственный.

26. Катаргина, Л.А. Новые аспекты иммунопатогенеза ретинопатии недоношенных: роль TGF- $\beta$ 1 и IGF-II в нарушениях процесса васкуляризации сетчатки / Л.А. Катаргина, О.С. Слепова, Е.Н. Демченко [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 20-25.

27. Катаргина, Л.А. Поздние витреоретинальные осложнения ретинопатии недоношенных: диагностика и тактика лечения / Л.А. Катаргина, Л.В. Коголева, М.В. Белова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2018. – № 1. – С. 31-36.

28. Катькова, Е.А. Диагностический ультразвук. Офтальмология. – 1-е издание / Под ред. А.В. Зубарева. – Москва, 2002. – 109 с. – Текст: непосредственный.

29. Кацнельсон, Л.А. Клинический атлас патологии глазного дна / Л.А. Кацнельсон, В.С. Лысенко, Т.И. Балишанская – Текст: непосредственный // 4-е изд., стер. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 120 с.: ил.

30. Кесисиду, Н.Г. Сосудистые нарушения в радужной оболочке у пациентов с возрастной катарактой и доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне приема альфа1-адреноблокаторов / Н.Г. Кесисиду, Э.Р. Туманян, В.А. Соломин. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – Т.7, №92. – С.106-109.

31. Киселева, Т.Н. Кровоток в центральной артерии сетчатки при различных формах глазного ишемического синдрома / Т.Н. Киселева, Л.Н. Тарасова, А.А. Фокин [и др.]. – Текст: непосредственный // Визуализация в клинике. – 1999. – Т. 14-15. – С. 13-15.

32. Кишкина, В.Я. Флюоресцентная ангиография глаза и ее роль в офтальмохирургии: Дис. ... д-ра мед. наук / В.Я. Кишкина. – Москва, 1989. – 392 с. – Текст: непосредственный.
33. Кишкина, В.Я. Флюоресцентная ангиография переднего отрезка глаза при открытоугольной глаукоме. Актуальные вопросы микроциркуляции и клинического использования лазеров в офтальмологии: Тезисы докладов науч.-практ. конф. / В.Я. Кишкина, О.М. Яговкина. – Уфа, 1981. – 50-51 с. – Текст: непосредственный.
34. Коголева, Л. В. Система профилактики и прогнозирования нарушений зрения при ретинопатии недоношенных: диссертация. доктора медицинских наук: 14.01.07 / Коголева Людмила Викторовна; Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца. – Москва, 2016. – 292 с. – Текст: непосредственный.
35. Копаева, В.Г. Флюоресцентно-ангиографическая оценка микроциркуляции радужки при экстракции катаракты ND: YAG-лазером с длиной волны 1,44 мкм / В.Г. Копаева, В.Я. Кишкина, Ю.В. Андреев. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2003. – Т.119. № 1. – С.26-31.
36. Куликов, В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов / В.П. Куликов. – Москва: Видар-М, 2015. – 392 с. – Текст: непосредственный.
37. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей / В.П. Куликов. – Издательство: СТРОМ, 2007. – 512 с. – Текст: непосредственный.
38. Куликов, В.П. Энергетическая доплерография в диагностике патологической извитости брахиоцефальных артерий / В.П. Куликов, А.В. Могозов, Е.В. Граф [и др.]. – Текст: непосредственный // Визуализация в клинике. – 1995. – Т. 12. – С. 13-16.
39. Лихванцева, В.Г. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза в прогрессировании оптической нейропатии и изменении

офтальмотонуса при эндокринной офтальмопатии / В.Г. Лихванцева, С.И. Харлап, Е.В. Коростелёва [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т.131, № 4. – С.32-37.

40. Лихванцева, В.Г. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза и орбиты при эндокринной офтальмопатии как фактор риска развития оптической нейропатии / В.Г. Лихванцева, С.И. Харлап, Е.В. Коростелёва [и др.]. – Текст: непосредственный // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т.13, № 3. – С.14-28.

41. Маркова, Е.Ю. Пероральная флюоресцентная ангиография при офтальмопатологии / Е.Ю. Маркова. – Москва, 1994. – 21с. – Текст: непосредственный.

42. Маркова, Е.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению ретинопатии недоношенных и других заболеваний заднего отрезка глаза у детей. обзор / Е.Ю. Маркова – Текст: непосредственный // Российская офтальмология онлайн. – 2017. – № 25. – С. 242 - 267.

43. Назаренко, А.О. Лечение ретинопатии недоношенных ингибитором VEGF при прогрессировании заболевания на фоне ранее проведенной лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки / А.О. Назаренко, Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 4 (29). – С. 185-189.

44. Николаева, Г.В. Анализ факторов риска ретинопатии недоношенных у детей, нуждающихся в длительном лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии современного перинатального центра / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко, О.А. Бабак [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2016. – № 2. – С. 13-19.

45. Николаева, Г.В. Выявление миогенной ауторегуляции кровотока в передней мозговой и глазной артерии у недоношенных новорожденных / Г.В.

Николаева. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2014. – № 4. – С. 15-21.

46. Николаева, Г.В. Гемодинамика глазной артерии у недоношенных новорожденных детей / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 90-92.

47. Николаева, Г.В. Гемодинамика глазной артерии у недоношенных новорожденных детей / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 90-92.

48. Николаева, Г.В. Исследование регуляции кровотока в сосудах глаза и ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных. В книге: X Съезд офтальмологов России/ Г.В. Николаева. – Текст: непосредственный // 2015. – 260 с.

49. Николаева, Г.В. Роль изменения кровотока в глазной артерии в патогенезе ретинопатии недоношенных / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2015. – № 4. – С. 20-25.

50. Николаева, Г.В. Современные аспекты патогенеза ретинопатии недоношенных / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 61-64.

51. Николаева, Г.В. Уровень гликемии у детей группы риска развития ретинопатии недоношенных в неонатальном периоде / Г.В. Николаева, Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2014. – № 2. – С. 12-15.

52. Онлайн калькулятор [Электронный ресурс] // <https://math.semestr.ru/core1/cheddok.php>.

53. Подгорная, Н.Н. Флюоресцентная ангиография радужной оболочки / Н.Н. Подгорная, Г.А. Соколовский. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмологии. – 1973. – Т.3.– С. 9-12.
54. Подгорная, Н.Н. Флюоресцентная иридоангиография до и после операции экстракции катаракты / Н.Н. Подгорная. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмологии. – 1973. – Т. 4.– С. 64-69.
55. Ретинопатия недоношенных, активная фаза: клинические рекомендации (протокол лечения) МКБ 10: Н35.2, ID: КР107 / В.В. Нероев, Л.А. Катаргина. – Москва: Минздрав России, 2017. – 32 с. – Текст: непосредственный.
56. Сайдашева, Э. И. Лазерное лечение ретинопатии недоношенных / Э. И. Сайдашева. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2014. – Т. 9, №4. – С. 47-52.
57. Сайдашева, Э.И. Внутрижелудочковые кровоизлияния головного мозга как фактор высокого риска развития ретинопатии недоношенных у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении / Э.И. Сайдашева. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2010. – № 1. – С. 16-19.
58. Сайдашева, Э.И. Диагностическая ценность флюоресцентной ангиографии в раннем выявлении и прогнозировании развития активной ретинопатии недоношенных у младенцев, рожденных на крайних сроках гестации / Э.И. Сайдашева, В.А. Любименко, С.В. Буяновская [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 17-22.
59. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Э.И. Сайдашева, В.А. Любименко, И.С. Сорокина [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 46-47.

60. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель / Э.И. Сайдашева, Ю.В. Горелик, С.В. Буяновская [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 28-32.
61. Сайдашева, Э.И. Флюоресцентная ангиография как метод оптимизации лазерного лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных / Э.И. Сайдашева, С.В. Буяновская, Ф.В. Ковшов. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 255-258.
62. Сайдашева, Э.И. Флюоресцентно-ангиографические признаки задней агрессивной ретинопатии недоношенных / Э.И. Сайдашева, С.В. Буяновская, Ф.В. Ковшов [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № S1. – С. 61-67.
63. Сидоренко, Е.Е. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных с использованием anti-VEGF-терапии препаратом бевацизумаб / Е.Е. Сидоренко, А.О. Назаренко, Е.И. Сидоренко [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 2. – С. 5-9.
64. Сидоренко, Е.И. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза как фактор риска развития РН / Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – Т. 4. – С. 7–10.
65. Сидоренко, Е.И. Офтальмопатия (ретинопатия) недоношенных - проблема на всю жизнь / Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 117-119.
66. Сидоренко, Е.И. Причина высокой токсичности кислорода для сетчатки недоношенных детей / Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева, Л.И. Амханицкая [и



др.]. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2-1. – С. 108-112.

67. Сидоренко, Е.И. Проблемы ангиогенеза в глазу недоношенного ребёнка / Е.И. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 124-128.

68. Сидоренко, Е.И. Ретинопатия недоношенных как проблема современной офтальмологии. / Е.И. Сидоренко, И.Б. Асташева – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – Т. 4. – С.4-10.

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

70. Сидоренко, Е.И. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоко недоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий / Е.И. Сидоренко, Д.Н. Дегтярев, И.Б. Асташева. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2015. – № 3. – С. 12.

71. Сидоренко, Е.И. Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна у детей. / Е.И. Сидоренко, М.Р. Гусева, Е.Ю. Маркова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2003. – Т. 119, №2. – С. 15-17.

72. Судакевич, Д.И. Архитектоника системы внутриглазного кровообращения / Д.И. Судакевич. – Москва: Медицина, 1971. – 112 с. – Текст: непосредственный.

73. Тахчиди, Х.П. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии / Х.П. Тахчиди, В.Я. Кишкина, А.Д. Семенов [и др.]. – Москва: Медицина, 2007. – 312 с. – Текст: непосредственный.

74. Терещенко, А.В. Современная система диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с

активными стадиями ретинопатии недоношенных. Дис. ... докт. мед. наук / Терещенко Александр Владимирович; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2014. – 304 с. – Текст: непосредственный.

75. Терещенко, А.В. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных, основанная на клинических и морфометрических критериях / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, М.С. Терещенкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2012. – Т. 7, №2. – С. 29-32.

76. Терещенко, А.В. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, М.С. Терещенкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2013. – № 2. – С. 68-72.

77. Терещенко, А.В. Компьютерный анализ сетчатки и ретинальных сосудов при ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, М.С. Терещенкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2009. – № 5. – С. 48-51.

78. Терещенко, А.В. Лечение активных стадий ретинопатии недоношенных с использованием паттерновой технологии лазеркоагуляции сетчатки / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, П.Л. Володин [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т 34, №3. – С. 98-103.

79. Терещенко, А.В. Объективные количественные показатели состояния ретинальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, С.В. Исаев [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2014. – № 1. – С. 68-73.

80. Терещенко, А.В. Паттерная лазерная коагуляция сетчатки в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, Ю.А.

- Белый, П.Л. Володин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 6. – С. 38-43.
81. Терещенко, А.В. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных / Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. // Под. ред. Тахчиди Х.П.– Калуга, 2008.– 72 с. – Текст: непосредственный.
82. Терещенко, А.В. Цифровая морфометрия ретинальных сосудов в анализе результатов лазерного лечения ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, С.В. Исаев [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2014. – Т. 2. – С. 44-50.
83. Трезе, М.Т. Телемедицина с применением современного программного обеспечения для диагностики ретинопатии недоношенных: перспективы применения / М.Т. Трезе, Е.В. Денисова, Л.А. Катаргина [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2014. – Т.2. – С. 5-8.
84. Тульцева, С.Н. Характеристика системной и регионарной гемодинамики при ишемической окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста / С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко, А.Г. Руховец. – Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т.15, № 2. – С. 24-31.
85. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинга и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» «Ассоциация врачей офтальмологов», М. – 2013.
86. Федоров, С.Н. Флюоресцентная ангиография и ее роль в офтальмологии / С.Н. Федоров, В.Я. Кишкина, А.Н. Семенов. – Москва: МНТК «Микрохирургия глаза», 1993. – 302 с. – Текст: непосредственный.
87. Фомина, Н.В. Анализ заболеваемости и исходов активной фазы ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при

- рождении (менее 750 г) / Н.В. Фомина. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2007. – № 4. – С. 10.
88. Франковска-Герлак, М.З. Флуоресцеиновая иридоангиография в диагностике сосудистых нарушений при псевдоэкзофолиативном синдроме / М.З. Франковска-Герлак, В.В. Агафонова, Р.С. Керимова [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 34, № 4. – С. 127-131.
89. Хватова, А. В. Активная ретинопатия недоношенных, вопросы выявления и лечения / А.В. Хватова, Л.А. Катаргина, Г.М. Дементьева. – Текст : непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 6. – С. 19.
90. Хватова, А. В. Основные причины слепоты и слабовидения у детей и пути их профилактики / А. В. Хватова. – Текст : непосредственный // Русский офтальмологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 30.
91. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – Москва: «Медицина», 1975. –117 с. – Текст : непосредственный.
92. Шкиль, Е.А. Изменение гемодинамики в бассейне задних длинных цилиарных артерий у больных с периферическим увеитом / Е.А. Шкиль. – Текст: непосредственный // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, № 3-2. – С. 183-186.
93. Шкиль, Е.А. Особенности гемодинамики в бассейне задних длинных цилиарных артерий у больных с периферическими дистрофиями / Е.А. Шкиль. – Текст: непосредственный // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Т. 1, №4. – С. 163-166.
94. Adams, G.G. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk / G.G. Adams, C. Bunce, W. Xing [et al.]. – Text: immediate // BMJ Open. – 2017. – Vol.7, №3. – P. 43-48.

95. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity / An international classification of retinopathy of prematurity. – Text: immediate // Archives of ophthalmology. – 1984. – Vol.102, №8. – P.1130-1134.
96. Ashton, N. Pathological basis of retrolental fibroplasia / N. Ashton. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 1954. – Vol. 38. – P. 385–396.
97. Ataer-Cansizoglu, E. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in Retinopathy of Prematurity: performance of the "i-ROP" system and image features associated with expert diagnosis / E. Ataer-Cansizoglu, V. Bolon-Canedo, J.P. Campbell [et al.]. – Text: immediate // Transl Vis Sci Technol. – 2015. – Vol.30, №4. – P. 5. doi: 10.1167/tvst.4.6.5.
98. Athikarisamy, S. Screening for retinopathy of prematurity (ROP) using wide-angle digital retinal photography by non-ophthalmologists: a systematic review / S. Athikarisamy, S. Patole, G. Lam [et al.]. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 99, № 3. – P. 281-288.
99. Azad, R. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity / R. Azad, P. Chandra, M. Khan [et al.]. – Text: immediate // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2008. – Vol. 45, №1. – P.36-39.
100. Baerts, W. Ambient light, ophthalmic artery blood flow velocities and retinopathy of prematurity / W. Baerts, M. Wildervanck de Blécourt-Devilee, P. Sauer. – Text: immediate // Acta Paediatr. – 1993. – Vol. 82, № 9. – P. 719-722.
101. Balasubramanian, M. The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study (Photo-ROP): study design and baseline characteristics of enrolled patients / M. Balasubramanian, A. Capone, M.E. Hartnett [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2006. – Vol.26, №7. – P. 4-10.
102. Banach, M.J. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity / M.J. Banach,

- P.J. Ferrone, M.T. Trese. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol.107. – P. 324–327.
103. Batrachos[Электронный ресурс] <https://batrachos.com/> BioStatistica\_Discriminant.
104. Baurmann, H. Ruckbildung von cornealen Neovasculaten Durch Leserbehandlung? / H. Baurmann, G. Chioralia, S. Kremer. – Text: immediate // *Albrecht v. Grafes Arch. Ophtalmol.* – 1977. – Vol. 1. – P. 45-55. doi: 10.1007/BF02387416.
105. Blanco, C.L. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities / C.L. Blanco, J.G. Baillargeon, R.L. Morrison [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol.* – 2006. – Vol.26. – P. 737–41.
106. Blencowe, H. National, regional, and worldwide estimates of pretermbirth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. / H. Blencowe, S. Cousens, M.Z. Oestergaard [et al.]. – Text: immediate // *Lancet*. – 2012. – Vol.379. – P. 2162–2172.
107. Blencowe, H. Pretermassociated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. / H. Blencowe, J.E. Lawn, T. Vazquez [et al.]. – Text: immediate // *Pediatr Res.* – 2013. – Vol.74. – P. 35–49.
108. Bolton, D.P.G. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. / D.P.G. Bolton, K.W. Cross. – Text: immediate // *Lancet*. – 1974. – Vol. 303 – P. 445–448.
109. Bowl, W. OCT Angiography in Young Children with a History of Retinopathy of Prematurity / W. Bowl, M. Bowl, S. Schweinfurth [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmol Retina*. – 2018. – Vol.2, №9. – P. 972-978. doi: 10.1016/j.oret.2018.02.004.

110. Cabrera, M. Real-time, computer-assisted quantification of plus disease in retinopathy of prematurity at the bedside. / M. Cabrera, S.F. Freedman, M.E. Hartnett [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. – 2014. – Vol. 45, №6. – P. 542-548. doi: 10.3928/23258160-20141118-09.
111. Campbell, J.P. Handheld Optical Coherence Tomography Angiography and Ultra-Wide-Field Optical Coherence Tomography in Retinopathy of Prematurity. / J.P. Campbell, E. Nudleman, J. Yang [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmol*. – 2017. – Vol.1, №135. – P. 977-981. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.2481.
112. Cantolino, S. Ophthalmoscopic monitoring of oxygen therapy in premature infants. Fluorescein angiography in acute retrolental fibroplasia / S. Cantolino, G. O'Grady, J. Herrera [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1971. – Vol.72, №2. – P. 322-331.
113. Capone, A. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments / A. Capone, M.T. Trese. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2001. – №108. – P. 2068–2070.
114. Castillo, A. Prevention of retinopathy of prematurity in preterm infants through changes in clinical practice and SpO<sub>2</sub> technology / A. Castillo, R. Deulofeut, A. Critz [et al.]. – Text: immediate // *Acta Paediatr*. – 2011. – № 100. – P.188–192.
115. Celia, F. An ophthalmology crisis: retinopathy of prematurity/ F. Celia. – Text: immediate // *Retinal Physician*. – 2006. Available from: <http://www.retinalphysician.com/printarticle.aspx?articleID=100242>. Accessed October 27, 2015.
116. Cernichiaro-Espinosa, L. Peripheral Vascular Abnormalities Seen by Ultra-Widefield Fluorescein Angiography in Adults With History of Prematurity: Report of Three Cases *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* / L. Cernichiaro-Espinosa, B. Williams, M. Martínez-Castellanos [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2018. – Tom 1, Vol.49, №4. – P. 278-283. doi: 10.3928/23258160-20180329-13.

117. Cernichiaro-Espinosa, L.A. New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. / L.A. Cernichiaro-Espinosa, F.J. Olguin-Manriquez, A. Henaine-Berra [et al.]. – Text: immediate // *Int Ophthalmol.* – 2016. – Vol.36. – P. 751–760.
118. Chan, J.J.T. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. / J.J.T. Chan, C.P.S. Lam, M.K.M. Kwok [et al.]. – Text: immediate // *Sci Rep.* – 2016. – №6. – P. 270-282.
119. Chan, R.V.P. The global education network for retinopathy of prematurity (Gen-Rop): development, implementation, and evaluation of a novel teleeducation system (an American Ophthalmological Society Thesis) / R.V.P. Chan, S.N. Patel, M.C. Ryan [et al.]. – Text: immediate // *Trans Am Ophthalmol Soc.* – 2015. – №113. – P. 221–226.
120. Chavala, S.H. Insights into advanced retinopathy of prematurity using handheld spectral domain optical coherence tomography imaging / S.H. Chavala, S. Farsiu, R. Maldonado [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2009. – №116. – P. 2448–2456.
121. Chen, J. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice / J. Chen, K.M. Connor, C.M. Aderman [et al.]. – Text: immediate // *J Clin Invest.* – 2008. – №118. – P. 526–33.
122. Chen, J. Retinopathy of prematurity / J. Chen, L.E. Smith. – Text: immediate // *Angiogenesis.* – 2007. – №10. – P. 133–140.
123. Chen, J. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy / J. Chen, K.M. Connor, Aderman C.M. [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2009. – № 50. – P. 1329–35.
124. Chen, M. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity / M. Chen, A. Cital, F. McCabe [et al.]. – Text: immediate // *Neonatology.* – 2011. – № 99. – P. 125–132.



125. Chen, M.L. Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity / M.L. Chen, E.N. Allred, J.L. Hecht [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – № 52. – P. 7052–7058.
126. Chen, S.N. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab / S.N. Chen, I. Lian, Y.C. Hwang [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2015. – № 35. – P. 667–674.
127. Chen, Y.C. Foveal microvascular anomalies on optical coherence tomography angiography and the correlation with foveal thickness and visual acuity in retinopathy of prematurity / Y.C. Chen, Y.T. Chen, S.N. Chen. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2019. – Vol.257, №1. – P. 23-30. doi:10.1007/s00417-018-4162-y. Epub 2018 Oct 25.
128. Cheung, C.S.Y. Computer-assisted image analysis of temporal retinal vessel width and tortuosity in retinopathy of prematurity for the assessment of disease severity and treatment outcome / C.S.Y. Cheung, Z. Butty, N.N. Tehrani [et al.]. – Text: immediate // *J AAPOS.* – 2011. – Vol.15, №4. – P. 374–380.
129. Chiang, M.F. Interexpert agreement in the identification of macular location in infants at risk for retinopathy of prematurity / M.F. Chiang, P.J. Thyparampil, D. Rabinowitz. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2010. – Vol.128, №9. – P. 1153–1159.
130. Chiang, M.F. Interexpert agreement of plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity / M.F. Chiang, L. Jiang, R. Gelman [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2007. – Vol.125, №7. – P. 875–880.
131. Chiang, M. Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis: accuracy, reliability, and image quality / M. Chiang, L. Wang, M. Busuioc. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125, № 11. – P. 1531-1538.

132. Chow, L.C. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? / L.C. Chow, K.W. Wright, A. Sola – Text: immediate // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111. – P. 339–345.
133. Coats, D.K. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation / D.K. Coats, A.M. Miller, K.M. Brady McCreery [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. – P. 1894–1898.
134. Connor, K.M. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. / K.M. Connor, J.P. Sangiovanni, C. Löfqvist [et al.]. – Text: immediate // Nature Medicine. – 2007. – Vol.13. – P. 868–873.
135. Connor, K.M. Quantification of oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. / K.M. Connor, N.M. Krah, R.J. Dennison [et al.]. – Text: immediate // Nature Protocols. – 2009. – Vol.4. – P. 1565–1573.
136. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group / Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 1988. – Vol.106. – P. 471–479.
137. Cunningham, S. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity / S. Cunningham, B.W. Fleck, R.A. Elton [et al.]. – Text: immediate // Lancet. – 1995. – Vol.346. – P. 1464–1465.
138. Dailey, W.A. Frizzled-4 variations associated with retinopathy and intrauterine growth retardation: a potential marker for prematurity and retinopathy / W.A. Dailey, W. Gryc, P.G. Garg [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2015. – Vol.122. – P. 1917–1923.
139. Daniel, E. Validated System for Centralized Grading of Retinopathy of Prematurity: Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study / E. Daniel, G.E. Quinn, P.L. Hildebrand [et al.]. – Text: immediate // JAMA ophthalmology. – 2015. – Vol.133, №6. – P. 675-82.

140. Darlow, B.A. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network / B.A. Darlow, J.L. Hutchinson, D.J. Henderson-Smart [et al.]. – Text: immediate // *Pediatrics*. – 2005. – Vol.115. – P. 990–996.
141. Day, S. Retinopathy of prematurity malpractice claims: the ophthalmic mutual insurance company experience / S. Day, A.M. Menke, R.L. Abbott [et al.]. – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology*. – 2009. – Vol.127, №6. – P. 794–798.
142. Dejana, E. The role of wnt signaling in physiological and pathological angiogenesis / E. Dejana – Text: immediate // *Circulation Research*. – 2010. – Vol.107. – P. 943–952.
143. Di Fiore, J.M. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity / J.M. Di Fiore, J.N. Bloom, F. Orge [et al.]. – Text: immediate // *The Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol.157. – P. 69–73.
144. Dogra, M.R. Laser treatment for retinopathy of prematurity through the incubator wall / M.R. Dogra, A. Vinekar, K. Viswanathan [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. – 2008. – Vol.39. – P. 350–352. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.192.
145. Dorta, P. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin) / P. Dorta, A. Kychenthal. – Text: immediate // *Retina*. – 2010. – Vol.30. – P. 24–31.
146. Drenser, K. A randomized, placebocontrolled study of intravitreal ocriplasmin in pediatric patients scheduled for vitrectomy / K. Drenser, A. Girach, A. Capone. – Text: immediate // *Retina*. – 2016. – Vol.36. – P. 565-575.
147. Drenser, K.A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity / K.A. Drenser, M.T. Trese, A. Capone. – Text: immediate // *Retina*. – 2010. – Vol.30. – P. 37 – 40.

148. Drenser, K.A. Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the FZD4 gene / K.A. Drenser, W. Dailey, A. Vinekar [et al.]. – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 2009. – Vol.127. – P. 1649–1654.
149. Dubis, A.M. Subclinical macular findings in infants screened for retinopathy of prematurity with spectral-domain optical coherence tomography / A.M. Dubis, C.D. Subramaniam, P. Godara [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2013. – Vol.120. – P.1665–1671.
150. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. / Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 2003. – Vol.121, №12. – P.1684-94.
151. Ells, A.L. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study / A.L. Ells, J.M. Holmes, W.F. Astle [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2003. – Vol.110, №11. – P.2113-2117.
152. Erol, M.K. Macular findings obtained by spectral domain optical coherence tomography in retinopathy of prematurity / M.K. Erol, O. Ozdemir, D. Turgut Coban [et al.]. – Text: immediate // Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol.6. – P. 468653–468657.
153. Ertl, T. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants / T. Ertl, J. Gyarmati, V. Gaal [et al.]. – Text: immediate // Biology of the Neonate. – 2006. – Vol. 89. – P. 56–59.
154. Farooqi, A. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm / A. Farooqi, B. Hagglof, G. Sedin [et al.]. – Text: immediate // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127. – P. 1247–1257.

155. Field, M.J. Telemedicine and remote patient monitoring / M.J. Field, J. Grigsby. – Text: immediate // The Journal of the American Medical Association. – 2002. – Vol.288, №4. – P. 423–425.
156. Fierson, W.M. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity / W.M. Fierson. – Text: immediate // Pediatrics. – 2013. – Vol.131, №1. – P. 189–195.
157. Fierson W.M. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity / W.M. Fierson, A. Capone. – Text: immediate // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135. – № 1. – P. 238-254.
158. Fijalkowski, N. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): five years of screening with telemedicine / N. Fijalkowski, L.L. Zheng, M.T. Henderson [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina. – 2014. – Vol. 45, №2. – P. 106-113.
159. Fijalkowski, N. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): four-years of screening with telemedicine / N. Fijalkowski, L.L. Zheng, M.T. Henderson. – Text: immediate // Curr Eye Res. – 2013. – Vol. 38, № 2. – P. 283-291.
160. Flick, R.P. Perioperative cardiac arrests in children between 1988 and 2005 at a tertiary referral center: a study of 92,881 patients / R.P. Flick, J. Sprung, T.E. Harrison [et al.]. – Text: immediate // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106. – P. 226–237.
161. Flynn, J. Fluorescein angiography in retrolental fibroplasia: experience from 1969-1977 / J. Flynn, J. Cassady, D. Essner [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1979. – Vol. 86, №10. – P. 1700-1723.

162. Foroozan, R, Connolly BP, Tasman WS. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity / R. Foroozan, B.P. Connolly, W.S. Tasman. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108. – P. 1644–1646.
163. Fulton, A.B. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity / A.B. Fulton, R.M. Hansen, A. Moskowitz [et al.]. – Text: immediate // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2009. – Vol. 28. – P. 452–82.
164. Garcia Gonzalez, J. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity / J. Garcia Gonzalez, L. Snyder, M. Blair [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2018. – Vol. 38, №4. – P. 764-772.
165. Garg, R. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants / R. Garg, A.G. Agthe, P.K. Donohue, Lehmann CU. [et al.]. – Text: immediate // *Journal of Perinatology*. – 2003. – Vol. 23. – P. 186–94.
166. Gelman, R. Diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using Retinal Image multiScale Analysis / R. Gelman, M.E. Martinez-Perez, D.K. VanderVeen. [et al.]. – Text: immediate // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2005. – Vol. 46, №12. – P. 4734–4738.
167. Gilbert, C. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs / C. Gilbert, A. Fielder, L. Gordillo [et al.]. – Text: immediate // *Pediatrics*. – 2005. – Vol.115, №5. – P. 518 – 525.
168. Gilbert, C. Retinopathy of prematurity: it is time to take action / C. Gilbert, H. Blencowe. – Text: immediate // *Community Eye Health*. – 2017. – Vol. 30, №99. – P. 45-48.
169. Gołębowska, J. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. / J. Gołębowska, A. Olechowski, M. Wysocka-Mincewicz [et al.]. – Text: immediate // *PLOS One*. – 2017. – Vol.12, №10. – P. 1864-1879.

170. Gologorsky, D. Familial exudative vitreoretinopathy in a premature child / D. Gologorsky, J.S. Chang, D.J. Hess [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. – 2013. – Vol.44. – P. 603–605.
171. Gopal, L. Retinopathy of prematurity: a study / L. Gopal, T. Sharma, S. Ramchandran. – Text: immediate // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 1995. – Vol.43. – P. 59–61.
172. Govetto, A. A systematic review of endophthalmitis after microincisional versus 20-gauge vitrectomy / A. Govetto, G. Virgili, F. Menchini [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol.120. – P. 2286–2291.
173. Graham, E. Q. e-ROP Cooperative Group. Telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity: study design / E. Q. Graham. – Text: immediate // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 256-267.
174. Greven, C. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity / C. Greven, W. Tasman. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol.97. – P. 817–820.
175. Grishanin, R.N. Retinal TrkB receptors regulate neural development in the inner, but not outer, retina / R.N. Grishanin, H. Yang, X. Liu [et al.]. – Text: immediate // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2008. – Vol.38, №3. – P. 431-443.
176. Guagliano, R. Fluorescein angiography-based diagnosis for retinopathy of prematurity: expert-non expert comparison / R. Guagliano, D. Barillà, C. Bertone [et al.]. – Text: immediate // *European Journal of Ophthalmology*. – 2013. – Vol.23. – P. 881–886.
177. Gunay, M. Effect of Single Intravitreal Bevacizumab on Ophthalmic and Middle Cerebral Arterial Blood Flow in Retinopathy of Prematurity / M. Gunay, A. Tuten, S. Sancak [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Research*. – 2016. – Vol. 55, № 4. – P. 165-171.

178. Gursoy, H. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity / H. Gursoy, M.D. Bilgec, N. Erol [et al.]. – Text: immediate // *International Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 36. – P. 591–600.
179. Hardy, R.J. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design / R.J. Hardy, W.V. Good, V. Dobson [et al.]. – Text: immediate // *Controlled clinical trials*. – 2004. – Vol. 25. – P. 311–325.
180. Hardy, R.J. Outcome-based management of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* / R.J. Hardy, E.A. Palmer, D.B. Schaffer [et al.]. – Text: immediate // *American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 1997. – Vol. 1, №1. – P. 46-54.
181. Harper, C. Fluorescein angiographic evaluation of peripheral retinal vasculature after primary intravitreal ranibizumab for retinopathy of prematurity / C. Harper, L. Wright, R. Young [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2018. – Vol. 3.
182. Harris, A. Color Doppler imaging of central retinal artery in retinopathy of prematurity / A. Harris, H. Garzozzi, M. Harris-Izhak [et al.]. – Text: immediate // *Harefuah*. – 2000. – Vol.138, №10. – P. 812-815.
183. Hartenstein, S. Blood flow assessed by color Doppler imaging in retinopathy of prematurity / S. Hartenstein, B. Müller, B. Metze [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol*. – 2015. – Vol. 35, №9. – P. 745-747. doi: 10.1038/jp.2015.45.
184. Hartnett, M. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity / M. Hartnett. – Text: immediate // *Survey of Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 12. – P. 33 -168. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.004.



185. Hartnett, M.E. Genomics in the neonatal nursery: Focus on ROP / M.E. Hartnett, C.M. Cotten. – Text: immediate // *Seminars in Perinatology*. – 2015. – Vol.39, №8. – P. 604-610.
186. Hartnett, M.E. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity / M.E. Hartnett, J.S. Penn. – Text: immediate // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – P. 2515–2526.
187. Hartnett, M.E. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an american ophthalmological society thesis) / M.E. Hartnett. – Text: immediate // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. – 2010. – Vol.108. – P. 96-119.
188. Hayreh, S.S. Fluorescein iris angiography. I. Normal pattern / S.S. Hayreh, W.E. Scott. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 1978. – Vol. 96. – P. 1383-1389.
189. Heidary, G. Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis / G. Heidary, D. Vanderveen. – Text: immediate // *Seminars in Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 24. – P. 77–81.
190. Hellstrom, A. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth / A. Hellström, E. Engström, A.L. Hård, [et al.]. – Text: immediate // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112. – P. 1016–1020.
191. Hellstrom, A. Retinopathy of prematurity / A. Hellstrom, L. Smith, O. Dammann. – Text: immediate // *Lancet*. – 2013. – Vol. 26, №382. – P. 1445-1457. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6.
192. Henaine-Berra, A. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy / A. Henaine-Berra, G. Garcia-Aguirre, H. Quiroz-Mercado [et al.]. – Text: immediate // *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 2014. – Vol. 18. – P. 120–123.

193. Hiraoka, M. Genetic screening of Wnt signaling factors in advanced retinopathy of prematurity / M. Hiraoka, H. Takahashi, H. Orimo [et al.]. – Text: immediate // *Molecular Vision*. – 2010. – Vol. 16. – P. 2572–2577.
194. Ho, L.Y. Ab interno incision for pediatric vitreoretinal surgery / L.Y. Ho, T.M. Ranchod, K.A. Drenser [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2010. – Vol. 30. – P. 1542–1543.
195. Hoang, Q. Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreal bevacizumab treatment / Q. Hoang, D. Kiernan, F. Chau [et al.]. – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 128, №8. – P. 1080-1081.
196. Holland, D. Color doppler imaging of the central retinal artery in premature infants undergoing examination for retinopathy of prematurity / D. Holland, R. Saunders, L. Kagemann [et al.]. – Text: immediate // *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 1999. – Vol.3, № 4. – P. 194-198.
197. Holmstrom, G. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP - a national quality register / G. Holmstrom, A. Hellstrom, P. Jakobsson [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 93, №3. – P. 265-268. doi: 10.1111/aos.12506.
198. Hoppe, G. Comparative systems pharmacology of HIF stabilization in the prevention of retinopathy of prematurity / G. Hoppe, S. Yoon, B. Gopalan [et al.]. – Text: immediate // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2016. – Vol. 113, №18. – P. 2516-2525.
199. Hsieh, M. Mice null for Frizzled 4 are infertile and exhibit impaired corpora lutea formation and function / M. Hsieh, D. Boerboom, M. Shimada [et al.]. – Text: immediate // *Biology of Reproduction*. – 2005. – Vol. 73. – P. 1135–1146.

200. Hu, J. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection / J. Hu, M.P. Blair, M.J. Shapiro [et al.]. – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 130. – P. 1000–1006.
201. Huang, D. Optical coherence tomography / D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin [et al.]. – Text: immediate // *Science*. – 1991. – Vol. 254, №5035. – P. 1178–1181.
202. Hwang, C.K. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis / C.K. Hwang, G.B. Hubbard, A.K. Hutchinson [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – P. 1008–1015.
203. Instituto Mexicano del Seguro Social. Detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención / México: Instituto Mexicano del Seguro Social – Text: immediate // 2015.
204. Jackson, K.M. Cost-utility analysis of telemedicine and ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity management / K.M. Jackson, K.E. Scott, J. Graff Zivin, [et al.]. – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 126, №4. – P. 493–499.
205. Jalali, S. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middleincome countries / S. Jalali, J. Matalia, A. Hussain [et al.]. – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 141. – P. 966–968.
206. Jalali, S. Outcomes of a protocolbased management for zone 1 retinopathy of prematurity: the Indian Twin Cities ROP Screening Program report number 2 / S. Jalali, S. Kesarwani, A. Hussain. – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 151. – P. 719–724.
207. John, V.J. Retinopathy of prematurity versus familial exudative vitreoretinopathy: report on clinical and angiographic findings / V.J. John, J.I. McClintic, D.J. Hess [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. – 2016. – Vol. 47. – P. 14–19.

208. Joshi, M.M. Optical coherence tomography findings in stage 4A retinopathy of prematurity: a theory for visual variability / M.M. Joshi, M.T. Trese, A. Capone. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 113. – P. 657–660.
209. Kaempf, J. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity / J. Kaempf, A. Kaempf, Y. Wu [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol*. – 2011. – Vol. 31. – P. 251–257.
210. Kaiser, R.S. Adult retinopathy of prematurity: outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears / R.S. Kaiser, M.T. Trese, G.A. Williams [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108. – P. 1647–1653.
211. Kaloglu, C. Norrin immunolocalization and its possible functions in rat endometrium during the estrus cycle and early pregnancy / C. Kaloglu, I. Cesur, H.E. Bulut. – Text: immediate // *Dev Growth Differ*. – 2011. – Vol. 53. – P. 887–896.
212. Kalpathy-Cramer, J. Plus disease in retinopathy of prematurity: improving diagnosis by ranking disease severity and using quantitative image analysis / J. Kalpathy-Cramer, J.P. Campbell, D. Erdogmus [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123, №11. – P. 2345-2351.
213. Kandasamy, Y. Use of digital retinal imaging in screening for retinopathy of prematurity / Y. Kandasamy, R. Smith, I. Wright [et al.]. – Text: immediate // *J Paediatr Child Health*. – 2013. – Vol. 49, № 1. – P. 1-5.
214. Katsnelson, L.A. Hemodynamics of the uveal tract in contusions of the eye / L.A. Katsnelson, G.A. Petropavlovskaja. – Text: immediate // *Vestn Oftalmol*. – 1969. – Vol.82, №5. – P. 33-37.
215. Keck, K.M. Plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity: vascular tortuosity as a function of distance from optic disc / K.M. Keck, J. Kalpathy-Cramer, E. Ataer-Cansizoglu [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2013. – Vol. 33, №8. – P. 1700–1707.
216. Kim, S. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance / S. Kim, A. Port, R. Swan [et al.]. – Text: immediate // *Surv*

- Ophthalmol. – 2018. – Vol. 63, №5. – P. 618-637. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002.
217. Klein, S. Irisangiographische Untersuchungen bei verschiedenen Intraokularisen / S. Klein, E. Beer. – Text: immediate // Fortschr. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 82. – P. 329-330.
218. Klein, S. Stellenwert der Irisfluoreszenzangiographie beider Fließdiagnostik von Gafablasionen / S. Klein, H. Zenker, J. Zum. – Text: immediate // Klin. Mbl. Augenheilk. – 1985. – Vol. 187, №3. – P. 184-186. DOI: 10.1055/s-2008-1051013.
219. Klufas, M.A. Influence of fluorescein angiography on the diagnosis and management of retinopathy of prematurity / M.A. Klufas, S.N. Patel, M.C. Ryan [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – P. 1601–1608.
220. Knöfler, M. Human placental trophoblast invasion and differentiation: a particular focus on Wnt signaling / M. Knöfler, J. Pollheimer. – Text: immediate // Front Genet. – 2013. – Vol. 4. – P. 190.
221. Kondo, H. Genetic variants of FZD4 and LRP5 genes in patients with advanced retinopathy of prematurity / H. Kondo, S. Kusaka, A. Yoshinaga [et al.]. – Text: immediate // Mol Vis. – 2013. – Vol. 19. – P. 476–485.
222. Koreen, S, Gelman R, Martinez-Perez ME, et al. Evaluation of a computer-based system for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity / S. Koreen, R. Gelman, M.E. Martinez-Perez [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, №12. – P. 59–67.
223. Kychenthal, A. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity / A. Kychenthal, P. Dorta. – Text: immediate // Retina. – 2008. – Vol. 28. – P. 65–68.
224. Lalwani, G.A. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity / G.A. Lalwani, A.M. Berrocal, T.G. Murray [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2008. – Vol. 28. – P. 13–18.

225. Laws, D.E. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity / D.E. Laws, C. Morton, M. Weindling [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 80, №5. – P. 425–428.
226. Lee, A.C. CHERG SGA-preterm birth working group. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010 / A.C. Lee, J. Katz, H. Blencowe [et al.]. – Text: immediate // *Lancet Glob Health.* – 2013. – Vol. 1. – P. 26–36.
227. Lee, A.C. Macular features from spectral-domain optical coherence tomography as an adjunct to indirect ophthalmoscopy in retinopathy of prematurity / A.C. Lee, R.S. Maldonado, N. Sarin [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1470–1482.
228. Lee, J. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. / J. Lee, O. Dammann. – Text: immediate // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 17. – P. 26–29.
229. Lepore, D. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity / D. Lepore, F. Molle, M.M. Pagliara [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118. – P. 168–175.
230. Lepore, D. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings / D. Lepore, G. Quinn, F. Molle [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125, №2. – P. 218–226. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.005.
231. Lepore, D. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings / D. Lepore, G. Quinn, F. Molle [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121, №11. – P. 2212–2219.

232. Leviton, A. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation / A. Leviton, O. Dammann, S. Engelke [et al.]. – Text: immediate // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99. – P. 1795–1800.
233. Lewis, M.L. Iris fluorescein angiography / M.L. Lewis. – Text: immediate // *Dev Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 2. – P. 282-285.
234. Ley, D. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGFbinding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety / D. Ley, I. Hansen-Pupp, A. Niklasson [et al.]. – Text: immediate // *Pediatr Res.* – 2013. – Vol. 73. – P. 68–74.
235. Lindner, W. Ophthalmic artery blood flow velocity in healthy term and preterm neonates / W. Lindner, M. Schaumberger, H. Versmold. – Text: immediate // *Pediatr Res.* – 1988. – Vol. 24, № 5. – P. 613-616.
236. Lofqvist, C. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I / C. Lofqvist, I. Hansen-Pupp, E. Andersson [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127, №5. – P. 622-627. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.69.
237. Loginom [Электронный ресурс] // <https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc>.
238. Lorenz, B. Telemedicine based screening of infants at risk for retinopathy of prematurity / B. Lorenz, M. Bock, H. Müller [et al.]. – Text: immediate // *Stud Health Technol Inform.* – 1999. – Vol. 64. – P. 155-163.
239. Lorenz, B. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: a longitudinal fluorescein angiographic study / B. Lorenz, K. Stieger, M. Jäger [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2017. – Vol. 37, №1. – P. 97-111. doi: 10.1097/IAE.0000000000001126.

240. Lorenz, B. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study / B. Lorenz, K. Spasovska, H. Elflein [et al.]. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 247, № 9. – P. 1251-1262.
241. Maldonado, R.S. Spectraldomain optical coherence tomographic assessment of severity of cystoid macular edema in retinopathy of prematurity / R.S. Maldonado, R. O’Connell, S.B. Ascher [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – P.569–578.
242. Manzoni, P. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates / P. Manzoni, A. Maestri, M. Leonessa [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 23–30.
243. Marra, K.V. Indications and techniques of endoscope assisted vitrectomy / K.V. Marra, Y. Yonekawa, T.D. Papakostas [et al.]. – Text: immediate // *J Ophthalmic Vis Res.* – 2013. – Vol. 8. – P. 282–290.
244. Martinez-Castellanos, M. A. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up / M.A. Martinez-Castellanos, S. Schwartz, M.L. Hernández-Rojas [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2013. – Vol. 33. – P. 329–338.
245. Maruyama, Y. Infrared angiography of the anterior ocular segment / Y. Maruyama, S. Kishi, Y. Kamei [et al.]. – Text: immediate // *Surv. Ophthalmol.* – 1995. – Vol.39. – P. 40-48.
246. Meza, P.A. Anesthesia for infants and children / P.A. Meza, M.E. Hartnett, M.T. Trese [et al.]. – Text: immediate // In: *Pediatric Retina*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. – 2014. – P. 577–585.
247. Mezu-Ndubuisi, O.J. Simultaneous Fluorescein Angiography and Spectral Domain Optical Coherence Tomography Correlate Retinal Thickness Changes to Vascular Abnormalities in an In Vivo Mouse Model of Retinopathy of Prematurity



- / O.J. Mezu-Ndubuisi, L.K. Taylor, J.A. Schoepfoerster. – Text: immediate // *J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 9. doi: 10.1155/2017/9620876.
248. Ministerio de Salud de Argentina & Grupo ROP. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP) / Ministerio de Salud de Argentina & Grupo ROP. – Text: immediate // Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud. – 2016.
249. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Retinopatía del Prematuro. Ministerio de salud de Chile / Ministerio de Salud de Chile. – Text: immediate // Santiago: Minsal. – 2010.
250. Mintz-Hittner, H.A. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy / H.A. Mintz-Hittner, M.M. Geloneck, A.Z. Chuang. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123. – P. 1845–1855.
251. Mintz-Hittner, H.A. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. / H.A. Mintz-Hittner, R.R. Kuffel. – Text: immediate // *Retina.* – 2008. – Vol. 28. – P. 831–838.
252. Moshfeghi, D.M. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice / D.M. Moshfeghi, A.M. Berrocal. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118. – P. 1227–1228.
253. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results / Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106, №4. – P. 471–47.
254. Muni, R.H. Retinoschisis detected with handheld spectral-domain optical coherence tomography in neonates with advanced retinopathy of prematurity / R.H. Muni, R.P. Kohly, A.C. Charonis [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – P. 57–62.

255. Murakami, Y. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): 24-month experience with telemedicine screening / Y. Murakami, R. Silva, A. Jain [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 88. – № 3. – P. 317-322.
256. Neely, D. Longitudinal assessment of plus disease in retinopathy of prematurity using color Doppler imaging / D. Neely, A. Harris, E. Hynes [et al.]. – Text: immediate // *J AAPOS.* – 2009. – Vol. 13, № 5. – P. 509-511.
257. Ng, E.Y.J. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity / E.Y.J. Ng, B. Lanigan, M. O’Keefe. – Text: immediate // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* – 2006. – Vol. 43. – P. 85–90.
258. Nicolaides, K.H. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses / K.H. Nicolaides, D.L. Economides, P.W. Soothill. – Text: immediate // *Am J Obstet Gynecol.* – 1989. – Vol. 161. – P. 996–1001.
259. Nishina, S. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography / S. Nishina, T. Yokoi, T. Yokoi [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, №12. – P. 2442-2447.
260. Niwald, A. Blood flow parameters in the arteries of the eye in premature children / A. Niwald, M. Grałek, Orawiec B. – Text: immediate // *Klin Oczna.* – 2005. – Vol. 107, №10-12. – P. 607-10.
261. Niwald, A. Choristoma of visual organ in children/ A. Niwald, M. Grałek, Orawiec B. – Text: immediate // *Klin Oczna.* – 2007. – Vol. 109, №7-9. – P. 297-300.
262. Niwald, A. Evaluation of blood flow in the ophthalmic artery and central retinal artery in children with retinopathy of prematurity / A. Niwald, M. Grałek. – Text: immediate // *Klin Oczna.* – 2006. – Vol. 108, № 1-3. – P. 32-35.

263. Novotny, H. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina / H. Novotny, D. Alvis. – Text: immediate // *Circulation*. – 1961. – Vol. 24. – P. 82-86.
264. Nusse, R. Wnt signaling in disease and in development / R. Nusse. – Text: immediate // *Cell Res*. – 2005. – Vol. 15. – P. 28–32.
265. O'Grady, G. Retrolental fibroplasia: clinical, fluorescein angiographic and pathological correlation / G. O'Grady, J. Flynn, J. Clarkson [et al.]. – Text: immediate // *Mod Probl Ophthalmol*. – 1974. – Vol. 12. – P. 144-151.
266. Ossandón, D. Telemedicine correlation in retinopathy of prematurity between experts and non-expert observers / D. Ossandón, M. Zanolli, J. López. – Text: immediate // *Arch Soc Esp Oftalmol*. – 2015. – Vol. 90, № 1. – P. 9-13.
267. Ozcan, P.Y. Assessment of orbital blood flow velocities in retinopathy of prematurity / P.Y. Ozcan, Dogan, F. K. Sonmez [et al.]. – Text: immediate // *Int Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 1367-1370.
268. Ozcan, P.Y. Necrotizing Retinitis Secondary to Congenital Cytomegalovirus Infection Associated with Severe Combined Immunodeficiency / P.Y. Ozcan, H.T. Celik, K. Sonmez [et al.]. – Text: immediate // *Case Rep Ophthalmol Med*. – 2016. – Vol. 1495639 doi: 10.1155/2016/1495639.
269. Papacci, P. Doppler ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period / P. Papacci, C. Romagnoli, A. Favuzzi [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1998. – Vol. 126, № 5. – P. 691-697.
270. Park, S.W. Fluorescein angiography of aggressive posterior retinopathy of prematurity treated with intravitreal anti-VEGF in large preterm babies / S.W. Park, H.H. Jung, H. Heo. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 92. – P. 810–813.
271. Parmalee, N.L. Wnt signaling in angiogenesis / N.L. Parmalee, J. Kitajewski. – Text: immediate // *Curr Drug Targets*. – 2008. – Vol. 9. – P. 558–564.

272. Parodi, M.B. Iris fluorescein angiography and iris indocyanine green videoangiography in pseudoexfoliation syndrome / M.B. Parodi, E. Bondel, S. Saviano [et al.]. – Text: immediate // *Eur J Ophthalmol.* – 1999. – Vol.9. – P. 284-290
273. Patel, S.N. Color fundus photography versus fluorescein angiography in identification of the macular center and zone in retinopathy of prematurity / S.N. Patel, M.A. Klufas, M.C. Ryan [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 159. – P. 950–957.
274. Patz, A. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia, I: nursery observations / A. Patz, L.E. Hoeck, E. De la Cruz. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1952. – Vol. 35. – P. 1248–1453.
275. Patz, A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia / A. Patz. – Text: immediate // *Trans Am Ophthalmol Soc.* – 1968. – Vol. 66. – P. 940-985.
276. Paul Chan, R.V. Accuracy of retinopathy of prematurity diagnosis by retinal fellows / R.V. Paul Chan, S.L. Williams, Y. Yonekawa. [et al.]. – Text: immediate // *Retina (Philadelphia, Pa).* – 2010. – Vol. 30, №6. – P. 958–965.
277. Pawlik, D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants / D. Pawlik, R. Lauterbach, E. Turyk. – Text: immediate // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127. – P. 223–228.
278. Payne, J. Fluorescein angiography in retrolental fibroplasia / J. Payne, A. Patz. – Text: immediate // *Int Ophthalmol Clin.* – 1977. – Vol. 17, №2. – P. 121-135.
279. Penn, J.S. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat / J.S. Penn, M.M. Henry, B.L. Tolman. – Text: immediate // *Pediatr Res.* – 1994. – Vol. 36. – P. 724–731.
280. Penn, J.S. The range of PaO<sub>2</sub> variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats / J.S. Penn, M.M. Henry, P.T. Wall [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1995. – Vol. 36. – P. 2063–2070.

281. Penn, J.S. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat / J.S. Penn, B.L. Tolman, L.A. Lowery. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1993. – Vol.34. – P. 576–585.
282. Pierce, E.A. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity / E.A. Pierce, E.D. Foley, L.E. Smith. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – P. 1219–1228.
283. Pierce, E.A. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization / E.A. Pierce, R.L. Avery, E.D. Foley [et al.]. – Text: immediate // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 905–09.
284. Purcaro, V. Fluorescein angiography and retinal vascular development in premature infants / V. Purcaro, A. Baldascino, P. Papacci [et al.]. – Text: immediate // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 3. – P.53-56.
285. Quimson, S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options / S. Quimson. – Text: immediate // *Neonatal Netw.* – 2015. – Vol. 34, №5. – P. 284-287. doi: 10.1891/0730-0832.34.5.284.
286. Quinn, G.E. Correlation of retinopathy of prematurity in fellow eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity study. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group / G.E. Quinn, V. Dobson, A. Biglan [et al.]. – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology.* – 1995. – Vol.113, №4. – P.469-473.
287. Quinn, G.E. Incidence and early course of retinopathy of prematurity: secondary analysis of the postnatal growth and retinopathy of prematurity (G-ROP) study / G.E. Quinn, G.S. Ying, E.F. Bell [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmol.* – 2018. – Vol.136, №12. – P.1383–1389.
288. Quinn, G.E. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic / G.E. Quinn. – Text: immediate // *Eye and Brain.* – 2016. – Vol.8. – P. 31-36.

289. Quinn, G.E. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity / G.E. Quinn, G.S. Ying, E. Daniel [et al.]. – Text: immediate // JAMA ophthalmology. – 2014. – Vol.132, №10. – P.1178-1184.
290. Rao, S. A direct and melanopsin-dependent fetal light response regulates mouse eye development / S. Rao, C. Chun, J. Fan [et al.]. – Text: immediate // Nature. – 2013. – Vol. 14, – № 494(7436). – P. 243-246.
291. Rashtriya, B. Guidelines for Universal EyeScreening in Newborns Including Retinopathy of Prematurity / B. Rashtriya, K. Swasthya. – Text: immediate // Ministry of Health & Family welfare, Government of India. – 2017.
292. Recchia, F.M. Contemporary understanding and management of retinopathy of prematurity / F.M. Recchia, A. Capone. – Text: immediate // Retina. – 2004. – Vol. 24. – P. 283–292.
293. Recchia, F.M. Foveal dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity / F.M. Recchia, C.C. Recchia. – Text: immediate // Retina. – 2007. – Vol. 27. – P. 1221–1226.
294. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity / – Text: immediate // J Pediatr. – 2013. – published online Jan 23. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.038.
295. Repka, M.X. Outcome of eyes developing retinal detachment during the early treatment for retinopathy of prematurity study (ETROP) / M.X. Repka MX, B. Tung, W.V. Good. [et al.]. – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124. – P. 24–30.
296. Rezai, K.A. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity / K.A. Rezai, D. Elliott, P.J. Ferrone [et al.]. – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123. – P. 621–626.
297. Richter G. Speed of telemedicine vs ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity diagnosis / G. Richter, G. Sun, T. Lee. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2009. – Vol. 148, № 1. – P. 136-142.

298. Riva, C.E. Laser Doppler Velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow / C.E. Riva, J.E. Grunwald, S.H. Sinclair. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1983. – Vol. 24, №1. – P. 47–51.
299. Robinson, J. Adult retinopathy of prematurity: a 35-year review / J. Robinson. – Text: immediate // *American Society of Retina Specialists Annual Meeting.* –2013. – August 26. – Toronto, CA.
300. Robinson, J. Review of the latest treatments for retinopathy of prematurity: laser photo-ablation versus intravitreal bevacizumab in the management of high-risk pre-threshold (type 1) disease / J. Robinson, A.J. Capone. – Text: immediate // *Expert Rev Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 421–430.
301. Romagnoli, C. Normal neonatal values of ophthalmic and central retinal artery blood flow velocities / C. Romagnoli, P. Papacci, E. Zecca [et al.]. – Text: immediate // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 213-217.
302. Rush, R. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity / R. Rush, S. Rush, J. Nicolau. [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 242.
303. Saito, Y. The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension / Y. Saito, T. Omoto, Y. Cho [et al.]. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 231. – P. 151–56.
304. Salgado, C.M. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity / C.M. Salgado, Y. Celik, D.K. VanderVeen. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 150. – P.6–9.
305. Sanghi, G. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation / G. Sanghi, M.R. Dogra, D. Katoch. [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2013. – Vol.155. – P. 159–64.

306. Sanghi, G. Demographic profile of infants with stage 5 retinopathy of prematurity in North India: implications for screening / G. Sanghi, M.R. Dogra, D. Katoch. [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2011. – Vol. 18, №2. – P. 72 – 74. doi.org/10.3109/09286586.2010.551575.
307. Sanghi, G. Structural sequelae and refractive outcome 1 year after laser treatment for type 1 prethreshold retinopathy of prematurity in Asian Indian eyes / G. Sanghi, M. Dogra, D. Katoch. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 59, №6. – P. 423-426. doi: 10.4103/0301-4738.86306.
308. Sankar, M.J. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity / M.J. Sankar, J. Sankar, M. Mehta [et al.]. – Text: immediate // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol.2. – CD009734.
309. Saunders, R.A. The predictive value of posterior pole vessels in retinopathy of prematurity / R.A. Saunders, E.C. Bluestein, R.B. Sinatra [et al.]. – Text: immediate // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* – 1995. – Vol. 32, №2. – P. 82-85.
310. Savastano, M.C. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography / M.C.Savastano, B. Lumbroso, M. Rispoli. – Text: immediate // *Retina.* – 2015. – Vol. 35, №11. – P. 2196-2203. doi: 10.1097/IAE.0000000000000635
311. Schaffer, DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity / D.B. Schaffer, E.A. Palmer, D.F. Plotsky [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 100. – P. 230-237.
312. Secretaria de Salud de México. Detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro, México DF: Secretaria de Salud. – 2010. <http://sgm.issste.gob.mx/medica/medicadocumentacion/guiasautorizadas/ofthalmolog%C3%A>
313. Shah, P.K. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India / P.K. Shah, V. Narendran, N. Kalpana. – Text: immediate // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2012. – Vol. 97, №5. – P. 371-375.



314. Sivanandan, S. Retinopathy of prematurity: AIIMS, New Delhi experience / S. Sivanandan, P. Chandra, A.K. Deorari. [et al.]. – Text: immediate // *Indian Pediatr.* – 2016. – Vol. 53, №2. – P. 123–128.
315. Smith, L.E. Oxygen-induced retinopathy in the mouse / L.E. Smith, E. Wesolowski, A. McLellan [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1994. – Vol. 35. – P. 101–11.
316. Snyder, L.L. Very late reactivation of retinopathy of prematurity after monotherapy with intravitreal bevacizumab / L.L. Snyder, J.M. Garcia-Gonzalez, M.J. Shapiro [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* – 2016. – Vol. 47. – P. 280–283.
317. Solarte, C.E. Plus disease: why is it important in retinopathy of prematurity? / C.E. Solarte, A.H. Awad, C.M. Wilson [et al.]. – Text: immediate // *Middle East Afr J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 17, №2. – P. 148–155.
318. Sonderegger, S. Wnt signalling in implantation, decidualisation and placental differentiation–review / S. Sonderegger, J. Pollheimer, M. Knöfler. – Text: immediate // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31. – P. 839–847.
319. Steward, D.J. Preterm infants are more prone to complications following minor surgery than are term infants / D.J. Steward. – Text: immediate // *Anesthesiology.* – 1982. – Vol. 56. – P. 304–306.
320. Swanson, C. Semiautomated computer analysis of vessel growth in preterm infants without and with ROP / C. Swanson, K.D. Cocker, K.H. Parker [et al.]. – Text: immediate // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87, №12. – P. 1474–1477.
321. Schwartz S. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera / S. Schwartz, S. Harrison, P. Ferrone [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2000. – Vol. 107, № 1. – P. 25–28.
322. Tahija, S.G. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy

- for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity / S.G. Tahija, R. Hersetyati, G.C. Lam [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P. 507–512.
323. Temkar, S. Floating venous loop in regressed retinopathy of prematurity / S. Temkar, S. Damodaran, R. Chawla [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 66, №4. – P. 568-569. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1017\_17.
324. Tereschenko, A. Fluorescein angiography in premature infants with ROP 3rd World Congress of Paediatric Ophthalmology and Strabismus: Abstracts. / A. Tereschenko, I. Belyi, I. Trifanenkova. – Text: immediate // Spain, Barcelona. – 2015. – P. 51.
325. Terry, T.L. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. preliminary report. / T.L. Terry. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1942. – Vol. 25. – P. 203–204.
326. Terry, T.L. Retrolental fibroplasia / T.L. Terry. – Text: immediate // *J Pediatr.* – 1946. – Vol. 29, №6. – P. 770-773.
327. Thanos, A. Spectral-domain optical coherence tomography in older patients with history of retinopathy of prematurity / A. Thanos, Y. Yonekawa, B. Todorich. [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* – 2016. – Vol. 47. – P. 1086–1094.
328. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123, №7. – P. 991-999.
329. The photographic screening for retinopathy of prematurity study (photo-ROP). Primary outcomes. *Retina.* – 2008. – Vol. 28, №3. – P. S47-54.
330. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial I: primary outcomes /The STOP-ROP Multicenter Study Group. – Text: immediate // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 105. – P. 295–310.

331. Thomas, B.J. Complete resolution of large retinal fold after transection of retrolental membrane during lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity: a 15-year follow-up / B.J. Thomas, Y. Yonekawa, M.T. Trese. – Text: immediate // *Retin Cases Brief Rep.* – 2016. – Vol. 10. – P. 93–95.
332. Tolsma, K.W. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study / K.W. Tolsma, E.N. Allred, M.L. Chen [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129. – P. 1555–1563.
333. Travassos, A. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity / A. Travassos, S. Teixeira, P. Ferreira [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* – 2007. – Vol. 38. – P. 233–237.
334. Trese, M.T. Telemedicine for ROP screening / M.T. Trese, K. Drenser, A. Capone. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2014. – Vol. 55, №13. – P. 5905–5905.
335. Uehara, M. Fluorescein angiographic studies on retinopathy of prematurity / M. Uehara, A. Ueno, S. Itotagawa. – Text: immediate // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* – 1976. – Vol. 80, №10. – P. 1204-1215.
336. van der Griend, B.F. Postoperative mortality in children after 101,885 anesthetics at a tertiary pediatric hospital / B.F. van der Griend, N.A. Lister, I.M. McKenzie [et al.]. – Text: immediate // *Anesth Analg.* – 2011. – Vol. 112. – P. 1440–1447.
337. Vander, J.F. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial / J.F. Vander, J. Handa, J.A. McNamara. [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104, №11. – P. 1731-1735.
338. Villegas, V.M. Foveal structure function correlation in children with history of retinopathy of prematurity / V.M. Villegas, H. Capó, K. Cavuoto. [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 158. – P. 508–512.
339. Vinekar, A. Comparing the outcome of single versus multiple session laser photocoagulation of flat neovascularization in zone 1 aggressive posterior retinopathy

- of prematurity: a prospective randomized study / A. Vinekar, C. Jayadev, S. Mangalesh [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2015. – Vol. 35. – P. 2130–2136.
340. Vinekar, A. Monitoring neovascularization in aggressive posterior retinopathy of prematurity using optical coherence tomography angiography / A. Vinekar, L. Chidambara, C. Jayadev [et al.]. – Text: immediate // *J AAPOS*. – 2016. – Vol. 20, №3. – P. 271-274.
341. Vinekar, A. Retinal Imaging of Infants on Spectral Domain Optical Coherence Tomography / A. Vinekar, S. Mangalesh, C. Jayadev. – Text: immediate // *Biomed Res Int*. – 2015. – Vol.78, №2. – P. 4-20.
342. Vinekar, A. Retinopathy of prematurity in Asian Indian babies weighing greater than 1250 grams at birth: ten year data from a tertiary care center in a developing country / A. Vinekar, M.R. Dogra, T. Sangtam. [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol*. – 2007. – Vol. 55. – P. 331–336.
343. Vinekar, A. Role of tele-medicine in retinopathy of prematurity screening in rural outreach centers in India - a report of 20,214 imaging sessions in the KIDROP program / A. Vinekar, C. Jayadev, S. Mangalesh. [et al.]. – Text: immediate // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2015. – Vol. 20, №5. – P. 335-345.
344. Vinekar, A. The KIDROP model of combining strategies for providing retinopathy of prematurity screening in underserved areas in India using wide-field imaging, tele-medicine, non-physician graders and smartphone reporting / A. Vinekar, C. Gilbert, M. Dogra [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 62, №1. – P. 41–49.
345. Vinekar, A. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography / A. Vinekar, K. Avadhani, M. Sivakumar. [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol. 52. – P. 5183–5188.

346. Wagner, R. Fundus fluorescein angiography in retinopathy of prematurity / R. Wagner. – Text: immediate // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. – 2006. – Vol. 43, №2. – P. 78.
347. Wallace, D.K. Computer-assisted quantification of vascular tortuosity in retinopathy of prematurity / D. K. Wallace. – Text: immediate // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2007. – Vol. 105, №12. –P. 594–615.
348. Wallace, D.K. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity / D.K. Wallace, J.A. Kylstra, S.J. Phillips [et al.]. – Text: immediate // *J AAPOS*. – 2000. – Vol. 4, №6. – P. 343-347. doi: 10.1067/mpa.2000.110342.
349. Wang, S.K. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine / S.K. Wang, N.F. Callaway, M.B. Wallenstein [et al.]. – Text: immediate // *Can J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 50, №2. – P. 101–106.
350. Watanabe, D. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy / D. Watanabe, K. Suzuma, S. Matsui [et al.]. – Text: immediate // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353. –P.782–792.
351. Watzke, R.C. Photographic grading in the retinopathy of prematurity cryotherapy trial / R.C. Watzke, J.E. Robertson, E.A. Palmer [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmic*. – 1990. – Vol. 108, №7. – P. 950-955.
352. Weaver, D.T. Telemedicine detection of type 1 ROP in a distant neonatal intensive care unit / D.T. Weaver, T.J. Murdock. – Text: immediate // *J AAPOS*. – 2012. – Vol. 16. – P. 229–233.
353. Wilkinson, A. UK retinopathy of prematurity guideline / A. Wilkinson, L. Haines, K. Head [et al.]. – Text: immediate // *Early Hum Dev*. – 2008. – Vol. 84, №2. – P. 71-74. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.12.004.
354. Wilson, C.W. Digital image analysis in retinopathy of prematurity: a comparison of vessel selection methods / C.W. Wilson, K. Wong, J. Ng [et al.]. – Text: immediate // *J. AAPOS*. – 2012. – Vol. 16, №3. – P. 223–228.

355. Wolff, E. Anatomy of the eye and orbit, 8th edn / E. Wolff, A.J. Bron, R.C. Tripathi [et al.]. – Chapman and Hall Medical, London, 1997, – P. 489-515. – Text: immediate
356. Wong, R.K. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment / R.K. Wong, S. Hubschman, I. Tsui [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2015. – Vol. 35. – P. 675–680.
357. Wong, R.K. Training fellows for retinopathy of prematurity care: a web-based survey / R.K. Wong, C.V. Ventura, M.J. Espiritu [et al.]. – Text: immediate // JAAPOS. – 2012. – Vol. 16. – P. 177–181.
358. Wong, S.C. Endoscopic vitrectomy / S.C. Wong, T.C. Lee, J.S. Heier [et al.]. – Text: immediate // Curr Opin Ophthalmol. – 2014. – Vol. 25. – P. 195–206.
359. Wong, S.C. Illumination techniques for complex pediatric anterior retinal detachment and associated retrolental plaque / S.C. Wong, A. Capone. – Text: immediate // Retina. – 2015. – Vol. 35. – P. 1905–1907.
360. Wong, S.C. Microplasmin (ocriplasmin) in pediatric vitreoretinal surgery: update and review / S.C. Wong, A. Capone. – Text: immediate // Retina. – 2013. – Vol. 33. – P. 339–348.
361. Wu, K.Y. Predicting the need for laser treatment in retinopathy of prematurity using computer-assisted quantitative vascular analysis / K.Y. Wu, D.K. Wallace, S.F. Freedman. – Text: immediate // J. AAPOS. – 2014. – Vol. 18, №2. – P. 114–119.
362. Wu, W.C. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan / W.C. Wu, H.K. Kuo, P.T. Yeh [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2013. – Vol. 155. – P.150–158.
363. Wu, W.C. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity / W.C.Wu, C.P. Shih, N.K. Wang [et al.]. – Text: immediate // JAMA Ophthalmol. – 2013. – Vol. 131. – P.1451–1458.

364. Wu, W.C. Modified 23-gauge vitrectomy system for stage 4 retinopathy of prematurity / W.C. Wu, C.C. Lai, R.I. Lin [et al.]. – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 2011. – Vol. 129. – P.1326–1331.
365. Wu, W.C. Plasmin enzyme-assisted vitrectomy for primary and reoperated eyes with stage 5 retinopathy of prematurity / W.C. Wu, K.A. Drenser, M. Lai [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2008. – Vol. 28. – P. 75–80.
366. Wu, W.C. Retinal phenotype genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene / W.C. Wu, K. Drenser, M. Trese [et al.]. – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 2007. – Vol. 125. – P. 225–230.
367. Ying, G.S. Predictors for the development of referral 1685 warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute1686 phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study / G.S. Ying, G.E. Quinn, K.C. Wade [et al.]. – Text: immediate // JAMA ophthalmology. – 2015. – Vol. 133, №3. – P.304-311.
368. Ying, G.S. Risk Score for Predicting Treatment-Requiring Retinopathy of Prematurity (ROP) in the Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase ROP Study / G.S. Ying, D. VanderVeen, E. Daniel [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, №10. – P.2176-2182.
369. Yogesan, K. Digital teleretinal screening. Teleophthalmology in practice [parts II and III] / K. Yogesan, L. Goldschmidt, J. Cuadros. – New York: Springer-Verlag, 2012, – P. 231. – Text: immediate
370. Yokoi, T. Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography / T. Yokoi, T. Yokoi, Y. Kobayashi [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2009. – Vol. 148, №4. – P. 544-550.
371. Yonekawa, Y. Hybrid 25- and 27-gauge vitrectomy for complex vitreoretinal surgery / Y. Yonekawa, A. Thanos, A.M. Abbey [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. – 2016. – Vol. 47. – P. 352–355.

372. Yonekawa, Y. Immediate sequential bilateral pediatric vitreoretinal surgery: an international multicenter study / Y. Yonekawa, W.C. Wu, S. Kusaka [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123. – P. 1802–1808.
373. Yonekawa, Y. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab / Y. Yonekawa, W.C. Wu, C.E. Nitulescu [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2017. – Vol.6.
374. York, J.R. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants / J.R. York, S. Landers, R.S. Kirby [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol*. – 2004. – Vol. 24. – P. 82–87.
375. Zepeda-Romero, L.C. Early retinopathy of prematurity findings identified with fluorescein angiography / L.C. Zepeda-Romero, A.A. Oregon-Miranda, D.S. Lizarraga-Barrón [et al.]. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 251. – P. 2093–2097.