

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

ЕРОХИНА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**ДИАГНОСТИКА АКТИВНЫХ СТАДИЙ
РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НА ОСНОВАНИИ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БИОМИКРОСКОПИИ**

3.1.5 – офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Терещенко Александр Владимирович

Калуга – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Патогенез и факторы риска развития ретинопатии недоношенных	13
1.2. Классификации и клиническая характеристика ретинопатии недоношенных	19
1.2.1. Международная классификация РН.....	19
1.2.2. Клинико-морфометрическая классификация РН.....	21
1.2.3. Ангиологическая классификация РН.....	21
1.3. Методы диагностики ретинопатии недоношенных.....	22
1.4. Ультразвуковая биомикроскопия	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Общая характеристика клинического материала	40
2.2. Методы офтальмологического исследования	44
2.2.1. Стандартные методы офтальмологического исследования	44
2.2.2. Ультразвуковая биомикроскопия	47
2.3. Статистический анализ.....	58
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ АНАТОМО - ТОПОГРАФИЧЕСКИХ СООТНОШЕНИЙ СТРУКТУР ПЕРЕДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОТДЕЛОВ СЕТЧАТКИ ПРИ 1-3 СТАДИЯХ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БИОМИКРОСКОПИИ.....	60
3.1. Клиническая характеристика и особенности анатомотопографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев без признаков РН по данным УБМ (n=24)	61
3.1.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных без признаков РН	61

3.1.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у преждевременно рожденных младенцев без признаков РН по данным УБМ.....	62
3.2. Клиническая характеристика и особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев с 1 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=47)	64
3.2.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных с 1 стадией активной РН при различных типах течения заболевания	65
3.2.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев с 1 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=47).....	67
3.2.2.1. Благоприятный тип течения 1 стадии РН (n=23).....	68
3.2.2.2. Неблагоприятный тип течения 1 стадии РН (n=24)	70
3.2.2.3. Особенности периферических отделов сетчатки при 1 стадии РН в зависимости от типа течения заболевания по данным УБМ.....	73
3.3. Клиническая характеристика и особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки при 2 стадии активной ретинопатии недоношенных при различных типах течения заболевания по данным ультразвуковой биомикроскопии (n=46).....	76
3.3.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных со 2 стадией активной РН при различных типах течения заболевания	76
3.3.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев со 2 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=46).....	79

3.3.2.1. Благоприятный тип течения 2 стадии РН (n=24).....	79
3.3.2.2. Неблагоприятный тип течения 2 стадии РН (n=22)	83
3.3.2.3. Особенности периферических отделов сетчатки при 2 стадии РН в зависимости от типа течения заболевания по данным УБМ.....	89
3.4. Клиническая характеристика и особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев с 3 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=51)	93
3.4.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных с 3 стадией активной РН при различных типах течения заболевания	93
3.4.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки при 3 стадии активной ретинопатии недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии (n=51).....	97
3.4.2.1. Благоприятный тип течения 3 стадии РН (n=25).....	98
3.4.2.2. Неблагоприятный тип течения 3 стадии РН (n=26)	102
3.4.2.3. Изменения периферических отделов сетчатки при 3 стадии активной РН в зависимости от типа течения заболевания по данным УБМ	108
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ СТАДИЙ И ТИПОВ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НА ОСНОВАНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПАРАМЕТРОВ УБМ.....	120
4.1. Алгоритм диагностики активных стадий и типов течения активной РН на основании информативных УБМ - параметров	120
4.1.1. Диагностически значимые параметры УБМ	121
4.1.2. Прогностические показатели для определения стадии активной РН по данным УБМ.....	124

4.1.3. Прогностические показатели для определения типа течения активной РН по данным УБМ.....	129
4.1.4. Рациональный алгоритм диагностики пациентов с активной РН....	133
4.2. Клиническая эффективность алгоритма диагностики типов течения 1-3 стадий активной РН	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	142
ВЫВОДЫ	161
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	165
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	167

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ретинопатия недоношенных (РН) - вазопролиферативное заболевание сетчатки, развивающееся у преждевременно рожденных младенцев (Dogra M., et al., 2017; Quimson S., 2015; Kim S., et al., 2018), являющееся важной медико-социальной проблемой во всем мире (Хватова А. В., 2000; Holmstrom G., 2006; Wilkinson A., 2008; Lofqvist C., 2009; Gilbert C., 2017). Ключевую роль в патогенезе развития РН играют сосудистые нарушения (Hartnett, M., et al., 2012; Hellström A., et al., 2013). В связи с этим в последние десятилетия подавляющее большинство исследований, связанных с активным периодом РН, было посвящено оценке состояния сосудистых изменений заднего отрезка глаза.

Основным методом выявления и мониторинга РН является цифровая ретиноскопия (Field M., 2002; Ells A., 2003; Quinn G., 2014; Daniel E., 2015), которая благодаря программному обеспечению позволила исследовать не только васкуляризованную, но и аваскулярную зоны сетчатки (Терещенко А.В., 2009-2014; Cheung C., 2011; Cabrera M., 2014; Ataer-Cansizoglu E., 2015).

В результате многолетнего исследования микроциркуляторного русла и по данным морфометрических исследований специалисты пришли к заключению, что существуют два типа течения активной РН: благоприятный (с низким риском дальнейшего прогрессирования заболевания) и неблагоприятный (с высоким риском дальнейшего прогрессирования заболевания) (Терещенко А.В., 2008).

Совершенствование диагностических методов исследования привело к внедрению в клиническую практику недоношенным младенцам таких высокоинформативных методов диагностики, как флюоресцентная ангиография (ФАГ) (Терещенко А.В., 2014-2019; Володин П.Л. и др., 2014; Сайдашева Э.И. и др., 2017; Azad R., 2008; Nishina S., 2009; Lepore D., 2011-2018, Трифаненкова И.Г., 2020), спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ), в том

числе и в ангиорежиме (Maldonado R.S., 2013; Muni R.H., 2010; Chavala S.H., 2009; Трифаненкова И.Г., 2020), ультразвуковое исследование в режиме цветового дуплексного сканирования (ЦДС) ((Lindner W., 1988; Baerts W., 1993; Holland D., 1999; Niwald A., 2006; Neely D., 2009; Hartenstein S., 2015; Ozcan P., 2016; Трифаненкова И.Г., 2020), широкопольная индоцианин-зеленая ангиография (ИЗАГ) (Agarwal K., 2021), что привело к большему пониманию патогенеза заболевания и оптимизации тактики лечения активного периода заболевания.

В настоящее время существует мнение, что РН является паночулярным заболеванием (Сидоренко Е.И., 2007), что подтверждают работы по исследованию микроциркуляторных нарушений в радужной оболочке с использованием флюоресцентной иридоангиографии (ФИАГ) в активном периоде РН при различных стадиях и типах течения заболевания (Терещенко А.В, Трифаненкова И.Г., 2019-2021) и установлено, что сосудистые изменения в переднем и заднем отрезках глаза протекают параллельно. Полученные данные демонстрируют, что при активной РН затронуты все сегменты сосудистой оболочки глаза (Трифаненкова И.Г., 2020).

Следует отметить, что ни в одном из доступных отечественных и зарубежных источников нами не найдены сведения о состоянии цилиарного тела (ЦТ), как одной из наиболее важных сегментов сосудистой оболочки, данных морфометрии и особенностях анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза у новорожденных с активными стадиями РН. Что касается сведений о периферических отделах сетчатки, то многие из современных методов диагностики не позволяют в полной мере оценить степень их выраженности и характер структурных нарушений за счет распространения изменений в зоны, недоступные для их исследования.

Методом, способным решить вопросы морфометрии и детального изучения анатомо-топографических соотношений переднего сегмента глаза, периферических отделов сетчатки и сосудистой оболочки глаза, области радужки, цилиарного тела и передних отделов стекловидного тела при

различных стадиях активной РН, является ультразвуковая биомикроскопия (УБМ). В сравнении с другими методами УБМ является контактным неинвазивным методом визуализации тканей не только в переднем сегменте глазного яблока, но и с возможностью исследования субсклерального и постериорального пространства даже при непрозрачных оптических средах. УБМ является менее трудоемким и менее длительным исследованием, не требующим медикаментозного мидриаза (Тахчиди Х.П., 2007; Узунян Д.Г., 2007; Аветисов С.Э., 2009, 2012; Гундорова Р.А., 2009, 2012; Егорова Э.В., 2005, 2012; Луговкина К.В., 2012; Плескова А.В., 2014; Катаргина Л.А. 2017; Нероев В.В., 2019; Pavlin С.Ј., 1990 - 1998; Garcia-Feijoo J., 1996; Gentile R. С., 1998; Häring G., 1998; Mannino G., 2001; Tran V.T., 2001; Brent M.H., 2002; Greiner К.Н., 2002; Rajabi M.T., 2013; Saonanon P., 2016; Surve A., 2018).

Накопленный нами опыт использования УБМ в детальном изучении анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза и специфики изменений в периферических отделах сетчатки при различных стадиях активной РН был положен в основу настоящего исследования и определил его цель.

Цель настоящего исследования – разработка алгоритма диагностики 1-3 стадий активной ретинопатии недоношенных на основании изучения особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки по данным ультразвуковой биомикроскопии.

Для реализации поставленной цели **задачи решались в следующей последовательности:**

1. На основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 1 стадии ретинопатии недоношенных
2. На основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические

соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 2 стадии ретинопатии недоношенных

3. На основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 3 стадии ретинопатии недоношенных

4. На основании наиболее информативных параметров ультразвуковой биомикроскопии с использованием метода логистической регрессии разработать алгоритм диагностики стадии и типа течения активной РН и тактики ведения недоношенных новорожденных.

5. На основании клинических исследований доказать эффективность разработанного алгоритма диагностики стадии и типа течения активной РН и тактики ведения недоношенных новорожденных.

Научная новизна

1. Впервые с использованием метода УБМ определены анатомо-топографические особенности переднего отрезка глаза у недоношенных младенцев с различными стадиями и типами течения активной РН, а также у недоношенных новорожденных без признаков РН.

2. Впервые с применением метода УБМ выявлена вовлеченность в патологический процесс цилиарного тела.

3. Впервые с применением метода УБМ определена степень выраженности патологических изменений периферических отделов сетчатки и структур стекловидного тела при различных стадиях и типах течения активной РН.

4. Впервые выявлены наиболее информативные УБМ-параметры, достоверно определяющие стадию и тип течения активной РН.

5. Впервые на основании информативных УБМ-параметров разработаны прогностические модели, позволяющие определить стадию и тип течения активной РН для выбора оптимальной тактики лечения пациентов.

6. Впервые на основании информативных УБМ-параметров и прогностических

моделей разработан алгоритм определения стадий и типов течения активной РН и доказана его клиническая эффективность.

Практическая значимость результатов исследования

1. Метод УБМ позволяет обнаружить прогностически значимые диагностические признаки, определяющие вид и степень нарушений анатомо-топографических особенностей структур переднего сегмента глаза и витреоретинального интерфейса при активной РН, в зонах, недоступных стандартным методам диагностики.
2. В сравнении с другими методами диагностики активной РН, УБМ является неинвазивной контактной методикой, менее трудоемким и менее длительным исследованием, не требующим медикаментозного мидриаза, что позволяет применять его в случаях тяжелого соматического состояния недоношенных младенцев.
3. Разработанные прогностические модели позволяют на основании выявленных диагностически значимых УБМ-параметров достоверно прогнозировать 1-3 стадии активной РН и типы течения 2-3 стадий, определяющие выбор тактики ведения недоношенных новорожденных.
4. Использование разработанных диагностически значимых информативных прогностических УБМ-признаков и прогностических моделей для определения стадии и типа течения активной РН открывает перспективы для повышения эффективности раннего выявления заболевания и определения наиболее оптимальной тактики лечения недоношенных новорожденных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковая биомикроскопия при активной ретинопатии недоношенных достоверно доказывает вовлеченность в патологический процесс структур переднего сегмента глаза с нарушением их анатомо-топографических соотношений, а также периферических отделов сетчатки с формированием специфических структурных нарушений и изменений витреоретинального

интерфейса.

2. Разработанный алгоритм диагностики на основе метода ультразвуковой биомикроскопии с использованием прогностических моделей, содержащих выявленные предикторы, позволяет достоверно определить 1-3 стадии активной ретинопатии недоношенных, а на 2 и 3 стадиях дифференцировать тип течения заболевания, что повышает информативность диагностики и эффективность лечения активной ретинопатии недоношенных.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность детского офтальмологического отделения и диагностических отделений Калужского филиала, а также в Чебоксарском, Хабаровском филиалах ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

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); областной отчетной научно-практической конференции «Офтальмология. Итоги, возможности, перспективы» (Нижний Новгород, 2016), 10th International Conference on Clinical & Experimental Ophthalmology (Дубай, ОАЭ, 2016), 16-й Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Санкт-Петербург, 2018), конференции с международным участием «Ретинопатия недоношенных и ретинобластома» (Москва, 2019); научно-клинической конференции во ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ (Москва, 2016, 2017, 2021, 2023).

Публикации

По материалам исследования опубликованы 10 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. По теме диссертационной работы получен 1 патент РФ на изобретение №2804675, приоритет от 07.03.2023.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 202 листах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, содержащей описание материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 37 рисунками и 22 таблицами. Список использованной литературы содержит 260 источников, из них 87 отечественных и 173 зарубежных.

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

Клиническая часть работы, включающая проведение диагностических обследований, лечение и динамическое наблюдение недоношенных новорожденных, выполнялась в детском офтальмологическом отделении Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (заведующая отделением кандидат медицинских наук Выдрина Александра Андреевна) и во 2-м диагностическом отделении Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (заведующая отделением Ерохина Елена Владимировна).

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ретинопатия недоношенных – это тяжелое многофакторное вазопролиферативное заболевание глаз недоношенных младенцев, являющееся одной из основных причин слабовидения, необратимой слепоты и инвалидизации с самого раннего детства [4, 25, 27, 33, 34, 48, 55, 129, 146, 147, 159, 225, 257].

Впервые РН была описана американским ученым S. Klifford в 1940 году под названием «ретролентальная фиброплазия». Позднее в 1942 году Terry T. опубликовал результаты исследований, в которых отметил формирование серо-белых мембран за хрусталиком у недоношенных младенцев, существенно снижающих их зрительные функции или приводящих к слепоте [240, 241]. Однако сам термин «ретинопатия недоношенных» был предложен P. Neath в 1951 году [156].

Частота заболеваемости РН в странах мира переменна, что обусловлено не только уровнем социально-экономического развития страны, но и доступностью и качеством оказываемой неонатальной помощи, в том числе при преждевременных родах [82, 83, 106, 107, 146, 147].

Согласно международным критериям, недоношенными в РФ считаются дети, рожденные со сроками гестации менее 37 недель. Группу риска составляют дети с массой тела менее 2000 грамм и сроком гестации менее 35 недель [80].

1.1. Патогенез и факторы риска развития ретинопатии недоношенных

В основе патогенеза РН лежит нарушение физиологического ангиогенеза в сетчатке недоношенного ребенка с последующим запуском компенсаторных механизмов, приводящих к ее аномальной васкуляризации. Этот процесс протекает путем последовательной смены 2-х фаз. Первая фаза (ишемическая)

характеризуется остановкой развития капиллярного русла сетчатки, связанной с облитерацией имеющихся ретинальных сосудов, чему способствует воздействие на новорожденного эндогенных и экзогенных факторов, в результате чего сетчатка остается лишенной питающих сосудов. Вторая фаза (пролиферативная) проявляется компенсаторным разрастанием новообразованных сосудов. Рост патологических новообразованных сосудов находится под контролем проангиогенных факторов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые секретируются в ответ на нейрональную гипоксию, индуцированную нарушением ангиогенеза. При отсутствии лечения неоваскуляризация может сопровождаться фиброглиальной пролиферацией и приводить к отслойке сетчатки и кровоизлияниям, существенно ухудшая прогноз зрительных функций [46, 168, 227].

Основополагающим фактором развития РН считается недоношенность с обратной зависимостью между сроком гестации, частотой и тяжестью заболевания [10, 40].

Многими авторами отмечено, что малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении для определенного срока гестации являются основополагающими факторами риска развития РН [44, 81], что обусловлено степенью нервно-сосудистой незрелости сетчатки и, как следствие, ее чувствительностью к ишемии [91, 128, 168, 255].

Общепризнанным фактором в генезе РН является гипероксигенация сетчатки. Задействованные механизмы включают как окислительное, так и нитро-окислительное стресс-индуцированное повреждение, а также снижение уровней факторов роста сосудов, таких как VEGF и эритропоэтин (EPO) [37, 38, 39, 46, 172].

Участие окислительного стресса в механизмах облитерации сосудов во время ишемической фазы хорошо изучено. Sapieha P. с соавторами (2010 г.) свидетельствуют о том, что увеличение количества оксигенированных свободных радикалов во время гипероксии связано с незрелостью антиоксидантной защиты у недоношенных новорожденных, особенно в

сетчатке, что делает ее особенно уязвимой для радикальной атаки [233]. Даже в атмосферном воздухе недоношенный младенец пребывает в ситуации относительной гипероксии по сравнению с нахождением во внутриутробной среде. В отличие от взрослых, недоношенные дети имеют ограниченную способность к саморегуляции кровотока в сетчатке и, следовательно, ограниченную способность модулировать доставку кислорода к ее тканям в случае гипероксемии [233].

Сетчатка также особенно чувствительна к явлениям перекисного окисления липидов из-за большого содержания в ней полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). К медиаторам, продуцируемым при окислительном стрессе, следует отнести тромбоксан A₂ (ТХА₂), фактор активации тромбоцитов (РАF) и изопростаны, продукты радикального перекисного окисления арахидоновой кислоты, которые также участвуют в процессах вазооблитерации сетчатки посредством вазоконстрикции и путем прямого цитотоксического действия на эндотелиальные клетки [233].

Кроме того, когда состояние тканей смещается в сторону окислительной среды, в организме увеличивается экспрессия и активность эндотелиальной синтазы оксида азота, являющегося источником свободных радикалов, производных NO. Среди медиаторов нитрооксидантного стресса именно транс-арахидоновые кислоты, являющиеся продуктами изомеризации арахидоновой кислоты радикалом NO₂, способствуют нарушению гомеостаза стекловидного тела у младенцев с РН [5] и потере сосудов сетчатки за счет увеличения экспрессии тромбоспондина-1 (TSP-1), считающегося мощным фактором апоптоза эндотелия [102, 169].

Askie L.M. (2017 г.) установлено, что недоношенные младенцы с высоким уровнем насыщения кислородом в первые недели жизни подвержены значительному риску гипероксии, а также многочисленным гипероксемическим и гипоксическим колебаниям во вдыхаемой фракции кислорода и его парциального давления, что обуславливает большую частоту развития РН [93].

Тщательный контроль концентрации кислорода при выхаживании,

снижение избыточного уровня оксигенации, а также резких колебаний уровня кислорода приводит к снижению процента развития РН у преждевременно рожденных младенцев, а при развитии заболевания, способствует ее более легкому течению [173]. Однако обеспечить оптимальную оксигенацию очень сложно. Так, в 1940-х годах увеличение концентрации кислорода в закрытых кюветзах до 100% значительно уменьшило процент смертности детей, но привело к первой эпидемии РН. В то же время ограничение уровня кислорода у недоношенных новорожденных с нарушениями дыхания позволило существенно снизить количество случаев РН, но привело к увеличению уровня смертности младенцев [108]. Следует отметить, что по-прежнему остается нерешенным вопрос об оптимальном балансе кислорода между его высокими показателями в раннем постнатальном периоде для улучшения выживаемости недоношенных младенцев и его низкими показателями в I фазе РН для предотвращения облитерации сосудов [49, 139, 244].

При этом рядом авторов установлено, что колебания концентрации кислорода в течение первых нескольких недель жизни приводят к повышению риска развития РН [125, 220, 221, 222, 231, 259].

Вторым основным механизмом, ответственным за первоначальную утрату сосудов, является подавление роста сосудов и факторов выживания, включая VEGF и EPO, что зависит от уровня оксигенации и осуществляется через фактор транскрипции HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор-1 α). В условиях гипероксии снижается уровень HIF-1 α и уменьшается экспрессия VEGF и его рецепторов, что ведет к апоптозу эндотелиальных клеток сосудов сетчатки [90, 223].

В ходе экспериментальных исследований на моделях животных отмечено, что введение экзогенного VEGF и активация его рецептора VEGFR-1 частично ослабляют облитерацию капилляров. При этом использование EPO в первые недели жизни для профилактики анемии недоношенных в ишемическую фазу, несмотря на защитный эффект, не снижает риск развития РН, а в пролиферативную фазу приводит к ухудшению состояния [90, 118, 136,

223, 235].

Установлена значительная корреляция между низкой постнатальной прибавкой массы тела недоношенного младенца и риском развития тяжелой РН [44]. При этом обнаружено, что общее потребление калорий, углеводов и жиров, ниже рекомендуемого в течение первых 4 недель жизни, является существенным фактором риска развития тяжелой РН у глубоко недоношенных детей [157, 183, 236].

В этой связи следует уточнить, что в регуляции общего потребления калорий и белка, а также в процессе нормальной васкуляризации сетчатки важную роль играет инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), являющийся анаболическим гормоном с митогенным, дифференцирующим, антиапоптотическим и метаболическим эффектами [24, 177].

Выявлено, что в постнатальном периоде уровень IGF-1 заметно отклоняется от внутриутробной среды и становится недостаточным после преждевременных родов, что создает основу для нарушения роста сосудов сетчатки и развития РН [158, 186]. Кроме того, IGF-1 играет решающую роль в замедлении роста и нарушении развития недоношенных детей, а также младенцев с более низким объемом мозга в постконцептуальном возрасте 40 недель [151, 194, 210]. Недостаточное питание в течение первых 4 постнатальных недель приводит к низким уровням в сыворотке крови IGF-1, необходимого для правильного формирования сосудов сетчатки и обеспечения выживания вновь образованных эндотелиальных клеток. В результате сниженный уровень IGF-1 приводит к остановке ангиогенеза в сетчатке, оставляя ее аваскулярной и вызывая начало развития РН.

Кроме того, у глубоко недоношенных детей в первые недели жизни из-за практики парентерального питания может развиваться дефицит ПНЖК ряда ω -3, которые являются ключевыми компонентами мембран сетчатки и в значительной степени накапливаются в нейроретинальных тканях в период внутриутробного развития и в первые недели жизни ребенка [123, 176].

При этом ряд исследований свидетельствует, что использование

липидных эмульсий, содержащих ω -3 ПНЖК, а также витамина Е позволяет снизить частоту развития РН у глубоко недоношенных детей [111, 213].

Следовательно, поддержание положительного энергетического баланса у новорожденных путем предоставления достаточного количества питательных веществ и энергии оказывает благотворное влияние на их рост, нервное развитие и снижение частоты развития РН [11, 183].

Одним из важных факторов риска развития тяжелой РН у крайне недоношенных детей является гипергликемия (20-86%) из-за незрелой выработки инсулина и/или резистентности к нему [36, 101, 105, 134, 143, 171, 198, 199, 237].

Так, результаты экспериментальных исследований, проведенных на новорожденных грызунах, свидетельствовали о том, что раннее воздействие гипергликемии в таких же диапазонах, как и у недоношенных детей, нарушает нормальное развитие сетчатки и вызывает ее замедленный ангиогенез и потерю нейронов, что аналогично изменениям при РН [140, 170]. Однако возможность достижения благоприятного эффекта от применения инсулина с целью предотвращения развития тяжелых форм РН до сих пор остается спорной, что подтверждается данными исследований Каемпф J.W. (2011 г.), указывающими на то, что само по себе лечение инсулином может быть более сильным предиктором РН, чем гипергликемия [167].

Следует отметить, что кроме факторов окружающей среды, представляющих собой основную детерминанту в патогенезе РН, появляется все больше доказательств того, что не последнюю роль в развитии РН может играть генетический фон человека [197]. При этом генетические факторы сами по себе не являются триггерами заболевания, однако могут влиять на его течение. Так, согласно данным литературы, РН чаще возникает у младенцев европеоидной расы, нежели у детей с темным цветом кожи. Кроме того, развитию РН более подвержены младенцы мужского, а не женского пола [165].

К другим факторам риска развития РН относятся часто встречающиеся у недоношенных младенцев повреждение белого вещества головного мозга,

бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, а также бактериемия [182].

1.2. Классификации и клиническая характеристика ретинопатии недоношенных

1.2.1. Международная классификация РН

В 1984 году интернациональной группой экспертов из 11 стран мира (ICROP) была разработана Международная классификация РН [92].

Согласно данной классификации в течении РН выделяют 3 фазы: активную, фазу регресса и рубцовую. Активная фаза заболевания сопровождается выраженной сосудистой активностью и длится до 6-ти месячного возраста. Активную фазу сменяет фаза регресса, при которой отмечается снижение сосудистой активности с прорастанием сосудов в аваскулярную зону сетчатки. Наличие рубцовой стадии РН констатируют после достижения младенцем 6-ти месячного возраста. Рубцовая фаза РН также подразделяется на пять стадий.

В активной фазе РН выделяют пять стадий, в соответствии с локализацией, распространенностью и степенью выраженности патологических сосудистых изменений.

Развитию 1 стадии РН предшествует преретинопатия, которая характеризуется неполной васкуляризацией сетчатки.

Для 1 стадии активной фазы РН характерно формирование демаркационной линии на границе аваскулярной и васкуляризированной сетчатки, расположенной в плоскости сетчатки. При 2 стадии РН на месте демаркационной линии формируется демаркационный вал (ДВ), проминирующий над поверхностью сетчатки. Для 3 стадии РН характерно возникновение в проекции ДВ и перед ним зоны экстраретинальной пролиферации (ЭРП), которая может иметь различную степень выраженности,

разрастаясь в полость стекловидного тела. При 4 стадии РН формируется частичная отслойка сетчатки, берущая начало в периферических отделах в проекции вала ЭРП с последующим распространением на центральную область. На данной стадии заболевания отслойка сетчатки имеет смешанный экссудативно-тракционный характер. В зависимости от распространенности отслойки и захвата ею макулярной области 4 стадию РН разделяют на 2 подстадии: 4А (без вовлечения макулы) и 4Б (с захватом макулярной зоны). 5 стадия заболевания характеризуется формированием тотальной отслойки сетчатки, которая по своей конфигурации может иметь вид открытой, частично закрытой и закрытой воронки.

На глазном дне в активной фазе РН выделяют три зоны. 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 [228].

Благодаря улучшению качества диагностики в 2005 году Международная классификация РН была пересмотрена и дополнена понятиями «задняя агрессивная РН» и «плюс» - болезнь [243].

Задняя агрессивная РН (ЗАРН) отличается локализацией патологического процесса в I зоне, отсутствием самопроизвольного регресса, молниеносным течением без характерной смены стадий заболевания, быстрым формированием тотальной отслойки сетчатки и значительной частотой неблагоприятных исходов даже на фоне своевременно проведенного лечения. Что касается термина «плюс»-болезнь, то он имеет лишь описательный характер, указывающий на расширение и извитость артериол и вен сетчатки [212].

Фаза самопроизвольного регресса РН характеризуется стабилизацией состояния с сохранением остаточных изменений без перехода патологического процесса в более тяжелую стадию и прорастанием сосудов в аваскулярную зону. Самопроизвольный регресс может возникать на любом этапе развития РН.

При этом на 1-2 стадии РН самопроизвольный регресс возникает в 70-80% случаев, оставляя минимальные изменения на глазном дне.

В настоящее время Международная классификация РН существует в третьем издании от 2021 года [120].

1.2.2. Клинико-морфометрическая классификация РН

В результате многолетних морфометрических исследований микроциркуляторных нарушений сосудов сетчатки при РН группой авторов Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» в 2008 году была разработана клинико-морфометрическая классификация, позволившая разделить 1-3 стадию активного периода РН на благоприятный и неблагоприятный типы течения [56, 62, 70].

Для благоприятного типа течения РН характерны низкий риск дальнейшего прогрессирования и высокая вероятность самопроизвольного регресса заболевания, в то время как при неблагоприятном типе течения болезни высок риск ее последующего прогрессирования и перехода заболевания в следующую стадию его развития.

Разработанная классификация позволила определить индивидуальный подход к ведению пациентов с благоприятным и неблагоприятным типами течения РН внутри каждой стадии активного периода, установить сроки наблюдения и своевременного проведения лечения [56, 59, 62].

1.2.3. Ангиологическая классификация РН

Ангиологическая классификация активной РН была разработана в 2020 году также в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» [76]. Основой для ее разработки послужили результаты ангиографических, томографических и доплерографических исследований недоношенных детей с активной РН, в том числе с благоприятным и неблагоприятным типом течения 1-3 стадий РН, а также ранними и выраженными клиническими проявлениями ЗАРН.

Данная классификация дополняет разработанную ранее клинко-морфометрическую классификацию активной РН систематизированными описательными характеристиками флюоресцентно-ангиографических и количественными показателями томографических и доплерографических исследований сосудов глаза у недоношенных детей.

В целом, ангиологическая 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 [76].

1.3. Методы диагностики ретинопатии недоношенных

Несмотря на увеличивающееся с каждым годом число диагностических методик у недоношенных младенцев, по-прежнему на первое место выходит активный скрининг с целью наиболее раннего выявления заболевания, точного определения его стадии, своевременного проведения лечебных мероприятий и определения периодичности последующих осмотров. Основными методиками исследования на этапе скрининга являются непрямая обратная бинокулярная офтальмоскопия и цифровая ретиноскопия.

Непрямая обратная офтальмоскопия является субъективным методом исследования и напрямую зависит от опыта и квалификации врача, проводящего скрининговый осмотр. При этом детальная оценка сосудистых нарушений в периферических отделах глазного дна, особенно при узком зрачке, помутнении роговицы, наличии зрачковой мембраны, сосудистой сумки хрусталика и помутнений в стекловидном теле может быть крайне затруднительна при визуальном осмотре даже высококвалифицированным специалистом [21, 62, 70, 76, 92].

Цифровая ретиноскопия с цифровой морфометрией сетчатки

является объективным методом исследования. Его внедрение в офтальмологическую практику с использованием специальных видеосистем позволяет получать высококачественные панорамные цифровые изображения глазного дна в режиме реального времени. Качественная визуализация сосудистых изменений сетчатки, фиксация имеющихся изменений и оценка их динамики, свидетельствующие о прогрессировании или регрессе заболевания, обеспечивают раннюю диагностику активного периода РН. При этом телемедицинские консультации позволяют оценивать полученные изображения несколькими врачами с различным опытом в данном вопросе, что повышает качество скринингового осмотра [21, 67, 70, 127, 132, 137, 229].

Одним из таких приборов, положительно зарекомендовавших себя при РН, является широкопольная цифровая педиатрическая видеосистема "RetCam - 120" ("Massie Research Laboratories Inc.", США), позволяющая проводить исследования большому количеству пациентов, оценивать динамику течения патологического процесса и своевременно принимать решение о том или ином виде лечения путем телемедицинских консультаций врачами специализированных учреждений. Следует отметить, что комплектация прибора предусматривает наличие определенного набора контактных линз-насадок, каждая из которых обладает определенным углом обзора (130, 120, 80, 30 градусов) отвечает своим требованиям [57, 60, 61, 62, 67, 70, 94, 112, 119].

Особого внимания заслуживает линза с углом обзора 130 градусов, разработанная специально для исследования недоношенных младенцев с экстремально низкой массой тела. Благодаря уменьшенному размеру и увеличенной площади контактной поверхности, она позволяет исследовать аваскулярные зоны сетчатки вплоть до крайней периферии с захватом зубчатой линии.

В 2008 году в Калужском филиале МНТК "Микрохирургия глаза" была разработана программа "ROP-MORPHOMETRY" для количественной оценки состояния сетчатки и ретинальных сосудов при РН на базе трехмерной модели глазного яблока. Данная модель позволила получать более точные вычисления,

благодаря учету коэффициентов преломления роговицы, влаги передней камеры, хрусталика и стекловидного тела. Кроме того, стало возможным исследование площади аваскулярной зоны сетчатки, а также определение диаметра и степени извитости ретинальных сосудов с оценкой изменения угла между магистральными сосудистыми аркадами. Совокупность клинических проявлений и данных цифровой морфометрии позволила выделить критерии для оценки прогнозов прогрессирования и регресса заболевания, а также для выбора оптимального вида лечения и оценки его эффективности [57, 60, 61, 62, 70].

Цифровая морфометрия сетчатки и ретинальных сосудов крайне важна в верификации диагноза и определении типа течения активной РН. Однако в ряде случаев возникают сложности с получением качественных изображений глазного дна из-за сложности достижения оптимального мидриаза, недостаточной прозрачности оптических сред на фоне кровоизлияний в стекловидное тело и/или наличия сосудистой сумки хрусталика. Поэтому цифровая морфометрия с возможностью исследования площади аваскулярной зоны сетчатки и морфометрией ретинальных сосудов на периферии в ряде случаев ограничена в использовании [55, 56, 57, 60, 61, 62, 70].

Широкопольная флуоресцентная ангиография (ФАГ). Первое упоминание о ФАГ для оценки микроциркуляторных нарушений в сетчатке глаза человека относится к 1961 году [208], а первые работы по исследованию сосудистых нарушений при РН – к 70-м годам XX века [114, 138, 209, 219, 246]. Несмотря на простоту, метод по началу не получил широкого распространения из-за необходимости использования контрастных препаратов, обладающих рядом серьезных побочных эффектов [18, 19, 47, 96]. Однако после оснащения ретинальных педиатрических камер встроенным ангиографическим блоком для проведения ФАГ, данный метод получил более широкое применение у младенцев с РН, благодаря большей информативности в определении стадий и типа течения активной РН, достоверной оценке степени сосудистых нарушений на любой из стадий заболевания и после проведенного лечения, а также

активности патологического процесса по наличию феноменов просачивания [6, 63, 76, 100, 193, 239].

Следует уточнить, что многие исследователи, изучавшие микроциркуляторные нарушения в сосудах сетчатки при РН посредством ФАГ, пришли к выводу, что основным индикатором тяжелых форм РН являются артериовенозные шунты в васкуляризированной и аваскулярных зонах сетчатки [6, 76, 138, 204, 226, 260].

ФАГ при активной РН позволяет оценить локализацию и площадь аваскулярных зон сетчатки, четко отделить ее аваскулярную зону от васкуляризированной, выявить наличие артериовенозных шунтов, исключить или обнаружить наличие неоваскулярных комплексов в васкуляризированной части сетчатки, которые зачастую сложно распознать при офтальмоскопии и на плоских цветных фундус-изображениях [45, 76, 142, 180, 192].

Без сомнения, широкопольная ФАГ существенно увеличивает процент выявления случаев РН, особенно в комбинации с данными цифровой ретиноскопии [71, 174].

Однако изображения, получаемые методом широкопольной ФАГ, являются двухмерными, а наличие ликеджа в проекции шунтов и несостоятельных сосудов периферии сетчатки в ходе исследования не всегда позволяет достоверно оценить наличие или отсутствие начальной неоваскуляризации в проекции ДВ и васкуляризированной части сетчатки, а также определить уровень ее локализации. Оценка состояния макулярной области и микроциркуляторных нарушений в ее пределах посредством данного метода также затруднительна, так как ангиография на основе красителя исключает обнаружение интратетинальной неоваскуляризации, которую невозможно идентифицировать из-за получаемого плоского изображения и феноменов просачивания. Помимо этого, информативность исследования снижается при наличии ригидного зрачка и сохранении сосудистой сумки хрусталика, за счет ухудшения визуализации периферических отделов сетчатки. Кроме того, ФАГ является инвазивным методом и его выполнение

очень затруднительно, особенно у детей с тяжелой соматической патологией [96, 180, 181, 205].

Флюоресцентная иридоангиография (ФИАГ). Данный метод был разработан в 1973 году [41]. С его помощью стало возможным изучение микроциркуляторных нарушений в переднем отрезке глаза при различной офтальмопатологии [28, 29, 30, 79].

Данные литературы, посвященные ФИАГ при РН, подтвердили высокую информативность метода при различных типах течения заболевания, так как уже на ранних стадиях РН были выявлены микроциркуляторные нарушения в переднем отрезке глаза, в том числе в радужной оболочке [72, 76, 192, 193, 205, 239].

Помимо этого, была обнаружена общность сосудистых нарушений в сетчатке и переднем сегменте глаза, проходящих параллельно друг другу. Однако в радужной оболочке микроциркуляторные нарушения оказались менее выражены, что обусловлено различной ангиоархитектоникой этих структур [72, 76, 174, 260].

Полученные данные свидетельствовали о том, что при активной РН затронуты все сегменты сосудистой оболочки глаза [72, 76].

Спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ). Это безопасный неинвазивный метод исследования, позволяющий получать поперечные срезы структур сетчатки и диска зрительного нерва с разрешением от 4 мкм до 10 мкм, а также проводить их морфометрию [84, 85, 87].

Несмотря на широкое использование СОКТ у взрослых, ее внедрение в педиатрическую практику было ограничено вследствие отсутствия доступных инструментов для легкого, быстрого и точного получения изображений без использования наркоза.

Появившиеся новые портативные СОКТ-системы такие, как spectral domain system (SD system) и swept source system (SS system), имеют более короткое время сбора данных по сравнению с time domain (TD system) и поэтому более предпочтительны для детей в раннем возрасте [117, 122, 166,

234, 250].

СОКТ обладает существенным преимуществом перед цифровой ретиноскопией, так как получаемые изображения позволяют выявлять самые минимальные структурные нарушения, зачастую невидимые на плоских изображениях сетчатки, получаемых с помощью ретинальных камер фотофиксации [14, 15, 201].

Несмотря на это, публикации, посвященные использованию СОКТ в активном периоде РН, малочисленны, что связано с трудоемкостью данной методики у недоношенных младенцев и необходимостью использования длительного наркозного пособия.

В настоящее время СОКТ не является основным инструментом визуализации для скрининга РН или наблюдения в динамике. Однако исследования с использованием этого метода у новорожденных с РН, подвергающихся скринингу, позволяют выявить изменения витреоретинального интерфейса и эфиретинальные мембраны, кистозные изменения в макулярной области, ретиношизис, отслойку сетчатки и изменения пигментного эпителия сетчатки которые не определяются с помощью цифровых фотографий или офтальмоскопии [99, 135, 178, 179, 200, 247, 251].

Методом СОКТ детально удастся исследовать центральную зону сетчатки, что позволяет выявить макулярный отек у 50% детей, обследованных на предмет РН. При этом в ряде работ установлена положительная корреляция между тяжестью РН и степенью выраженности кистозного отека в макуле [76, 133, 187, 188, 189, 252].

С помощью СОКТ обнаружено, что для сетчатки при РН характерны патологическое постоянство ее внутренних слоев в центральной ямке и увеличенная толщина в фовеолярной области. При этом отмечается сохранение внутренних слоев сетчатки, включая внутренний плексиформный и внутренний ядерный слои, а также истончение и отсутствие дифференцировки фоторецепторного слоя [91, 133, 149, 187, 253].

Следует подчеркнуть, что СОКТ обладает способностью точной локализации изменений сетчатки и сосудов, характерных для «плюс»-болезни [189, 202, 207], а также структурных нарушений у пациентов с ЗАРН [117, 200, 249].

Способность СОКТ обнаруживать неоваскуляризацию в заднем полюсе глаза при ЗАРН позволяет под контролем метода осуществлять своевременную лазеркоагуляцию новообразованных сосудистых комплексов [117, 254]. Также в литературе имеются данные об использовании СОКТ для оценки состояния макулярной области после витрэктомии при отслойке сетчатки, вследствие РН, и для раннего выявления прогрессирования заболевания и мониторинга реакции на проведенное лечение [190].

Однако, несмотря на высокую информативность возможности метода ограничены. Так, для получения четких изображений необходимы максимальный медикаментозный мидриаз и прозрачные оптические среды. Область исследования при СОКТ у недоношенных младенцев ограничивается первой зоной глазного дна, либо задней частью второй зоны. При этом исследование более периферично расположенных отделов сетчатки с помощью СОКТ зачастую затруднительно из-за малого размера глазного яблока, оптических аберраций на фоне крутой роговицы и увеличения размеров хрусталика у недоношенных младенцев. Также при проведении СОКТ возможна быстрая потеря прозрачности эпителия за счет его «подсыхания» с резким снижением визуализации структур глазного дна на этом фоне, а недостаточно глубокий наркоз не позволяет ротировать глазное яблоко в необходимое положение для исследования зоны интереса. Помимо этого, СОКТ является очень трудоемким методом диагностики и требует длительного наркозного пособия, что нежелательно для недоношенных младенцев [76, 178, 179, 200, 201].

ОКТ-ангиография (ОКТА). Это метод, позволяющий без введения красителя проводить качественный и количественный анализ состояния микроциркуляторного русла сетчатки [109].

После проведения объёмного сканирования данного участка сетчатки в режиме ОКТА, последующая автоматическая и/или ручная послойная сегментация позволяет изучать поперечные срезы сетчатки с возможностью исследования микроциркуляторных нарушений в поверхностном и глубоком капиллярном сплетениях, наружной сетчатке и хориокапиллярах, а также выявлять не только экстраретинальную, но и интратретинальную пролиферацию. В настоящее время ОКТА широко используется во взрослой офтальмологической практике при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации, а также сосудистой патологии глаза. Однако публикации, посвященные ОКТА у недоношенных детей, единичны [254].

В зарубежных статьях, касающихся ОКТА, имеются данные, свидетельствующие об увеличении плотности сосудов в поверхностном и глубоком сплетениях в фовеальной области сетчатки недоношенных детей [99], наличии aberrantных сосудов в фовеальной аваскулярной зоне (ФАЗ) у взрослых, родившихся недоношенными [86, 135], значительно более низкой плотности сосудов в парацентральных областях сетчатки пациентов, перенесших РН [207], а также уменьшении площади ФАЗ как при индуцированном, так и при самопроизвольном регрессе заболевания [109].

Результаты исследований отечественных авторов указывают на наличие более выраженных сосудистых нарушений у детей с неблагоприятным течением заболевания, особенно у крайне незрелых младенцев с очень низким гестационным сроком, у которых уже на ранних стадиях с помощью ОКТА отмечали уменьшение площади ФАЗ и формирование неоваскулярных комплексов в пределах фовеальной области сетчатки. При этом выявленные изменения нарастали при 3 стадии классического течения заболевания и были более выражены у пациентов с ЗАРН, при которой обнаруживали отсутствие ФАЗ в совокупности с множественными интра- и эпиретинальными неоваскулярными комплексами, а также отмечали наличие грубой дезорганизации микроциркуляторного русла. С точки зрения авторов, при благоприятном типе течения РН микроциркуляторные нарушения в сосудах

сетчатки в большей степени связаны с более тяжелым соматическим состоянием [65, 66, 76].

Являясь альтернативной ангиографии на основе красителя, ОКТА обладает рядом преимуществ таких как, неинвазивность, высокая скорость получения изображений, возможность многократного проведения, получение изображения с возможностью его послойной сегментации с определением уровня патологических изменений, а также наличие программ для последующего анализа получаемых изображений. Однако получение качественных изображений у недоношенных младенцев может быть затруднительно вследствие быстрой потери прозрачности эпителия роговицы [65, 66, 76, 82], приводящей к резкому снижению визуализации, а также из-за спорадических дыхательных движений, способствующих появлению множественных артефактов движения. В связи с вышеперечисленными проблемами исследование может быть длительным, при этом увеличивается время наркозного пособия, а получение качественных изображений может быть недостижимо, несмотря на многочисленные попытки.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего сегмента глаза. Это бесконтактная методика, создающая высокоразрешающие изображения переднего отрезка глаза. Данный метод позволяет с максимальной точностью измерить толщину роговицы на всем ее протяжении, глубину передней камеры глаза на любом интересующем отрезке, внутренний диаметр передней камеры, а также с высокой точностью определить профиль угла передней камеры (УПК) и его ширину [84, 85].

Однако, несмотря на простоту выполнения в доступной литературе встречается крайне мало публикаций, посвященных его использованию у недоношенных младенцев с активной РН. Подавляющая часть исследований касается изучения структур переднего отрезка глаза у детей с рубцовыми стадиями РН в подростковом возрасте, в том числе после ранее перенесенных лазерных вмешательств.

Так, в литературе имеются данные о проведении ОКТ переднего отрезка

для оценки состояния УПК у детей школьного возраста (средний возраст 8 лет) со спонтанно регрессировавшей РН, а также у недоношенных детей без признаков РН и детей, рожденных в срок. Полученные результаты указывали на сравнимость состояния УПК у детей во всех группах наблюдения и свидетельствовали о том, что выявленные с помощью ОКТ переднего отрезка структурные различия иридокорнеального угла при спонтанно регрессировавшей РН, возможно, отражают умеренную задержку развития переднего сегмента глаза [201, 225].

Другие авторы посредством ОКТ переднего отрезка оценивали состояние УПК у детей с рубцовой стадией РН в возрасте 5-15 лет после перенесенного лазерного вмешательства, а также у детей, рожденных в срок (контрольная группа). Lee A.C. (2011 г.) свидетельствует о том, что в группе РН с лазерным лечением в анамнезе, отмечали более узкий УПК, более выраженную миопическую рефракцию, а также значительную корреляцию между шириной УПК и сферическим эквивалентом рефракции, в сравнении с контрольной группой. На основании полученных результатов был сделан вывод, что лазерное лечение может повлиять на конфигурацию УПК в глазах с РН, при этом ОКТ переднего сегмента следует рассматривать как простой и полезный метод, способный помочь в скрининге детей с РН на наличие таких нарушений зрения, как миопия и глаукома [179].

Следует отметить, что в доступной литературе нами обнаружена лишь одна публикация Cernichiaro-Espinosa L.A. с соавторами от 2014 года, посвященная исследованию 27 недоношенных младенцев (48 глаз) с офтальмоскопическими признаками РН (основная группа) и 13 недоношенных младенцев (21 глаз) без РН (контрольная группа) в возрасте до 1 года с использованием прибора iVue (Optovue, США). Исследование в обеих группах проводили без использования седации. Оценивали ширину УПК в горизонтальном меридиане (0° либо 180°), а также дистанцию «трабекула радужка» на расстоянии 500 мкм и 750 мкм от склеральной шпоры. Полученные результаты свидетельствовали о наличии более выпуклого

профиля радужки у младенцев с РН, в сравнении с пациентами из контрольной группы [115]. Однако, что касается корректности полученных результатов, то необходимо уточнить, что выявление признаков РН авторы осуществляли лишь с использованием субъективного метода (офтальмоскопия), недоношенные новорожденные не были разделены по стадиям РН, в исследование были включены парные глаза и, кроме того, отсутствие наркоза существенно снижало качество получаемых изображений и их дальнейшую оценку. Данное обстоятельство лишний раз подтверждает тот факт, что визуализация структур переднего отрезка глаза при ОКТ ограничена, так как данный метод не позволяет оценивать состояние структур, расположенных за радужкой, а также цилиарного тела, периферических отделов сетчатки и хориоидеи, что особенно актуально у пациентов с РН.

Широкопольная индоцианин-зеленая ангиография (ИЗАГ). В доступной литературе имеются данные об использовании ИЗАГ у недоношенных младенцев с активной РН I типа. Agarwal K. (2021 г.) свидетельствует о том, что в ходе проведения широкопольной ангиографии с индоцианином зеленым наблюдали периферическое ослабление хориоидальной циркуляции, что соответствовало аваскулярным зонам сетчатки. Авторы исследования указывали на хорошую переносимость данной процедуры и отмечали определенные преимущества ИЗАГ перед ФАГ, такие как превосходная визуализация при наличии кровоизлияний в стекловидное тело. В настоящее время данные по использованию ИЗАГ при заболеваниях сетчатки у детей ограничены, но с развитием визуализации хориоидеи ее показания и преимущества, вероятно, расширятся [88].

Ультразвуковое офтальмосканирование. Данный метод обычно используется в случаях невозможности детального исследования сетчатки, вследствие ригидного зрачка и помутнений оптических сред, в том числе, отека роговицы, помутнения хрусталика, наличия ретролентальных мембран, помутнений и кровоизлияний в стекловидное тело. Его явными преимуществами являются возможность обследования без использования

мидриаза и отсутствие раздражающего света непрямого офтальмоскопа у часто плачущего и встревоженного ребенка, а также отсутствие необходимости в наркозном пособии. Данное исследование предоставляет всесторонний обзор анатомических нарушений внутри глазного яблока, хотя оценить детали глазной патологии при его помощи может быть затруднительно, а распространение любого патологического процесса в орбиту требует более глубокого проникновения ультразвуковых волн. При этом ультразвуковое офтальмосканирование на 1-2 стадиях, а иногда и на 3 стадии активной РН, как правило, малоинформативно. Зачастую данный метод используется при тяжелых 4-5 стадиях активной РН. Однако качество изображений уступает таковым у компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Тем не менее, этот метод остается дополнительным вспомогательным инструментом при визуализации глазных структур у детей [104].

Цветовое дуплексное сканирование (ЦДС). Данный метод исследования дает возможность в режиме В-сканирования не только оценивать состояние анатомических структур глазного яблока и ретробульбарного пространства, но и проводить топографическую идентификацию сосудов с регистрацией в них кровотока [26, 35].

Подавляющее число отечественных и зарубежных публикаций по ЦДС при различных стадиях активной РН, посвящено исследованию артериального кровотока с оценкой линейной скорости кровотока (ЛСК) в глазной артерии (ГА) [37, 38, 39, 68, 76, 98, 206, 211], центральной артерии сетчатки (ЦАС) [153, 154, 161, 206,], а также в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) [69, 76], непосредственно формирующих сосудистую оболочку глаза.

Трифананковой И.Г. с соавторами (2020, 2021 гг.) установлено, что наиболее выраженные изменения гемодинамики при различных стадиях и типах течения активной РН диагностируются в бассейне ЗКЦА [69, 76]. Самым информативным показателем в определении типа течения РН является ЛСК в бассейне ЗКЦА в систолу. А при сравнении параметров кровотока между

благоприятным и неблагоприятным типами течения для 1-3 стадий РН отмечены достоверные различия по гемодинамическим показателям в ЗКЦА, соответственно, максимальной систолической скорости ($p=0,002$), конечной диастолической скорости ($p=0,007$) и пульсаторного индекса ($p=0,030$) [69, 76].

Однако существуют ограничения в применении данного метода исследования у недоношенных младенцев, поскольку требуется длительное пребывание ребенка в наркозе в связи со сложностью фиксации показателей кровотока в сосудах глаза младенца, особенно в ЗКЦА. А недостаточно глубокий наркоз с сохранением спорадических дыхательных движений существенно снижает информативность полученных результатов.

1.4. Ультразвуковая биомикроскопия

Ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) представляет собой контактный неинвазивный метод визуализации тканей глазного яблока. Проводится под местной анестезией с помощью зонда, излучающего ультразвук очень высокой частоты в диапазоне 35-100 МГц, что позволяет не только получать высококачественные ультразвуковые срезы структур переднего отрезка с разрешающей способностью 10-50 мкм на глубине до 5 мм, но также проводить их качественную и количественную оценку [35, 53, 89, 126, 130, 175, 217, 218].

Визуализация тканей с помощью УБМ достигается путем преобразователя (датчика), являющегося как приемником, так и отражателем ультразвуковых волн. Преобразователь, расположенный в передней части ультразвукового зонда и движущийся в одной плоскости, излучает ультразвуковые волны и принимает волновые колебания, отражаемые от различных структур, преобразовывая их в переменный электрический сигнал. После усиления и цифрового анализа сигнала появляется ультразвуковое изображение [26, 214, 215]. В зависимости от колебательных движений

преобразователя зонды для проведения УБМ разделяются на секторальные и линейные. В секторальных зондах преобразователь совершает маятникообразные движения, а в линейных зондах – поступательные.

В классическом варианте проведения УБМ пациент находится в положении лежа на спине. После предварительной инстилляцией в конъюнктивальную полость анестезирующего препарата на глазную поверхность устанавливают глазной расширитель, который может иметь различный диаметр контактной поверхности и подбирается с учетом особенностей строения глаза пациента. Воронка заполняется иммерсионной средой, в качестве которой в зависимости от предпочтений врача и диагностических целей могут использовать жидкости (физиологический раствор или дистиллированная вода) и/или гелеподобные вещества (метилцеллюлоза, корнеопротекторы). Также возможно использование сочетания жидкости и геля. Далее высокочастотный датчик помещают в иммерсионную среду таким образом, чтобы он не имел контакта с глазной поверхностью. Регулируя положение ультразвукового датчика в контактной среде, можно получать более детализированное изображение определенных сегментов переднего отрезка глазного яблока. Следует отметить, что воронка является не только резервуаром для иммерсии, но и блокирует экскурсию века во время проведения исследования.

В последние годы помимо глазных расширителей появились одноразовые мембранные колпачки, заполняющиеся иммерсионной средой и фиксирующиеся к основанию датчика. УБМ с использованием мембранных насадок лучше переносится пациентами и, в первую очередь, детьми.

В настоящее время методика УБМ широко распространена и востребована при различной офтальмопатологии [35].

Большое количество отечественных и зарубежных публикаций

посвящены оценке состояния дренажных путей оттока ВГЖ, как при нормальном офтальмотонусе, так и при глаукоме, в том числе до и после антиглаукомной хирургии [12, 13, 16, 52, 54, 58, 78, 89, 103, 224, 258].

Следует отметить, что УБМ дает возможность проводить качественную оценку состояния связочного аппарата у пациентов с псевдоэкфолиативным синдромом и различными видами катаракты, в том числе посттравматической, а в послеоперационном периоде оценивать фиксацию и положение ИОЛ, а также ее взаимоотношение с внутриглазными структурами [20, 31, 51, 52, 95].

УБМ зарекомендовала себя в качестве высокоинформативного метода у пациентов с посттравматическими повреждениями переднего отрезка глаза [32, 35]. Так, данный метод неocenим для визуализации скрытых зон иридоциклодиализа при постконтузионных повреждениях, для оценки состояния связочного аппарата хрусталика, выявления дефектов передней и задней капсулы хрусталика, визуализации инородных тел при их локализации в переднем сегменте при проникающих ранениях [8, 9, 32, 35, 50].

В доступных зарубежных источниках встречается достаточно большое число публикаций, посвященных использованию УБМ для определения зоны крепления медиальной и латеральной прямых экстраокулярных мышц перед хирургическим лечением косоглазия, в том числе и при планировании повторной хирургии [196, 242, 256].

Наибольшая диагностическая ценность метода связана с тем, что непрозрачные оптические среды не являются препятствием для распространения ультразвуковых волн и получения качественных изображений [35, 42, 52, 78]. Данный метод является основополагающим при планировании хирургических вмешательств у пациентов с выраженными помутнениями роговицы, так как позволяет оценить риски развития различного рода осложнений в процессе оперативного вмешательства.

Некоторые исследователи расширили возможности применения УБМ и провели оценку информативности метода для исследования структуры век в норме [2, 131, 163, 230, 232] и при различных типах врожденного птоза [238], а также для оценки глубины распространения воспалительного процесса в толщу склеры при эписклеритах и склеритах [1, 216]. Трубилин В.Н. с соавторами (2014 г.) предложили нестандартный вариант использования УБМ с целью исследования дисфункции мейомбиевых желез [77].

Необходимо уточнить, что в литературе имеются сведения о применении УБМ для визуализации плоской части цилиарного тела, периферических отделов сетчатки и переднего сегмента сосудистого тракта глаза у пациентов с увеитами, ретиношизисом, отслойкой сетчатки, цилиохориоидальным невусом и такими воспалительными заболеваниями, как саркоидная гранулема, парспланит и болезнь Харады [64, 113, 124, 141, 144, 150, 152, 191, 245].

Однако, несмотря на диагностическую ценность УБМ при различной офтальмопатологии, у детей данный метод исследования применяется не так широко, что связано с техническими сложностями, трудоемкостью проведения УБМ у младенцев и необходимостью применения анестезиологического (наркозного) пособия [17].

В публикациях по использованию УБМ в детском возрасте, отмечена высокая информативность метода у детей с врожденными помутнениями роговицы [42], в комплексной предоперационной диагностике при врожденной аниридии, сочетающейся с различной офтальмопатологией [22, 23], оценке путей оттока при глаукоме после синустрабекулэктомии [7], для планирования хирургического лечения заднего лентиконуса и лентиглобуса [73].

В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные статьи, посвященные использованию УБМ у новорожденных с РН [110, 248].

Так, Brent М.Н. с соавторами (2002 г.) описали два случая использования

УБМ для визуализации изменений периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев со 2 и 3 стадиями активной РН с локализацией патологического процесса во второй зоне глазного дна. В результате были выявлены специфические изменения на крайней периферии назального сегмента за пределами «зубчатой линии» в виде «гребня» с проминенцией в полость стекловидного тела на 2 стадии заболевания и в виде «гребня» с фиксацией к его вершине гиперэхогенного конгломерата на 3 стадии РН. Также при 3 стадии РН между хориоидеей и сетчаткой в проекции «гребня» определяли гипоэхогенный диастаз, который был расценен, как локальная отслойка сетчатки, обусловленная тракцией стекловидного тела, фиксированного к вершине «гребня» [110].

Кроме того, Azad R. с соавторами (2010 г.) отметили неопределимую роль УБМ, проведенной на 18 глазах недоношенных младенцев с V стадией РН, в выявлении структурных нарушений в переднем отрезке глаза, определении оптимальных зон для установки витреальных портов и шансов сохранения нативного хрусталика во время проведения хирургического вмешательства [97].

Таким образом, почти 30-ти летний опыт использования УБМ в офтальмологической практике позволяет в полной мере оценить информативность и диагностическую ценность данного метода при различной офтальмопатологии.

Что касается современных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных УБМ при активной РН, то они единичны, малоинформативны и содержат незначительный клинический материал. В них отсутствуют сведения о данных морфометрии и особенностях анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза и периферических отделов сетчатки у

новорожденных с активными стадиями РН при различных типах течения заболевания.

При этом следует подчеркнуть, что в сравнении с цифровой ретиноскопией, широкопольной ФАГ и СОКТ, являющимися на сегодняшний день наиболее информативными методами в оценке состояния структур периферических отделов сетчатки при активной РН, УБМ не требует специальной подготовки недоношенных младенцев к процедуре и выполнения медикаментозного мидриаза. Помутнения оптических сред, наличие ригидного зрачка, зрачковой мембраны, сосудистой сумки хрусталика также не являются препятствием для получения качественных изображений УБМ, что позволяет оценивать состояние периферических отделов сетчатки, недоступных исследованию с помощью вышеуказанных методов диагностики. Помимо этого, УБМ является менее трудоемким и менее длительным исследованием.

В последующих главах настоящей диссертационной работы представлены результаты разносторонних исследований УБМ в оценке анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза, а также периферических отделов сетчатки у недоношенных новорожденных при 1-3 стадиях активной РН в зависимости от типа течения заболевания.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Клинические исследования базируются на результатах клинико-функционального обследования 355 недоношенных новорожденных (355 глаз) из разных областей Российской Федерации (Калужской, Брянской, Орловской, Тульской, Смоленской, Пензенской и др.) за период 2017-2023 г.г. С учетом билатерального характера патологического процесса и для исключения влияния парных глаз на результаты статистического анализа, исследование включали лишь один глаз недоношенного ребенка с исходно худшей клинической картиной.

Все недоношенные новорожденные, включенные в данное исследование, были разделены на следующие группы. Основную группу 1 составили 144 недоношенных младенцев (144 глаза) с 1-3 стадиями активной РН, контрольную группу 1 – 24 недоношенных младенца (24 глаза) без признаков наличия РН. В данных группах наблюдения проводили изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки по данным УБМ.

Основную группу 2 составили 89 недоношенных новорожденных (89 глаз) с 2-3 стадиями РН, контрольную группу 2 - 98 недоношенных младенцев (98 глаз) с 2-3 стадиями РН. В данных группах наблюдения проводили оценку клинической эффективности определения стадий и типов течения активной РН с применением разработанных диагностических информативных УБМ - предикторов и прогностических моделей.

Возраст недоношенных младенцев на момент обследования варьировал в диапазоне 3-14 недель, что соответствовало 30-38 неделям постконцептуального возраста (ПКВ). По срокам гестации и массе тела при

рождении характеристики младенцев во всех группах наблюдения были сопоставимы.

Так, в основной группе 1 эти показатели составляли, соответственно, 25 - 34 недели и 680 - 2100 грамм, в контрольной группе 1, соответственно, 26 - 35 недель и 720 - 2150 грамм. В основной группе 2 срок гестации при рождении составил 24 - 31 недели, масса тела при рождении – 675 - 1730 грамм, в контрольной группе 2, соответственно, 25 - 31 недели и 710 -1760 грамм.

Распределение преждевременно рожденных младенцев с РН и без РН по степени недоношенности представлено в таблице 1, по срокам гестации – в таблице 2.

Таблица 1 – Распределение преждевременно рожденных младенцев по степени недоношенности

Степень недоношенности	Общее число новорожденных (n=355)			
	Основная группа 1 с РН (n=144)	Контрольная группа 1 без РН (n=24)	Основная группа 2 с РН (n=89)	Контрольная группа 2 с РН (n=98)
1 степень (масса тела при рождении > 2000гр.)	3 (2,1%)	6 (25%)	2 (2,2%)	4 (4,1%)
2 степень (масса тела при рождении 1501-2000гр.)	42 (29,2%)	11 (45,8%)	31 (34,8%)	41 (41,9%)
3 степень (масса тела при рождении 1001-1500гр.)	86 (59,7%)	5 (20,8%)	47 (52,8%)	46 (46,9%)
4 степень (масса тела при рождении <1000гр.)	13 (9,0%)	2 (8,4%)	9 (10,2%)	7 (7,1%)

Как следует из данных таблицы 1, в основной группе 1 преждевременно рожденных младенцев с РН недоношенность 1 степени (масса тела при рождении более 2000 гр.) отмечена у 3 младенцев (2,1 %), 2 степени (масса тела 1501-2000 гр.) – у 42 новорожденных (29,2%), 3 степени (масса тела 1001-1500 гр.) – у 86 младенцев (59,7%), 4 степени (масса тела менее 1000 гр.) – у 13 новорожденных (9,0%). В контрольной группе 1 (младенцы без РН) распределялись следующим образом: 1 степень недоношенности выявлена у 6 новорожденных (25%), 2 степень – у 11 младенцев (45,8%), 3 степень – у 5

младенцев (20,8%) и 4 степень – у 2 младенцев (8,4%). В основной группе 2 преждевременно рожденных младенцев с РН недоношенность 1 степени (масса тела при рождении более 2000 гр.) отмечена у 2 младенцев (2,2 %), 2 степени (масса тела 1501-2000 гр.) – у 31 новорожденных (34,8%), 3 степени (масса тела 1001-1500 гр.) – у 47 младенцев (52,8%), 4 степени (масса тела менее 1000 гр.) – у 9 новорожденных (10,2%). В контрольной группе 2 младенцы с РН распределялись следующим образом: 1 степень недоношенности выявлена у 4 новорожденных (4,1%), 2 степень – у 41 младенца (41,9%), 3 степень – у 46 младенцев (46,9%) и 4 степень – у 7 младенцев (7,1%).

Таблица 2 – Распределение недоношенных младенцев по срокам гестации

Сроки гестации (недели)	Общее число новорожденных (n=355)			
	Основная группа 1 с РН (n=144)	Контрольная группа 1 без РН (n=24)	Основная группа 2 с РН (n=89)	Контрольная группа 2 с РН (n=98)
24-28 недель	19 (13,2%)	3 (12,5%)	12 (13,5%)	14 (13,3%)
29-31 недель	48 (33,3%)	8 (33,3%)	31 (34,8%)	35 (35,7%)
32-35 недель	77 (53,5%)	13 (54,2%)	46 (51,7%)	49 (51%)

Согласно данным таблицы 2, в основной группе 1 недоношенных младенцев с РН сроки гестации 25-28 недель отмечены у 19 новорожденных (13,2%), 29-31 неделя – у 48 младенцев (33,3%), 32-34 недели – у 77 младенцев (53,5%); в контрольной группе 1 (недоношенные новорожденные без РН) по тем же срокам гестации зарегистрировано, соответственно, 3 младенца (12,5%), 8 младенцев (33,3%) и 13 младенцев (54,2%); в основной группе 2 недоношенных младенцев с РН сроки гестации 25-28 недель отмечены у 12 новорожденных (13,5%), 29-31 неделя – у 31 младенцев (34,8%), 32-34 недели – у 46 младенцев (51,7%); в контрольной группе 2 недоношенных новорожденных с РН по тем же срокам гестации зарегистрировано, соответственно, 14 младенцев (13,3%), 35 младенцев (35,7%) и 49 младенцев (51%).

Следует уточнить, что у 285 матерей (80,4 %) до преждевременного рождения младенцев с РН была выявлена различная патология беременности: анемия, инфекционные заболевания, гестоз, угроза прерывания беременности, отслойка плаценты. При этом 122 младенца (34,5%) родились посредством кесарева сечения, 233 младенца (65,6%) – самостоятельно через естественные родовые пути.

Практически во всех случаях у недоношенных новорожденных с РН отмечали общую сопутствующую патологию с высокой частотой тяжёлых соматических и неврологических отклонений. Так, в 175 случаях (49,3%) была диагностирована асфиксия, в 205 случаях (57,7%) - внутрижелудочковые кровоизлияния, у 325 младенцев (91,5%) - гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, у 103 новорожденных (29%) - перивентрикулярная лейкомаляция, в 150 случаях (42,3%) - патология бронхо-легочной системы, в 46 случаях (13%) - пороки развития сердечно-сосудистой системы, в 196 случаях (55,2%) - внутриутробная инфекция. При этом 59 младенцев (16,6%) находились на искусственной вентиляции легких от 3 до 25 суток.

Офтальмологическое обследование недоношенных новорожденных из Калужской области включало 2 этапа. Первый этап проводили в скрининговом режиме в отделении выхаживания недоношенных ГБУЗ Калужской области «Детская городская больница». Сроки первичного осмотра зависели от соматического состояния новорожденных. Для выявления РН использовали непрямую бинокулярную офтальмоскопию и цифровую ретиноскопию с цифровой морфометрией сетчатки и ретинальных сосудов. После выписки из отделения выхаживания недоношенных, новорожденным проводили второй этап комплексного диагностического обследования непосредственно в Калужском филиале «МНТК «Микрохирургия глаза» (прямая и непрямая бинокулярная офтальмоскопия, биомикроскопия, цифровая ретиноскопия с цифровой морфометрией сетчатки). Каждого ребенка осматривали 2-7 раз (в среднем $3,8 \pm 0,9$). Частота осмотров зависела от выявленных признаков РН и соматического состояния недоношенного ребенка.

Что касается недоношенных новорожденных из других регионов РФ, то они, как правило, поступали за медицинской помощью в Калужский филиал с уже поставленным диагнозом активной РН в различных стадиях заболевания. Частота их осмотров, включавших непрямую бинокулярную офтальмоскопию и цифровую ретиноскопию с цифровой морфометрией сетчатки и ретинальных сосудов, также зависела от стадии РН.

Всем новорожденным с РН, включенным в данное исследование, в соответствии с клинико-морфометрической классификацией РН [56, 62], выявляли деление каждой стадии активного периода РН на благоприятный и неблагоприятный типы течения заболевания.

2.2. Методы офтальмологического исследования

Все этапы диагностического обследования новорожденных выполняли с одновременным мониторингом функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем ребенка под контролем детского анестезиолога-реаниматолога с использованием ингаляционно-масочного наркоза (смесь севофлурана, закиси азота и кислорода). Предварительно от родителей или законных представителей ребенка получали письменное информированное добровольное согласие на проведение диагностики. Все контактные исследования проводили после предварительной инстилляцией анестетика проксиметакаина гидрохлорида 0,5% в конъюнктивальную полость для избежания нежелательных окулокардиальных и окуло-пульмональных рефлексов.

2.2.1. Стандартные методы офтальмологического исследования

Стандартные методы офтальмологического исследования включали биомикроскопию, аппланационную тонометрию, ультразвуковую биометрию, непрямую обратную бинокулярную офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию, цифровую морфометрию и ультразвуковое

офтальмосканирование.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза проводили с использованием щелевой лампы фирмы «Reichert» (Германия). Оценивали состояние конъюнктивы, склеры, роговицы, глубины передней камеры. Особое внимание уделяли состоянию радужной оболочки глаза (оценивали степень ее дистрофических изменений, состояние сосудов, наличие зрачковой мембраны и ригидность зрачка), а также хрусталика (оценивали его размеры и степень прозрачности, наличие сосудистой сумки хрусталика).

Аппланационную тонометрию выполняли при помощи тонометра Маклакова грузом 10 грамм по стандартной методике.

Ультразвуковую биометрию выполняли на приборе AL – 3000 (Tomey, Япония). Оценивали показатели переднезадней оси глаза (ПЗО).

Непрямую обратную бинокулярную офтальмоскопию осуществляли с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа «Omega – 500» («Heine», Германия) с использованием линзы +20,0Д в условиях медикаментозного мидриаза после двукратных инстилляций препарата «Мидриацил» (тропикамид 0,5%) в течение получаса.

Цифровую ретиноскопию выполняли с использованием цифровой ретинальной педиатрической системы «RetCam-3» («Massie Research Laboratories Inc.», США). Видеосистема «RetCam-3» оснащена зондом для получения фундус-изображений и сменными линзами-насадками с различным углом обзора (130, 120, 80 и 30 градусов). Каждая из линз в комплектации прибора предназначена для различных целей. Линзы насадки с углом обзора 120 и 130 градусов позволяют выполнять обзорные снимки глазного дна для оценки состояния периферических отделов сетчатки, обеспечивая достаточную визуализацию ее периферических отделов до зубчатой линии с оценкой распространенности аваскулярных зон. Линза с углом обзора 130 градусов обеспечивает большую площадь контакта с роговицей недоношенных младенцев и используется для исследования глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. Для более детальной визуализации

сосудистых изменений сетчатки при РН применяли насадку с углом обзора 80 градусов. Линзу-насадку с углом обзора 30 градусов использовали при необходимости оценки состояния центральных отделов сетчатки.

Методика исследования является контактной. Исследование проводили в положении ребенка «лежа на спине», при этом врач находился у изголовья ребенка, удерживая зонд для проведения исследования. Для удобства проведения исследования на глаз младенца устанавливали педиатрический блефаростат. В качестве контактной среды на глазную поверхность наносили глазной гель «Видисик» (карбомер 0,2%). Затем, избегая избыточного давления, осуществляли контакт линзы-насадки с поверхностью роговицы с последующей фиксацией цветных изображений и их дальнейшим выводением на экран монитора в реальном масштабе времени и сохранением наиболее качественных (наиболее четких и равномерно освещенных) изображений на электронном носителе.

Фотофиксацию проводили с регистрацией 7 полей окружностей глазного дна и выполняли по следующему протоколу: 1) центральное, захватывающее макулярную область и диск зрительного нерва (ДЗН) с сосудистыми аркадами; 2) назальное; 3) верхне-назальное; 4) нижне-назальное; 5) темпоральное; 6) верхне-темпоральное; 7) нижне-темпоральное. Для получения фундус-изображений периферических отделов сетчатки, глазное яблоко младенца фиксировали в необходимом положении при помощи склерального пинцета.

Цифровую морфометрию осуществляли при помощи специальной компьютерной программы «ROP-MORPHOMETRY» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2009613950 от 24.07.2009). Исследование диаметра магистральных ретинальных сосудов (вен и артерий) проводили в пределах круга, диаметром 600 мкм с ДЗН. Оценку диаметра сосудов выполняли путем расчета длины отрезка, проходящего через центр сосуда и соединяющего крайние точки на его границе. Коэффициент извитости (КИ) ретинальных артерий оценивали с помощью построения кривой, описывающей измеряемый сегмент сосуда, состоящей из отдельных

радиус-векторов. Расчет отношения суммарной длины всех векторов производился автоматически. С учетом наличия незначительных различий диаметров магистральных сосудов во всех четырех сегментах в данной работе измерение проводили по верхне-височной сосудистой аркаде. Площадь аваскулярной сетчатки вычислялась автоматически после обозначения оператором контура на границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки.

Ультразвуковое офтальмосканирование в В-режиме осуществляли с использованием ультразвуковой диагностической установки «UD – 8000» (Tomey, Япония). Сканирование выполняли по стандартной методике с использованием рабочей частоты ультразвукового датчика 15 МГц с сектором сканирования 42 мм (52°) при скорости ультразвука 1550 м/с в реальном масштабе времени. Исследование проводили для оценки состояния оболочек (наличие и степень выраженности отслойки сетчатки с определением ее высоты и локализации) и стекловидного тела (акустическая плотность помутнений и их распределение в полости стекловидного тела). Скорость сканирования составляла 22 кадра в секунду.

2.2.2. Ультразвуковая биомикроскопия

С учетом того, что для достоверной оценки анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза требовалось наличие узкого зрачка, ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) проводили на следующие сутки после стандартного диагностического исследования. УБМ выполняли на приборе «EYE CUBED» фирмы «Ellex» (Австралия) (Рисунок 1). Для проведения исследования применяли высокочастотный датчик 40 МГц с аксиальным разрешением до 25 мкм, боковым разрешением до 53 мкм, фокусным расстоянием до 14,5 мм и проникающей способностью до 12,5 мм. Скорость получения изображений достигала 12,5 кадров в секунду.

Используемый в данной работе ультразвуковой биомикроскоп относится

к типу серошкальных В - сканеров. Специальная шкала с большим диапазоном «серых» оттенков дает возможность количественно оценить амплитуду эхо-сигналов, отраженных от различных структур глазного яблока. Величина каждого ультразвукового сигнала предварительно измеряется при помощи цифрового преобразователя. Полученные при этом эхо-сигналы трансформируются в различной степени яркости оттенка «серой шкалы». В результате на экране монитора генерируется высокоинформативное изображение согласно акустической плотности соответствующей биологической структуры.



Рисунок 1 – Диагностическая ультразвуковая система «EYE CUBED»

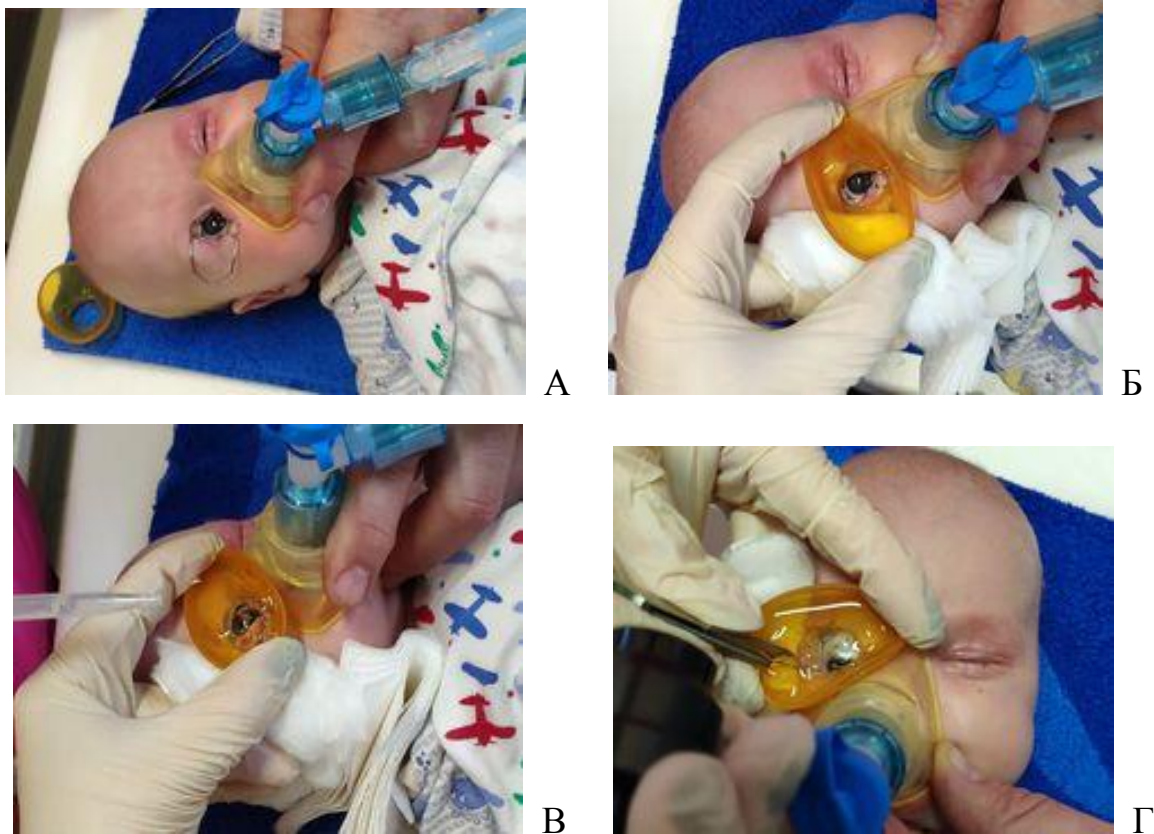
Исследование проводили в положении ребенка «лежа на спине». Врач, выполнявший исследование, располагался слева от ребенка, удерживая ультразвуковой зонд в правой руке. Исследование осуществляли поэтапно. Поскольку глаз недоношенного ребенка имеет такие особенности, как ультрамалый размер и крайне узкую глазную щель, первым этапом для

удобства проведения УБМ на глаз ребенка устанавливали педиатрический блефаростат. Вторым этапом на поверхность глаза помещали глазную воронку, которая имела стандартный диаметр основания и верхушки. Следует отметить, что попытки использования для проведения УБМ педиатрических воронок с уменьшенным размером основания и верхушки за счет сокращения размеров зоны сканирования и отсутствия возможности ротации глаза в ходе исследования не позволяли получить изображения периферических отделов сетчатки с последующей их детальной оценкой. Далее глазную воронку заполняли контактной средой, посредством которой осуществляется передача ультразвуковых сигналов к структурам глаза. В качестве иммерсионной среды использовали глазной гель «Видисик» (карбомер 0,2%), либо комбинацию гелевой среды и раствора натрия хлорида 0,9% в соотношении 3:1. Затем в контактную среду помещали головку ультразвукового излучателя с его последующим медленным перемещением по необходимой траектории, относительно исследуемых структур до получения на экране ультразвукового изображения с их максимально четкой визуализацией.

Для оценки состояния периферических отделов сетчатки ассистент, находившийся у изголовья ребенка, осуществлял отведение исследуемого глаза новорожденного в крайние положения при помощи склерального пинцета. Анестезиолог и медсестра-анестезистка располагались справа от ребенка, что обеспечивало беспрепятственный доступ к младенцу в ходе исследования, как врачу, так и ассистенту. Длительность исследования не превышала 7 минут. Исследование заканчивали снятием с поверхности глаза воронки, промыванием конъюнктивальной полости препаратом «Окомистин» (бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрата) и закладыванием за нижнее веко препарата «Корнерегель» (декспантенол 5%). Этапы проведения исследования представлены на рисунке 2 (А, Б, В, Г).

Сканирование осуществляли по следующей схеме. Сначала выполняли панорамное (аксиальное) сканирование при прямом положении глазного яблока горизонтально, вертикально и по часовым меридианам. Затем осуществляли

поперечное сканирование структур переднего отрезка, ориентируя датчик параллельно лимбальной области. Далее проводили радиальное сканирование, отводя глазное яблоко при помощи склерального пинцета в крайние положения. Сканирование осуществляли по часовым меридианам, при этом датчик устанавливали перпендикулярно исследуемым структурам переднего отрезка глаза для получения наиболее качественного изображения.



А - установка педиатрического блефаростата; Б - помещение на поверхность глаза глазной воронки; В - заполнение глазной воронки контактной средой; Г - отведение исследуемого глаза новорожденного в крайние положения при помощи склерального пинцета для оценки состояния периферических отделов

Рисунок 2 – Этапы проведения УБМ

Морфометрические измерения структур переднего отрезка глаза проводили при помощи прикладных приспособлений (электронного циркуля) на экране монитора. Полученные данные считали точными и достоверными, если измерения проводили перпендикулярно к лучу или по оси с ним. Для вычисления большинства параметров, а также для оценки соотношений

структур переднего отрезка глаза использовали склеральную шпору, определявшуюся как зона более высокой эхогенности на линии, разделяющей цилиарное тело и склеру в месте их контакта с передней камерой.

Для оценки анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза у недоношенных младенцев при помощи УБМ рассчитывали линейные и угловые параметры. Учитывая, что патологические изменения при классическом течении РН начинаются в темпоральных сегментах, исследование линейных и угловых параметров выполняли в меридианах 3 часа для правого глаза и 9 часов для левого.

Плотность исследуемых структур переднего отрезка глаза оценивали относительно плотности склеры, которую условно принимали за 100%, поскольку она является наиболее плотной структурой из всех исследуемых и обладает наиболее высокой акустической плотностью.

С помощью УБМ при активной РН исследовали следующие линейные параметры:

1. Глубина передней камеры (мм). Измеряли путем проведения линии от задней поверхности роговицы к передней капсуле хрусталика в оптической зоне под углом 90 градусов (Рисунок 3)

2. Толщина хрусталика (мм). Измеряли путем проведения линии от передней до задней капсулы в оптической области под углом 90 градусов (Рисунок 3).

3. Дистанция «трабекула-радужка» (мм). Рассчитывали по перпендикуляру от эндотелия роговицы до передней поверхности радужки на расстоянии 250 и 500 мкм от склеральной шпору (Рисунок 4).

4. Дистанция «трабекула-цилиарные отростки» (мм). Измеряли посредством проведения перпендикулярной линии, проходящей через радужку в 500 мкм от склеральной шпору от эндотелия роговицы до переднего цилиарного отростка (Рисунок 5).

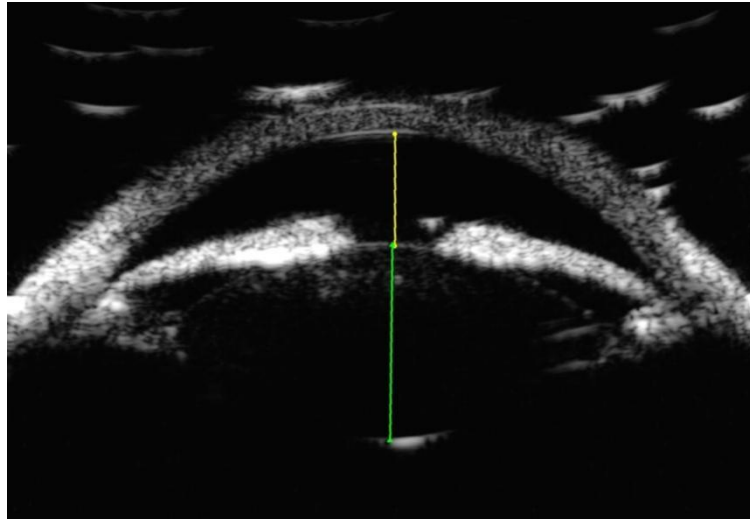


Рисунок 3 – Измерение глубины передней камеры (желтая метка) и толщины хрусталика (зеленая метка)



Рисунок 4 – Измерение дистанции «трабекула-радужка» на расстоянии 250 мкм (желтая метка) и 500 мкм (красная метка) от склеральной шпоры.

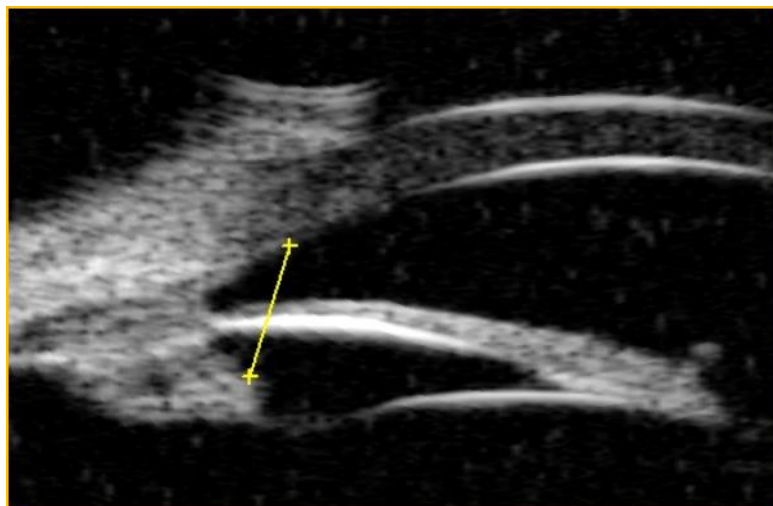


Рисунок 5 – Измерение дистанции «трабекула-цилиарные отростки»

5. Толщина радужки в прикорневой зоне (мм). Рассчитывали путем проведения перпендикуляра от ее передней до задней поверхности на расстоянии 250 мкм от склеральной шпоры (Рисунок 6).

6. Толщина радужки в зрачковой зоне (мм). Оценивали по перпендикуляру от передней до задней поверхности на расстоянии 500 мкм от края зрачка (Рисунок 6).

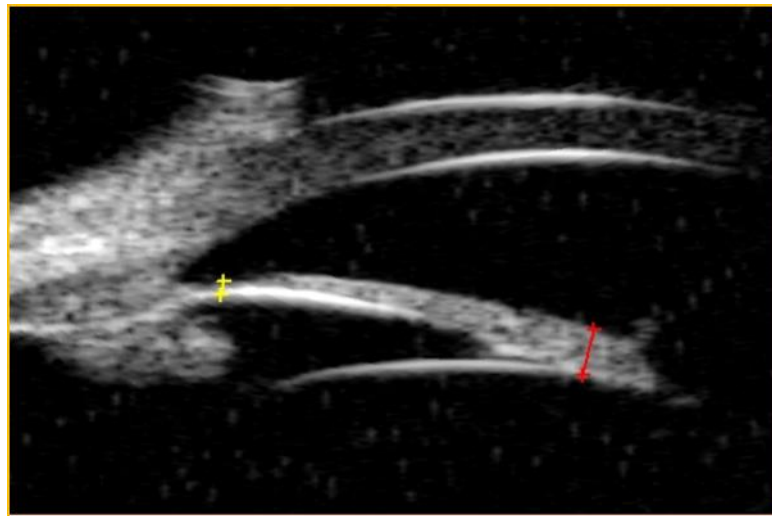


Рисунок 6 – Измерение толщины радужки в прикорневой (желтая метка) и зрачковой зонах (красная метка)

7. Длина волокон цинновой связки (мм). Измеряли по кратчайшему расстоянию от экваториальной части хрусталика до верхушки цилиарных отростков (Рисунок 7).

8. Глубина задней камеры (мм). Оценивали по перпендикуляру от задней поверхности радужки до передней порции волокон цинновой новой связки (рис.7).

9. Толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм). Измеряли по перпендикуляру от основания цилиарного отростка к склере (Рисунок 8).

10. Толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм). Оценивали по перпендикуляру от склеры до передней поверхности цилиарного тела в плоской части (Рисунок 8).

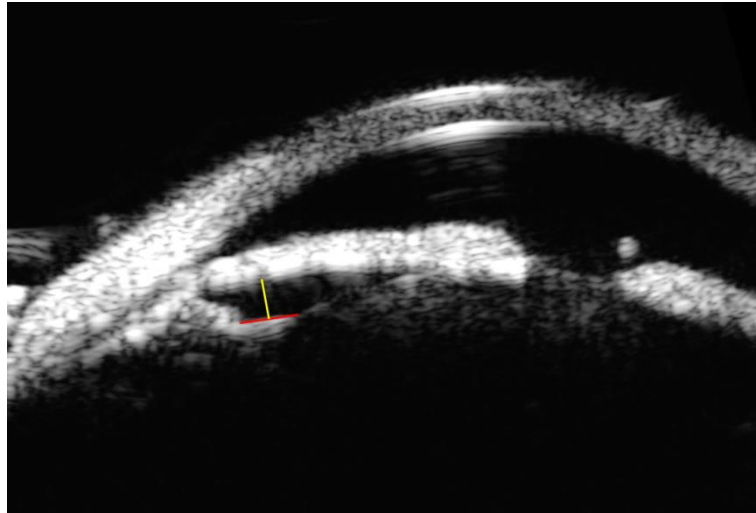


Рисунок 7 – Измерение длины волокон цинновой связки (красная метка) и глубины задней камеры (желтая метка)

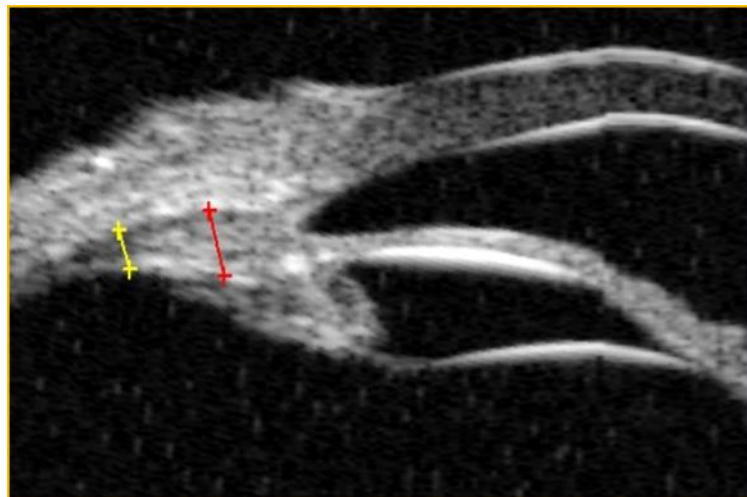


Рисунок 8 – Измерение толщины цилиарного тела в 1 и 2 мм от склеральной шпоры (красная и желтая метки, соответственно)

11. Максимальная толщина цилиарного тела (мм). Измеряли по перпендикуляру от основания цилиарного отростка к склере в проекции наибольшего его утолщения (Рисунок 9).

Кроме того, с помощью УБМ проводили расчет следующих угловых параметров для активных стадий РН:

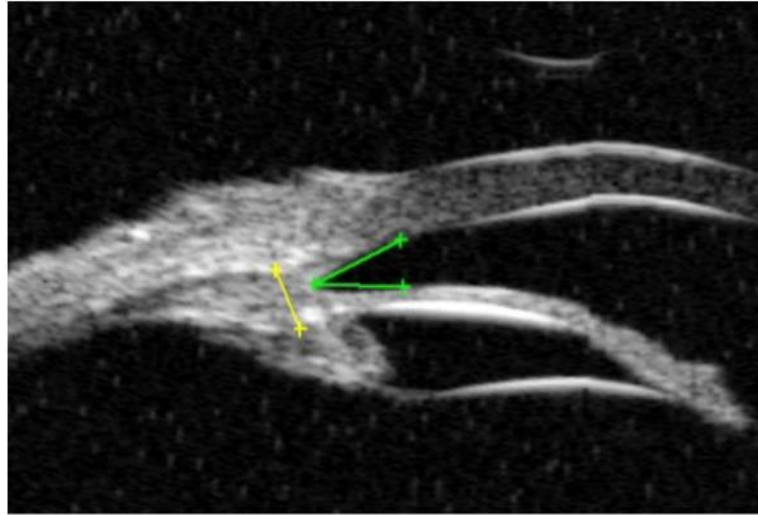


Рисунок 9 – Измерение максимальной толщины цилиарного тела и угла передней камеры

1. Угол передней камеры (в градусах). Определяли по пересечению линии, проходящей по передней поверхности радужки и линии, проходящей по касательной к эндотелию роговицы в проекции зоны трабекулы (Рисунок 9).

2. Угол «склера-радужка» (в градусах). Определяли по пересечению линии, проходящей по касательной к склере, и линии, проходящей по оси стромы радужки (Рисунок 10).

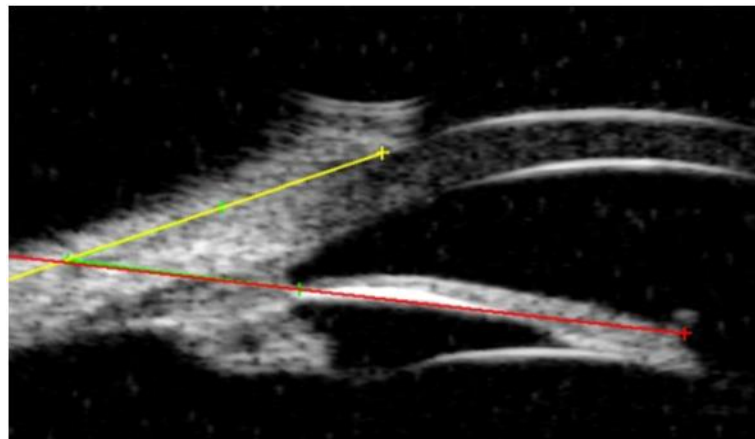


Рисунок 10 – Измерение угла «склера-радужка»

3. Угол «склера – цилиарные отростки» (в градусах). Определяли по пересечению линии, проходящей по касательной к склере и по линии, проходящей по оси переднего цилиарного отростка (Рисунок 11).

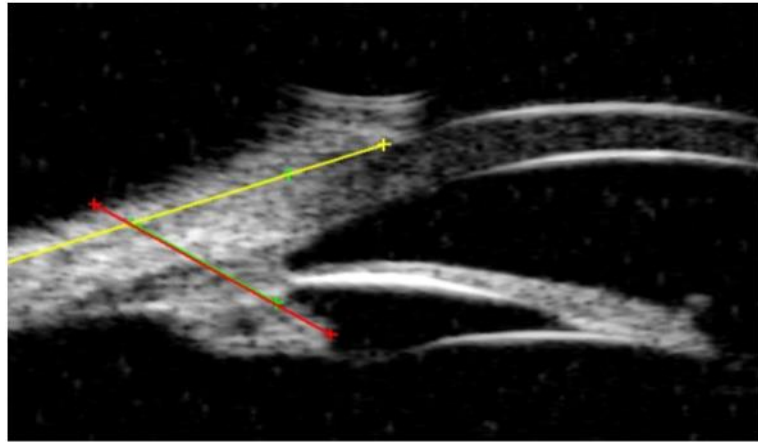


Рисунок 11 – Измерение угла «склера-цилиарные отростки»

4. Иридоцилиарный угол (в градусах). Определяли по пересечению линии, проходящей по касательной к пигментному листку радужки и линии, проходящей по оси переднего цилиарного отростка (Рисунок 12)

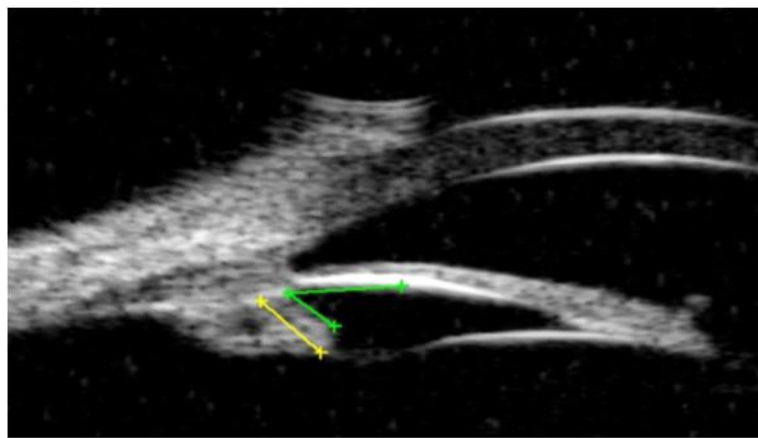


Рисунок 12 – Измерение иридоцилиарного угла

Помимо морфометрии вышеуказанных линейных и угловых параметров, с помощью УБМ оценивали состояние периферических отделов сетчатки и витреоретинального интерфейса. Для исследования периферии сетчатки и детализации витреоретинальных взаимоотношений отбирали наиболее качественные снимки. На 1 стадии РН измеряли толщину хориоретинального комплекса на периферии темпоральных сегментов (меридиан 3 часа для правого глаза и меридиан 9 часов для левого глаза) путем проведения

перпендикуляра от поверхности сетчатки к склере. При 2 и 3 стадиях РН по полученным изображениям оценивали протяженность визуализируемого ДВ и вала ЭРП по часовым меридианам (ЧМ) с фиксацией количества ЧМ, в которых они определялись. Помимо этого, проводили измерения высоты ДВ и вала ЭРП в их максимальной выступающей части по перпендикуляру, опущенному от вершины к основанию (в миллиметрах). Кроме того, изучали состояние витреоретинального интерфейса на периферии, оценивали степень вовлечения в патологический процесс структур стекловидного тела, в частности задней гиалоидной мембраны (ЗГМ), определяли плотность помутнений в стекловидном теле и протяженность их фиксации по отношению к структурам переднего сегмента глаза. Для оценки изменений витреоретинального интерфейса использовали описательные характеристики. Акустическую плотность (АП) выявленных помутнений стекловидного тела измеряли в децибелах (дБ) относительно плотности склеры следующим образом. С учетом того, что в используемом приборе УБМ параметры мощности ультразвука колеблются в пределах 90 - 27 дБ, а склера, являясь наиболее плотной структурой, имеет максимальную плотность, и ее сигнал у недоношенных младенцев гасится при уменьшении мощности до минимальных показателей (27 дБ), полученное значение вычитали из параметра максимальной мощности ультразвука и получали истинное значение акустической плотности склеры, составлявшее 63 дБ. По такому же принципу высчитывали акустическую плотность неоваскулярных комплексов в проекции вала ЭРП, для чего на полученных изображениях уменьшали мощность ультразвука до показателей, при которых на экране гасится изображение очага неоваскуляризации. Затем полученные данные вычитали из максимального параметра мощности ультразвука в используемом приборе УБМ (90 дБ) и получали истинную акустическую плотность помутнений.

Измерения количественных линейных и угловых параметров выполнялись одним исследователем. Во избежание получения ошибочных данных все количественные параметры измерялись троекратно, затем

вычислялся средний показатель, который далее использовался для статистического анализа.

2.3. Статистический анализ

Для создания базы первичных данных и построения графиков использовали редактор электронных таблиц Microsoft Excel for Windows. Полученные данные были статистически проанализированы с помощью пакета прикладных программ STATISTICA версия 13.3 («Tibco Software Inc.», США). Для оценки нормальности распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, а также асимметрию и эксцесс [145]. С учетом отсутствия нормального распределения признаков в выборках с использованием критерия Колмагорова-Смирнова, для характеристики статистических рядов распределения использовали средние значения (M) и среднюю ошибку среднего (m), а также медиану (Me), нижний и верхний квартили [Me ($Q25\%$; $Q75\%$)]. Статистически значимые различия определяли с использованием критерия непараметрической статистики для независимых выборок (критерий Манна-Уитни (U)). Условием определения статистически значимых различий считали значение $p < 0,05$. Для анализа корреляционных зависимостей непараметрических количественных параметров использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). 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 [116].

При построении математической прогностической модели определялись числовые показатели параметров УБМ, построена корреляционная матрица. На основе полученных результатов построена регрессионная линейная модель, коэффициенты были определены посредством пошагового анализа (Forward stepwise).

Для оценки качества диагностической значимости количественных

признаков УБМ при определении стадии и типа течения РН, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли 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). В исследовании применяли общеизвестную экспертную шкалу 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 ($0,6 > AUC \geq 0,5$) [195]. Также определялось оптимальное разделяющее значение, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности, специфичности и точности.

С учетом билатерального характера течения патологического процесса и для снижения влияния парных глаз на результаты статистического анализа в обработку включали лишь один глаз новорожденного с исходно худшей клинической картиной.

Критериями включения в данное исследование являлось наличие у недоношенных младенцев признаков классического течения 1-3 стадии активной РН. К критериям исключения были отнесены наличие у недоношенных младенцев атипичного течения активной РН (РН 1 зоны, ЗАРН) и сопутствующей офтальмопатологии, а также ранее проведенное лечение.

Измерения всех линейных и угловых параметров осуществлялись одним исследователем, выполнялись троекратно, в статистический анализ включали средние значения полученных результатов.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКИХ СООТНОШЕНИЙ СТРУКТУР ПЕРЕДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОТДЕЛОВ СЕТЧАТКИ ПРИ 1-3 СТАДИЯХ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БИОМИКРОСКОПИИ

В настоящей главе представлены результаты клинических исследований, направленных на анализ клинико-функционального состояния 168 недоношенных новорожденных (168 глаз) для выделения среди них младенцев без РН (контрольная группа), а также разделения новорожденных с РН по стадиям и типам течения заболевания (основная группа).

Для исключения или постановки диагноза ретинопатии недоношенных с выделением различных стадий и типов течения заболевания всем младенцам (n=168) проводили непрямую обратную бинокулярную офтальмоскопию и цифровую ретиноскопию с цифровой морфометрией сосудов сетчатки. Интерпретацию полученных данных осуществляли согласно клинико-морфометрической классификации РН [56, 62], предусматривающей деление каждой стадии активного периода заболевания на благоприятный и неблагоприятный типы течения. Стандартное офтальмологическое обследование включало биомикроскопию переднего отрезка глаза, тонометрию, ультразвуковую биометрию и ультразвуковое В-офтальмосканирование.

На последующих этапах на основании данных УБМ проводили последовательное изучение при 1, 2 и 3 стадиях активной РН при различных типах течения заболевания особенностей анатомотопографических соотношений в переднем сегменте глаза и периферических отделах сетчатки.

3.1. Клиническая характеристика и особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев без признаков РН по данным УБМ (n=24)

В данном разделе проведен последовательный анализ клинико-функционального состояния недоношенных новорожденных без РН, включающий:

- клиническую характеристику недоношенных новорожденных без РН по данным не прямой обратной бинокулярной офтальмоскопии, цифровой ретиноскопии с цифровой морфометрией сосудов сетчатки и стандартного офтальмологического обследования;

- изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев без признаков РН по данным УБМ.

3.1.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных без признаков РН

Отсутствие признаков РН (контрольная группа) выявлено у 24 недоношенных новорожденных с гестационным сроком 26-35 недель.

По данным не прямой обратной офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии фон глазного дна был бледно-розовым, ДЗН серого цвета, с четкими границами и пигментной каймой различной степени выраженности (Рисунок 13). Макулярные рефлексy не определяли. На периферии глазного дна (в передней части 2 зоны и в 3 зоне) обнаруживали участки аваскулярной сетчатки серого цвета, что указывало на неполную васкуляризацию сетчатки. Регистрировали следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий $64,25 \pm 2,50$ мкм, диаметр вен $92,25 \pm 3,25$ мкм, КИ артерий $1,06 \pm 0,02$.



Рисунок 13 – Фото глазного дна недоношенного младенца без признаков РН

По данным биомикроскопии, у всех младенцев данной группы оптические среды были прозрачны, передняя камера средней глубины, радужная оболочка не имела патологических изменений, зрачок был правильной округлой формы диаметром до 2 мм, хорошо расширился с помощью мидриатиков. Диаметр зрачка в состоянии медикаментозного мидриаза достигал 6 мм.

Показатели ПЗО были в пределах 15,84 – 17,1 мм (в среднем, $16,18 \pm 0,064$ мм, Me 16,13 [15,95; 16,24]). Внутриглазное давление (ВГД) во всех случаях было в норме, варьируя в диапазоне 16 - 18 мм рт. ст. По данным ультразвукового офтальмосканирования патологии не обнаружено.

3.1.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у преждевременно рожденных младенцев без признаков РН по данным УБМ

Отсутствие данных об особенностях соотношений структур переднего сегмента глаза по данным УБМ у недоношенных младенцев без признаков РН объясняет необходимость в проведении соответствующих исследований с целью их дальнейшего использования в настоящей работе в качестве контрольных значений.

В группу недоношенных новорожденных без признаков РН были включены 24 младенца. Критериями их включения в эту группу были рождение

младенцев раньше срока, а также отсутствие по данным непрямой обратной бинокулярной офтальмоскопии и цифровой ретиноскопии с цифровой морфометрией сосудов сетчатки и стандартного офтальмологического обследования признаков РН и другой офтальмопатологии.

При проведении УБМ у недоношенных новорожденных без признаков РН глубина передней камеры, в среднем, составила $2,63 \pm 0,014$ мм, Ме 2,62 [2,59; 2,64], толщина хрусталика достигала $3,56 \pm 0,010$ мм, Ме 3,56 [3,54; 3,60]. УПК во всех случаях был открыт и оставался широким со средним показателем $37,65 \pm 0,546^\circ$, Ме 37,52 [36,24; 39,21]. Радужка имела преимущественно прямой профиль. Толщина радужки в прикорневой зоне составляла $0,22 \pm 0,004$ мм, Ме 0,22 [0,20; 0,23], в зрачковой - $0,43 \pm 0,007$ мм, Ме 0,42 [0,40; 0,45]. Параметры дистанций «трабекула-радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры составляли, соответственно, $0,33 \pm 0,005$ мм, Ме 0,33 [0,31; 0,35] и $0,43 \pm 0,005$ мм, Ме 0,43 [0,41; 0,44]. Показатели угла «склера-радужка» достигали среднего значения $31,17 \pm 0,522^\circ$, Ме 30,70 [29,36; 32,49]. Задняя камера была равномерной, средний показатель составил $0,51 \pm 0,007$ мм, Ме 0,52 [0,48; 0,53]. Волокна цинновой связки четко определяли на всем протяжении, отмечали равномерность их длины со средними значениями $0,62 \pm 0,010$ мм, Ме 0,63 [0,57; 0,65]. Дистанция «трабекула-цилиарные отростки» составляла $0,93 \pm 0,010$ мм, Ме 0,92 [0,90; 0,95]. Угол «склера-цилиарные отростки» был равномерно открыт, средний показатель составил $41,73 \pm 0,862^\circ$, Ме 40,16 [39,24; 43,84]. Ширина иридоцилиарного угла составила $22,89 \pm 0,896^\circ$, Ме 21,49 [19,76; 24,14]. Толщина ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры составила $0,33 \pm 0,003$ мм, Ме 0,33 [0,32; 0,34], на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры - $0,45 \pm 0,006$ мм, Ме 0,45 [0,43; 0,46], максимальная толщина ЦТ достигала $0,58 \pm 0,008$ мм, Ме 0,56 [0,55; 0,60].

Изученные методом УБМ значения анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза для группы недоношенных младенцев без признаков РН, в дальнейшем были использованы в качестве контрольных значений (Таблица 3).

Таблица 3 - Средние и медианные значения параметров УБМ у новорожденных недоношенных без РН по данным УБМ

Исследуемые параметры УБМ	M±m	Me [Q25; Q75]
толщина цилиарного тела максимальная (мм)	0,58±0,008	0,56 [0,55; 0,60]
толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45±0,006	0,45 [0,43; 0,46]
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33±0,003	0,33 [0,32; 0,34]
дистанция трабекула-радужка в 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33±0,005	0,33 [0,31; 0,35]
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,43±0,005	0,43 [0,41; 0,44]
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,93±0,010	0,92 [0,90; 0,95]
толщина радужки в прикорневой зоне (мм)	0,22±0,004	0,22 [0,20; 0,23]
толщина радужки в зрачковой зоне (мм)	0,43±0,007	0,42 [0,40; 0,45]
глубина передней камеры (мм)	2,63±0,014	2,62 [2,59; 2,64]
толщина хрусталика (мм)	3,56±0,010	3,56 [3,54; 3,60]
глубина задней камеры (мм)	0,51±0,007	0,52 [0,48; 0,53]
длина волокон цинновой связки (мм)	0,62±0,010	0,63 [0,57; 0,65]
угол склера-радужка (в градусах)	31,17±0,522	30,70 [29,36; 32,49]
угол склера-цилиарные отростки (в градусах)	41,73±0,862	40,16 [39,24; 43,84]
иридо-цилиарный угол (в градусах)	22,89±0,896	21,49 [19,76; 24,14]
угол передней камеры (в градусах)	37,65±0,546	37,52 [36,24; 39,21]

3.2. Клиническая характеристика и особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев с 1 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=47)

В данном разделе проведен последовательный анализ клинико-функционального состояния недоношенных новорожденных с 1 стадией РН при различных типах течения заболевания, включающий:

- клиническую характеристику недоношенных новорожденных с 1 стадией РН при различных типах течения заболевания (благоприятном и неблагоприятном) по данным непрямой обратной бинокулярной офтальмоскопии, цифровой ретиноскопии с цифровой морфометрией сосудов сетчатки и стандартного офтальмологического обследования;

- изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев с 1 стадией РН при благоприятном типе течения заболевания по данным УБМ;

- изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев с 1 стадией РН при неблагоприятном типе течения заболевания по данным УБМ;

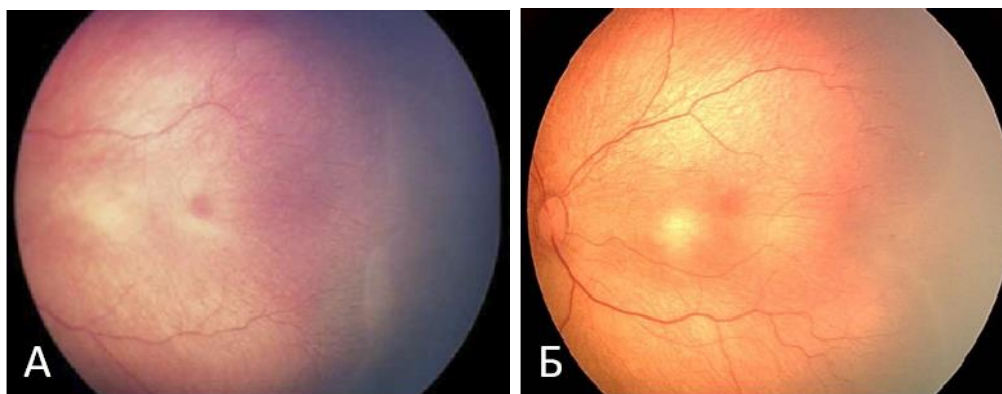
- изучение особенностей периферических отделов сетчатки глаза у недоношенных младенцев с 1 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ.

1.2.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных с 1 стадией активной РН при различных типах течения заболевания

1 стадия активной РН с благоприятным типом течения заболевания выявлена на $4,7 \pm 1,2$ неделе жизни (ПКВ – $35,6 \pm 1,1$ недель) у 23 новорожденных, что составило 16% от общего числа обследованных младенцев с РН (n=144). Во всех случаях отмечали наличие демаркационной линии на границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки во 2 зоне или 3 зоне глазного дна (Рисунок 14А). Демаркационную линию в 30,4% случаев (7 глаз) визуализировали в передней части 2 зоны, в 69,6% случаев (16 глаз) - в 3 зоне глазного дна. Демаркационная линия имела различную протяженность. Так, в большинстве глаз (82,6% - 19 глаз) она занимала не более 1-2 ЧМ, а в 17,4% случаев (4 глаза) – охватывала 2-6 суммарных ЧМ. При благоприятном типе течения 1 стадии активной РН регистрировали следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки – $50,27 \pm 0,95$ мкм, вен – $79,44 \pm 2,33$ мкм, КИ артерий – $1,055 \pm 0,007$, площадь аваскулярной зоны

сетчатки – $279,79 \pm 19,66$ мм².

1 стадия активной РН с неблагоприятным типом течения выявлена, в среднем, на $4,1 \pm 1,2$ неделе жизни (ПКВ – $34,3 \pm 1,1$ недель) у 24 новорожденных, что составило 16,7% от общего числа обследованных младенцев с РН (n=144). Также как и при 1 стадии РН с благоприятным типом течения, во всех глазах с 1 стадией РН с неблагоприятным типом течения заболевания отмечали наличие демаркационной линии на границе васкуляризированной и аваскулярной зон сетчатки во 2 или 3 зонах глазного дна, протяженностью от 4 до 10 ЧМ (Рисунок 14Б). Однако, на границе с демаркационной линией в васкуляризированной части сетчатки фиксировали усиление сосудистого рисунка, а на границе с аваскулярной зоной определяли единичные шунты. При неблагоприятном типе течения 1 стадии активной РН регистрировали следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки – $61,43 \pm 1,48$ мкм, вен – $92,07 \pm 3,18$ мкм, КИ артерий – $1,081 \pm 0,005$, площадь аваскулярной зоны сетчатки – $385,83 \pm 59,12$ мм².



А - благоприятный тип течения заболевания; Б - неблагоприятный тип течения заболевания

Рисунок 14 – Фото глазного дна при 1 стадии активной РН

При 1 стадии РН по данным биомикроскопии независимо от типа течения заболевания оптические среды были прозрачны, передняя камера имела преимущественно среднюю глубину. Во всех случаях зрачок имел правильную округлую форму и диаметр порядка 2 мм, радужка была структурна. У подавляющего большинства новорожденных зрачок хорошо расширялся при

помощи мидриатиков, достигая диаметра 7,0 мм. У 1 младенца (4,3%) с благоприятным типом течения и у 2 новорожденных (8,3%) с неблагоприятным типом течения РН зрачок был умеренно ригидным и в условиях максимального медикаментозного мидриаза его диаметр не превышал 5,5 мм. В 1 случае (4,2%) при неблагоприятном типе течения РН сохранялись признаки активной сосудистой сумки хрусталика.

Показатели ПЗО при благоприятном типе течения 1 стадии РН составили, в среднем, $16,17 \pm 0,080$ мм, Me 16,20 [15,92; 16,34] и $16,15 \pm 0,058$ мм, Me 16,14 [15,95; 16,38] при неблагоприятном. Статистически достоверных различий в показателе ПЗО относительно контрольных данных выявлено не было. ВГД во всех случаях было в пределах нормальных показателей, варьируя в диапазоне 16-18 мм рт. ст. По данным ультразвукового офтальмосканирования на 1 стадии РН независимо от типа течения заболевания стекловидное тело было прозрачным, оболочки прилежали, в периферических отделах сетчатки патологических изменений выявлено не было.

3.2.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев с 1 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=47)

В соответствии с поставленными задачами результаты, представленные в данном разделе, включают:

- изучение по данным УБМ анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза при 1 стадии активной РН при благоприятном типе течения заболевания;
- изучение по данным УБМ анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза при 1 стадии активной РН при неблагоприятном типе течения заболевания;
- изучение по данным УБМ особенностей периферических отделов

сетчатки у недоношенных младенцев с 1 стадией РН в зависимости от типа течения заболевания.

3.2.2.1. Благоприятный тип течения 1 стадии РН (n=23)

Обследовано 23 недоношенных младенцев с 1 стадией РН при благоприятном типе течения заболевания. Глубина передней камеры во всех случаях соответствовала данным, полученным при исследовании недоношенных младенцев без признаков РН, и составила $2,63 \pm 0,019$ мм, Ме 2,62 [2,52; 2,81]. Отмечали тенденцию к увеличению толщины хрусталика, средние показатели которой составили $3,58 \pm 0,016$ мм, Ме 3,60 [3,45; 3,69], в контроле $3,56 \pm 0,010$ мм, Ме 3,56 [3,54; 3,60], при этом достоверных различий с группой контроля не регистрировали.

УПК во всех случаях был открыт и оставался широким, составляя до $36,17 \pm 0,786^\circ$, Ме 36,75 [29,51; 41,54], при этом была отмечена тенденция к его сужению, не имевшая при этом статистически достоверной разницы в сравнении с контролем.

Дистанции «трабекула-радужка» в 250 мкм и 500 мкм от склеральной склеры, отражающие ширину раскрытия УПК, уменьшались несущественно, соответственно, до $0,32 \pm 0,008$ мм, Ме 0,31 [0,28; 0,39] и $0,42 \pm 0,009$ мм, Ме 0,42 [0,36; 0,50] и не имели достоверных отличий от показателей соответствующих параметров, полученных в контрольной группе (соответственно, $0,33 \pm 0,005$ мм, Ме 0,33 [0,31; 0,35] и $0,43 \pm 0,005$ мм, Ме 0,43 [0,41; 0,44]).

Средние значения угла «склера-радужка» также не имели существенных отличий от группы контроля и составили $30,14 \pm 0,855^\circ$, Ме 29,10 [25,54; 38,22], в контроле $31,17 \pm 0,522^\circ$, Ме 30,70 [29,36; 32,49].

Протяженность визуализируемых волокон цинновой связки практически не отличалась от таковой в контрольной группе и составила $0,61 \pm 0,015$ мм, Ме 0,61 [0,48; 0,72], в контроле $0,62 \pm 0,011$ мм, Ме 0,63 [0,57; 0,65].

Глубина задней камеры составила $0,51 \pm 0,011$ мм, Ме 0,52 [0,42; 0,58] и была сопоставима с таковой в группе контроля $0,51 \pm 0,007$ мм, Ме 0,52 [0,48; 0,53]. Однако у младенцев с 1 стадией РН отмечали большой разброс полученных измерений.

Дистанция «трабекула – цилиарные отростки» составляла $0,92 \pm 0,018$ мм, Ме 0,92 [0,81; 1,12], значимых отличий от группы контроля ($0,93 \pm 0,010$ мм, Ме 0,92 [0,90; 0,95]) не было.

Угол «склера – цилиарные отростки» имел тенденцию к сужению со средним показателем $40,54 \pm 1,182^\circ$, Ме 38,99 [35,14; 54,01], при этом также не отмечали достоверных отличий от контрольной группы ($41,73 \pm 0,862^\circ$, Ме 40,16 [39,24; 43,84]).

При благоприятном типе течения 1 стадии РН регистрировали сужение иридоцилиарного угла до $20,96 \pm 1,155^\circ$, Ме 19,60 [16,12; 35,41], имевшее статистически достоверное отличие ($p=0,029$) относительно результатов данного параметра в контрольной группе ($22,89 \pm 0,896^\circ$, Ме 21,49 [19,76; 24,14]), и более выраженные колебания полученных результатов.

Показатели толщины ЦТ во всех зонах исследования были незначительно уменьшены относительно контрольных данных. Так, в максимальной точке они составляли $0,57 \pm 0,013$ мм, Ме 0,57 [0,45; 0,67], в контроле $0,58 \pm 0,008$ мм, Ме 0,56 [0,55; 0,60], на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры $0,44 \pm 0,015$ мм, Ме 0,42 [0,36; 0,56], в контроле $0,45 \pm 0,006$ мм, Ме 0,45 [0,43; 0,46] и на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры $0,31 \pm 0,010$ мм, Ме 0,30 [0,25; 0,39], в контроле $0,33 \pm 0,004$ мм, Ме 0,33 [0,32; 0,34]. Однако статистически достоверных различий эти значения не имели, за исключением параметра толщина ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры.

Профиль радужки во всех случаях был прямым. Средние значения толщины радужки у корня и в области зрачка составляли, соответственно, $0,21 \pm 0,009$ мм, Ме 0,20 [0,17; 0,33] и $0,42 \pm 0,010$ мм, Ме 0,41 [0,36; 0,51] и не имели достоверных отличий от показателей в контрольной группе, соответственно, $0,22 \pm 0,004$ мм, Ме 0,22 [0,20; 0,23] и $0,43 \pm 0,007$ мм, Ме 0,42

[0,40; 0,45].

Сравнительный анализ всех исследуемых линейных и угловых параметров УБМ у младенцев с 1 стадией РН при благоприятном типе течения с таковыми параметрами в контрольной группе (без РН) выявили статистически достоверные различия лишь в толщине ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры, среднее значение которой составило $0,31 \pm 0,010$ мм ($p=0,042$), а медианное значение - 0,30 [0,25;0,39] и показателе иридоцилиарного угла - $22,89 \pm 0,896^\circ$ ($p=0,029$), Me - 19,60 [16,12;35,41]. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ в группе младенцев с 1 стадией РН при благоприятном типе течения с группой контроля без РН

Параметры УБМ	Контрольная группа без РН	1 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
Толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,32; 0,34]	0,30 [0,25;0,39]	0,042
Иридо-цилиарный угол (градусы)	21,49 [19,76; 24,14]	19,60 [16,12;35,41]	0,029

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.2.2.2. Неблагоприятный тип течения 1 стадии РН (n=24)

Обследовано 24 недоношенных младенцев с 1 стадией РН при неблагоприятном типе течения заболевания. В ходе УБМ достоверного уменьшения глубины передней камеры, как в сравнении с благоприятным типом течения заболевания, так и с группой контроля отмечено не было $2,62 \pm 0,015$ мм, Me 2,63 [2,46; 2,74]. Толщина хрусталика составила $3,58 \pm 0,007$ мм (Me 3,58 [3,51; 3,64], что соответствовало результатам, полученным у

недоношенных младенцев без признаков РН.

УПК оставался широким со средними показателями $36,15 \pm 0,924^\circ$, Ме 34,84 [29,14; 47,13], не имея достоверных отличий относительно благоприятного типа течения болезни и группы недоношенных детей без признаков РН.

Дистанции «трабекула – радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры составляли, соответственно, $0,32 \pm 0,012$ и $0,42 \pm 0,014$ мм, с медианными значениями 0,31 [0,23; 0,45] и 0,42 [0,30; 0,56] мм. Средние значения угла «склера - радужка» составили $30,07 \pm 0,817^\circ$, медиана данного показателя - 29,22 [25,06; 42,06]. Все вышеуказанные параметры не отличались от данных контроля и 1 стадии РН с благоприятным типом течения болезни.

Длина волокон цинновой связки имела тенденцию к уменьшению относительно группы контроля и составила $0,60 \pm 0,012$ мм, медианное значение данного параметра - 0,61 [0,48; 0,74] мм.

Глубина задней камеры напротив несколько увеличилась до $0,52 \pm 0,007$ мм, Ме 0,52 [0,44; 0,57], но достоверных различий с группой контроля и группой младенцев с благоприятным типом течения 1 стадии РН не имела.

При этом отмечали достоверное уменьшение дистанции «трабекула – цилиарные отростки» до $0,88 \pm 0,016$ мм, Ме 0,87 [0,75; 1,05] относительно данных контроля ($p=0,000$). Помимо этого, в сравнении с контролем регистрировали достоверное сужение углов «склера – цилиарные отростки» со средним показателем $39,65 \pm 0,959^\circ$ и медианным значением 38,39 [34,67; 55,12] ($p=0,028$), а также иридоцилиарного угла до $20,30 \pm 1,046^\circ$, Ме 19,29 [15,28; 35,28] ($p=0,003$).

Толщина радужки у корня и в проекции зрачка была идентична таковым результатам в группе контроля и в группе с благоприятным типом течения 1 стадии РН, составляя, соответственно, $0,21 \pm 0,005$ мм, Ме 0,21 [0,17; 0,26] и

0,42±0,008 мм, Me 0,42 [0,36; 0,51].

Данные морфометрии ЦТ в проекции его максимальной толщины составили 0,57±0,010 мм, Me 0,57 [0,45; 0,63] и не имели отклонений от данных группы контроля и 1 стадии РН с благоприятным типом течения. Наиболее выраженные изменения на данной стадии заболевания были выявлены в толщине ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры», которая уменьшилась до 0,28±0,007 мм, Me 0,28 [0,24; 0,36] и имела достоверные различия в сравнении с благоприятным типом течения 1 стадии РН (p=0,027) и контрольной группой (p=0,000). Кроме того, в сравнении с группой недоношенных детей без признаков РН было зафиксировано статистически достоверное уменьшение толщины ЦТ на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры при среднем показателе 0,40±0,010 мм (p=0,000) и медианном значении 0,41 [0,32; 0,51].

В результате проведенного сравнительного анализа всех исследованных линейных и угловых параметров УБМ на 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения РН в сравнении с группой контроля было выявлено достоверное уменьшение дистанции «трабекула – цилиарные отростки» до 0,88±0,016 мм, Me - 0,87 [0,75; 1,05] (p=0,000), углов «склера – цилиарные отростки» до 39,65±0,959°, Me – 38,39 [34,67; 55,12] (p=0,028) и иридоцилиарного угла до 20,30±1,046°, Me – 19,29 [15,28; 35,28] (p=0,003), толщины ЦТ на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры до 0,28±0,007 мм, Me – 0,28 мм [0,24; 0,36] (p=0,000) и 0,40±0,010 мм, Me – 0,41 [0,32; 0,51] (p=0,000), соответственно.

В сравнении с благоприятным типом течения 1 стадии РН было отмечено статистически достоверное уменьшение толщины ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры до 0,28±0,007 мм, Me – 0,28 мм [0,24; 0,36] (p=0,027). Данные представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ для 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения заболевания с группой без РН

Параметры УБМ	Контрольная группа без РН	1 стадия РН при неблагоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45 [0,43; 0,46]	0,41 [0,32; 0,51]	0,000
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,32; 0,34]	0,28 [0,24; 0,36]	0,000
дистанция трабекула-радужка в 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,31; 0,35]	0,31 [0,23; 0,45]	0,042
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,92 [0,90; 0,95]	0,87 [0,75; 1,05]	0,000
угол склера-цилиарные отростки (градусы)	40,16 [39,24; 43,84]	38,39 [34,67; 55,12]	0,028
иридо-цилиарный угол (градусы)	21,49 [19,76; 24,14]	19,29 [15,28; 35,28]	0,003

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 6 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ для 1 стадии РН с неблагоприятным и благоприятным типами течения заболевания

Параметры УБМ	1 стадия РН при неблагоприятном типе течения	1 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,28 [0,24; 0,36]	0,30 [0,25; 0,39]	0,027

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.2.2.3. Особенности периферических отделов сетчатки при 1 стадии РН в зависимости от типа течения заболевания по данным УБМ

Исследование периферических отделов сетчатки посредством УБМ выполнено 47 недоношенным младенцам с 1 стадией активной РН в зависимости от типа течения заболевания.

На данной стадии заболевания специфических изменений сетчатки и витреоретинального интерфейса в проекции субсклерального пространства, доступного исследованию, отмечено не было.

Однако проведенная морфометрия толщины хориоретинального комплекса в периферических отделах выявила ее увеличение до $0,113 \pm 0,002$ мм, Me $0,12$ [$0,11$; $0,12$] при благоприятном типе течения 1 стадии РН (Рисунок 15) и до $0,155 \pm 0,002$ мм, Me [$0,15$; $0,16$] при неблагоприятном типе течения 1 стадии РН (Рисунок 16).



Рисунок 15 - Снимок УБМ периферии сетчатки в темпоральном сегменте (3 зона глазного дна) при благоприятном типе течения 1 стадии РН

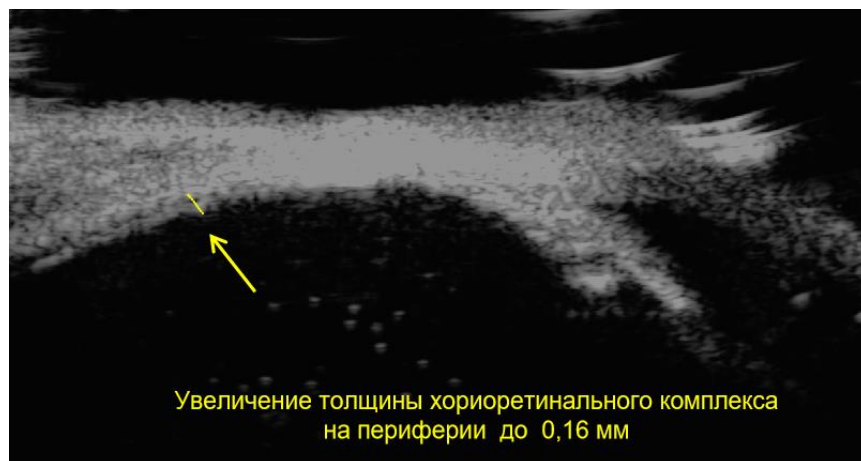


Рисунок 16 - Снимок УБМ периферии сетчатки в темпоральном сегменте (3 зона глазного дна) при неблагоприятном типе течения 1 стадии РН

В то же время в контрольной группе младенцев без РН, в которой патологических изменений не было зафиксировано ни в одном случае, средние значения толщины хориоретинального комплекса оказались ниже и составили

0,098±0,001 мм, Me 0,10 [0,09; 0,10].

При проведении сравнительного анализа по данному показателю с группой контроля отмечены статистически достоверные различия не только с неблагоприятным типом течения 1 стадии РН ($p=0,000$), но и с благоприятным типом течения заболевания ($p=0,000$).

Следует отметить, что выявленные при 1 стадии активной РН изменения вероятно обусловлены наличием отека сетчатки в области локализации демаркационной линии, который более выражен при неблагоприятном типе течения болезни.

Независимо от типа течения 1 стадии РН во всех случаях обнаружено увеличение толщины хориоиретинального комплекса в периферических отделах темпорального сегмента, что соответствовало наибольшей выраженности демаркационной линии по результатам офтальмоскопии и фундус-изображений сетчатки.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что на 1 стадии активной РН с благоприятным типом течения заболевания, т.е. с низким риском его прогрессирования, наиболее чувствительным показателем УБМ явилась толщина ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры, параметры которой достоверно уменьшались относительно таковых данных в контрольной группе ($p=0,042$). При 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения заболевания, т.е. с высоким риском его прогрессирования, отмечали более выраженное снижение толщины ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры, что обусловлено более яркой клинической картиной заболевания. Следует отметить, что на 1 стадии активной РН наряду со снижением толщины ЦТ регистрировали увеличение толщины хориоретинального комплекса в периферических отделах сетчатки, достоверно более выраженное при неблагоприятном типе течения 1 стадии заболевания и обусловленное нарастанием ишемического отека сетчатки на периферии. Возможно, это происходило за счет перераспределения кровотока, приводящее в результате к расширению магистральных сосудов.

3.3. Клиническая характеристика и особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки при 2 стадии активной ретинопатии недоношенных при различных типах течения заболевания по данным ультразвуковой биомикроскопии (n=46)

В данном разделе проведен последовательный анализ клинико-функционального состояния недоношенных новорожденных со 2 стадией РН при различных типах течения заболевания, включающий:

- клиническую характеристику недоношенных новорожденных со 2 стадией РН при различных типах течения заболевания (благоприятном и неблагоприятном) по данным непрямой обратной бинокулярной офтальмоскопии, цифровой ретиноскопии с цифровой морфометрией сосудов сетчатки и стандартного офтальмологического обследования;

- изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев со 2 стадией РН при благоприятном типе течения заболевания по данным УБМ;

- изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев со 2 стадией РН при неблагоприятном типе течения заболевания по данным УБМ;

- изучение особенностей периферических отделов сетчатки глаза у недоношенных младенцев со 2 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ.

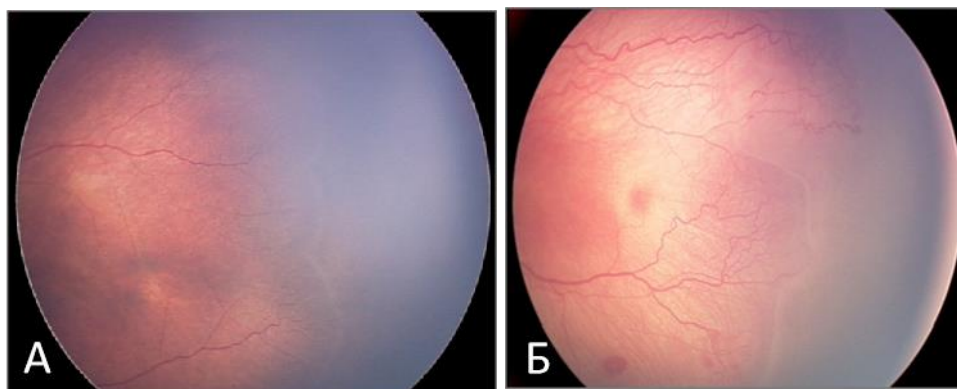
3.3.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных со 2 стадией активной РН при различных типах течения заболевания

2 стадия активной РН с благоприятным типом течения выявлена, в среднем, на $5,4 \pm 0,9$ неделе жизни (ПКВ – $36,5 \pm 1,1$ недель) у 24 новорожденных,

что составило 16,7% от общего числа обследованных младенцев с РН (n=144). Наличие ДВ белого или бледно-желтого оттенка (Рисунок 17А) с локализацией в передней части 2 зоны отмечено в 29,2% случаев (7 глаз), в 3-й зоне глазного дна - в 70,8% случаев (17 глаз). Протяженность ДВ составляла 4-8 ЧМ. За ДВ определяли извитые сосудистые коллатерали. При благоприятном типе течения 2 стадии РН регистрировали следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки – $53,22 \pm 1,89$ мкм, вен – $85,15 \pm 1,93$ мкм, КИ артерий – $1,061 \pm 0,004$, площадь аваскулярной зоны сетчатки – $209,73 \pm 12,08$ мм².

2 стадия активной РН с неблагоприятным типом течения выявлена, в среднем, на $4,6 \pm 0,7$ неделе жизни (ПКВ – $35,4 \pm 1,3$ недель) у 22 новорожденных, что составило 15,3 % от общего числа обследованных младенцев с РН (n=144). Во всех случаях диагностировано наличие широкого ДВ серо-желтого или серо-розового цвета во 2 зоне глазного дна между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой протяженностью от 6 до 12 ЧМ (Рисунок 17Б). За ДВ определяли извитые сосудистые коллатерали, а также единичные или множественные мелкие округлые или овальные очажки фиброзной ткани серого цвета, расположенные преимущественно в височном сегменте. На границе васкуляризированной и аваскулярной зон наблюдали единичные артериовенозные шунты с расширением и извитостью сосудов в их проекции, а также локальные интра- и преретинальные геморрагии. При неблагоприятном типе течения 2 стадии активной РН регистрировали следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки – $68,11 \pm 3,18$ мкм, вен – $111,59 \pm 1,96$ мкм, КИ артерий – $1,170 \pm 0,048$, площадь аваскулярной зоны сетчатки – $370,41 \pm 49,87$ мм².

По данным биомикроскопии при 2 стадии активной РН независимо от типа течения заболевания оптические среды были прозрачны, передняя камера имела преимущественно среднюю глубину. Во всех случаях зрачок имел правильную округлую форму диаметром порядка 2-2,5 мм.



А - благоприятный тип течения 2 стадии РН; Б - неблагоприятный тип течения 2 стадии РН

Рисунок 17 – Фото глазного дна при 2 стадии активной РН

На 2 стадии РН с благоприятным типом течения заболевания ни в одном случае не было выявлено дистрофических изменений радужной оболочки. В то же время в 8,3% случаев (2 глаза) при благоприятном типе течения заболевания и в 13,6% (3 глаза) при неблагоприятном типе течения 2 стадии РН в радужной оболочке определяли расширенные сосуды, что сопровождалось снижением реакции зрачка на мидриатики и достижением в этих условиях максимального медикаментозного мидриаза 5,0 - 5,5 мм. Также на 1 глазу (4,5%) с неблагоприятным типом течения РН были диагностированы признаки сосудистой сумки хрусталика (Рисунок 18).

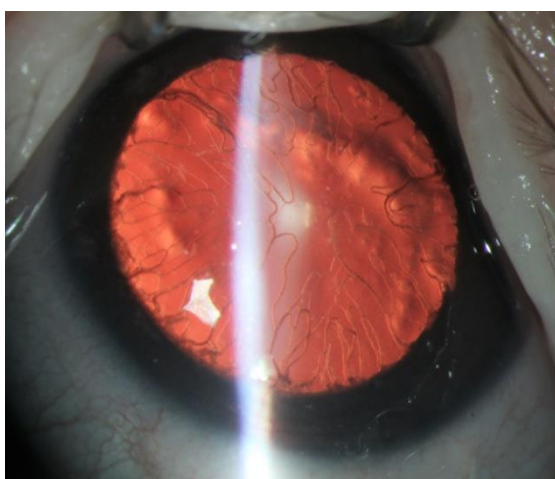


Рисунок 18 – Фото переднего отрезка пациента с неблагоприятным типом течения 2 стадии активной РН

При 2 стадии активной РН с благоприятным и неблагоприятным типами течения показатели ПЗО составили $16,19 \pm 0,067$ мм, Me 16,19 [16,00; 16,35] и $16,17 \pm 0,054$ мм, Me 16,20 [16,10; 16,34], соответственно. Статистически достоверных различий с группой контроля выявлено не было. ВГД во всех случаях было в пределах нормальных показателей, варьируя в диапазоне 16-19 мм рт. ст. По данным ультразвукового офтальмосканирования вне зависимости от типа течения заболевания патологических изменений зафиксировано не было.

3.3.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев со 2 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=46)

В соответствии с поставленными задачами результаты, представленные в данном разделе, включают:

- изучение по данным УБМ анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза при 2 стадии активной РН при благоприятном типе течения заболевания;
- изучение по данным УБМ анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза при 2 стадии активной РН при неблагоприятном типе течения заболевания;
- изучение по данным УБМ особенностей периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев со 2 стадией РН в зависимости от типа течения заболевания.

3.3.2.1. Благоприятный тип течения 2 стадии РН (n=24)

Обследовано 24 недоношенных младенцев со 2 стадией РН при благоприятном течении заболевания. В ходе УБМ отмечали увеличение

толщины хрусталика до $3,61 \pm 0,016$ мм, Me 3,62 [3,42; 3,74], которое имело достоверное отличие относительно контрольной группы ($p=0,003$). Соответственно увеличению толщины хрусталика было зарегистрировано уменьшение глубины передней камеры до $2,59 \pm 0,011$ мм, Me 2,59 [2,45; 2,68], имевшее достоверное снижение относительно контрольных значений ($p=0,045$).

УПК был сужен до $35,76 \pm 1,374^\circ$, Me 35,36 [23,54; 51,21], но достоверных отличий от группы контроля не имел. Несмотря на это такие линейные параметры, как дистанция «трабекула – радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры достоверно уменьшались в сравнении с группой контроля, соответственно, до $0,31 \pm 0,010$ мм ($p=0,037$), Me 0,31 [0,22; 0,44] и $0,41 \pm 0,013$ мм ($p=0,028$), Me 0,41 [0,31; 0,54].

Средний показатель угла «склера – радужка» при переходе заболевания во 2 стадию РН с благоприятным типом течения составил $30,05 \pm 1,116^\circ$, Me 29,56 [23,01; 43,81], не имея достоверных отклонений от контрольных показателей.

С увеличением стадии заболевания было отмечено укорочение волокон цинновой связки до $0,57 \pm 0,029$ мм, Me 0,56 [0,35; 1,02] с достоверным отличием полученных данных от 1 стадии РН с благоприятным типом течения ($p=0,031$) и контрольной группы ($p=0,015$).

Средний показатель глубины задней камеры при 2 стадии РН с благоприятным типом течения РН составил $0,52 \pm 0,013$ мм, Me 0,53 [0,37; 0,68] и достоверно не отличался от данных в группе недоношенных младенцев без признаков РН.

Линейный параметр «трабекула-цилиарные отростки» с переходом заболевания во 2 стадию сокращался до $0,87 \pm 0,019$ мм, Me 0,85 [0,76; 1,12] и имел достоверные отличия в сравнении с благоприятным типом течения 1 стадии РН ($p=0,021$) и группой контроля ($p=0,000$).

Среднее значение показателя «иридо-цилиарный угол» составило $19,97 \pm 0,910^\circ$, Me 19,34 [14,84; 36,49], что указывало на его снижение относительно контрольной группы со статистически достоверной разницей

($p=0,004$). Однако при сравнении благоприятных типов течения 1 и 2 стадий РН полученные данные достоверных различий не имели.

Толщина радужки, как в прикорневой, так и в зрачковой зонах, оставались практически без изменений, составляя, соответственно, $0,21 \pm 0,006$ мм, Ме $0,21$ [0,15; 0,27] и $0,41 \pm 0,009$ мм, Ме $0,43$ [0,33; 0,48].

Средний показатель максимальной толщины ЦТ составил $0,54 \pm 0,015$ мм, Ме $0,56$ [0,39; 0,69], толщина ЦТ на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры $0,38 \pm 0,012$ мм, Ме $0,37$ [0,32; 0,55], на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры - $0,27 \pm 0,009$ мм, Ме $0,27$ [0,22; 0,41]. При этом были выявлены статистически достоверные различия в толщине ЦТ на расстоянии 1 мм и 2 мм от склеральной шпоры в сравнении с контрольной группой ($p=0,000$ и $p=0,000$) и благоприятным типом течения 1 стадии РН ($p=0,000$ и $p=0,004$).

Таким образом, в сравнении с контролем было выявлено статистически достоверное изменение следующих параметров УБМ: увеличение толщины хрусталика до $3,61 \pm 0,016$ мм ($p=0,003$), Ме $3,62$ [3,42; 3,74]; уменьшение глубины передней камеры до $2,59 \pm 0,011$ мм ($p=0,043$), Ме $2,59$ [2,45; 2,68]; сокращение дистанций «трабекула – радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,31 \pm 0,010$ мм ($p=0,037$), Ме $0,31$ [0,22; 0,44] и $0,41 \pm 0,013$ мм ($p=0,028$), Ме $0,41$ [0,31; 0,54]; укорочение волокон цинновой связки до $0,57 \pm 0,029$ мм ($p=0,015$), Ме $0,56$ [0,35; 1,02]; уменьшение дистанции «трабекула-цилиарные отростки» до $0,87 \pm 0,019$ мм ($p=0,000$), Ме $0,85$ [0,76; 1,12]; сужение «иридо-цилиарного угла» до $19,97 \pm 0,910^\circ$ ($p=0,003$), Ме $19,34$ [14,84; 36,49]; уменьшение толщины ЦТ на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,27 \pm 0,009$ мм ($p=0,000$), Ме $0,27$ [0,22; 0,41] и $0,38 \pm 0,012$ мм ($p=0,000$), Ме $0,37$ [0,32; 0,55].

При сравнении полученных данных с благоприятным типом течения 1 стадии РН было выявлено статистически достоверное укорочение волокон цинновой связки до $0,57 \pm 0,029$ мм ($p=0,032$), Ме $0,56$ [0,35; 1,02]; уменьшение значений дистанции «трабекула-цилиарные отростки» до $0,87 \pm 0,019$ мм

($p=0,021$), Me 0,85 [0,76; 1,12]; а также уменьшение толщины ЦТ на расстоянии 1 мм до $0,38\pm 0,012$ мм, Me 0,37 [0,32; 0,55] и 2 мм до $0,27\pm 0,009$ мм, Me 0,27 [0,22; 0,41] от склеральной шпоры ($p=0,000$ и $p=0,004$, соответственно) . Данные представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ для 2 стадии РН с благоприятным типом течения заболевания с таковыми параметрами в группе контроля без РН

Параметры УБМ	Контрольная группа без РН	2 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45 [0,43; 0,46]	0,37 [0,32; 0,55]	0,000
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,32; 0,34]	0,27 [0,22; 0,41]	0,000
дистанция трабекула-радужка в 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,31; 0,35]	0,31 [0,22; 0,44]	0,037
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,43 [0,41; 0,44]	0,41 [0,31; 0,54]	0,028
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,92 [0,90; 0,95]	0,85 [0,76; 1,12]	0,000
глубина передней камеры (мм)	2,62 [2,59; 2,64]	2,59 [2,45; 2,68]	0,043
толщина хрусталика (мм)	3,56 [3,54; 3,60]	3,62 [3,42; 3,74]	0,003
длина волокон цинновой связки (мм)	0,63 [0,57; 0,65]	0,56 [0,35; 1,02]	0,015
иридо-цилиарный угол (градусы)	21,49 [19,76; 24,14]	19,34 [14,84; 36,49]	0,003

* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Таблица 8 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ для 2 стадии РН с благоприятным типом течения заболевания с 1 стадией РН с благоприятным типом течения заболевания

Параметры УБМ	2 стадия РН при благоприятном типе течения	1 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,37 [0,32; 0,55]	0,42 [0,36; 0,56]	0,000
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,27 [0,22; 0,41]	0,30 [0,25; 0,39]	0,004
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,85 [0,76; 1,12]	0,92 [0,81; 1,12]	0,021
длина волокон цинновой связки (мм)	0,56 [0,35; 1,02]	0,61 [0,48; 0,72]	0,032

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.3.2.2. Неблагоприятный тип течения 2 стадии РН (n=22)

Обследовано 22 недоношенных младенцев со 2 стадией РН при неблагоприятном типе течения заболевания. В ходе УБМ было выявлено более выраженное уменьшение глубины передней камеры, среднее значение которой составило $2,51 \pm 0,013$ мм, Me 2,51 [2,41; 2,65]. Полученные данные имели достоверную разницу относительно результатов, полученных при благоприятном типе течения 2 стадии РН ($p=0,000$), а также в сравнении с неблагоприятным типом течения 1 стадии РН ($p=0,000$) и контрольной группой ($p=0,000$).

Также было отмечено увеличение толщины хрусталика до $3,64 \pm 0,013$ мм, Me 3,64 [3,52; 3,74], которая имела статистически достоверное различие относительно 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения ($p=0,001$) и группы новорожденных без признаков РН ($p=0,000$). При этом достоверной разницы в толщине хрусталика при различных типах течения РН на 2 стадии не определяли.

Отмечали тенденцию к сужению УПК до средних значений $35,23 \pm 1,047^\circ$, Me 34,10 [27,16; 43,78]. При этом статистически достоверных различий, как с контрольной группой, так и с показателями УПК при благоприятном типе течения 2 стадии заболевания не отмечалось.

Линейные параметры «трабекула-радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры с течением заболевания продолжали уменьшаться и составили $0,29 \pm 0,007$ мм, Me 0,29 [0,24; 0,37] и $0,37 \pm 0,010$ мм, Me 0,38 [0,28; 0,45], соответственно. При сравнении полученных данных с результатами, зарегистрированными на 2 стадии РН с благоприятным типом течения заболевания, достоверная разница была выявлена только в показателе «трабекула-радужка» на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры ($p=0,044$), который также достоверно значимо изменялся при сравнении одноименных типов течения заболевания 1 и 2 стадии РН ($p=0,008$). При сравнении полученных данных с результатами контрольной группы различия были получены и для дистанции «трабекула-радужка» 250 мкм ($p=0,000$) и для дистанции «трабекула-радужка» 500 мкм от склеральной шпоры ($p=0,000$).

Несмотря на то, что было зафиксировано уменьшение показателя угла «склера-радужка» до $29,57 \pm 1,176^\circ$, Me 29,31 [21,22; 40,24] достоверных различий данного параметра с результатами контрольной группы и 1 стадией РН с неблагоприятным типом течения и 2 стадией РН с благоприятным типом течения выявлено не было.

Длина волокон цинновой связки продолжала сокращаться и составила $0,53 \pm 0,016$ мм, Me 0,51 [0,41; 0,72], не имея достоверных различий в сравнении с результатами данного параметра при благоприятном течении заболевания на 2 стадии РН. Однако были выявлены статистически достоверные различия при сравнении параметров, полученных в группе с неблагоприятным типом течения 1 стадии РН ($p=0,000$) и результатами контроля ($p=0,000$).

Глубина задней камеры глаза составила $0,51 \pm 0,013$ мм, Me 0,50 [0,41; 0,63], существенно не изменяясь относительно данных контрольной группы и 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения заболевания.

При этом было выявлено уменьшение линейного показателя «трабекула-цилиарные отростки» до $0,84 \pm 0,012$ мм, Me 0,84 [0,76; 0,95], который не имел достоверных различий при сравнении с благоприятным типом течения на данной стадии РН. Однако при сравнении с контрольной группой было зафиксировано его достоверное уменьшение ($p=0,000$).

Угол «склера-цилиарные отростки» составил $39,34 \pm 1,392^\circ$, Me 38,52 [27,48; 51,18] и также не имел существенных отклонений от показателей контроля.

При 2 стадии с неблагоприятным типом течения РН было выявлено более выраженное сужение иридоцилиарного угла, среднее значение которого составило $19,65 \pm 0,768^\circ$, Me 19,27 [14,21; 29,34]. Полученные данные имели достоверное отличие от результатов контрольной группы ($p=0,005$). Однако при сравнении данных между одноименными типами течения 1 и 2 стадий РН, а также 2 стадией с благоприятным типом течения достоверных различий не отмечали.

Толщина радужки в прикорневой и зрачковой зонах не изменялась по сравнению с контрольными значениями, с неблагоприятным типом течения 1 стадии и благоприятным типом течения 2 стадии РН, составляя, соответственно, $0,21 \pm 0,006$ мм, Me 0,21 [0,17; 0,28] и $0,41 \pm 0,008$ мм, Me 0,41 [0,36; 0,51].

При проведении морфометрии ЦТ были получены следующие значения: максимальная толщина составила, в среднем, до $0,53 \pm 0,016$ мм, Me 0,53 [0,41; 0,70], толщина ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры уменьшилась до $0,36 \pm 0,017$ мм, Me 0,34 [0,29; 0,58], в 2 мм от склеральной шпоры - до $0,24 \pm 0,008$ мм, Me 0,24 [0,19; 0,32]. При сравнении полученных данных с благоприятным типом течения 2 стадии РН было выявлено статистически достоверное уменьшение толщины ЦТ на расстоянии 1 мм и 2 мм от склеральной шпоры (соответственно, $p=0,022$ и $p=0,009$). При сравнении результатов морфометрии ЦТ с неблагоприятным типом течения 1 стадии РН и контрольной группой статистически достоверная разница в показателях была получена по данным

толщины ЦТ во всех исследуемых участках: максимальная толщина ЦТ, соответственно, $p=0,027$ и $p=0,007$, толщина ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры, соответственно, $p=0,007$ и $p=0,000$, толщина ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры, соответственно, $p=0,000$ и $p=0,000$.

В результате проведенного анализа в сравнении с контролем было выявлено статистически достоверное изменение следующих параметров УБМ: уменьшение глубины передней камеры до $2,51 \pm 0,013$ мм ($p=0,000$), Ме 2,51 [2,41; 2,65]; увеличение толщины хрусталика до $3,64 \pm 0,013$ мм ($p=0,000$), Ме 3,64 [3,52; 3,74]; уменьшение дистанции «трабекула-радужка» в 500 мкм от склеральной шпоры до $0,37 \pm 0,010$ мм ($p=0,000$), Ме 0,38 [0,28; 0,45]; уменьшение дистанции «трабекула-радужка» в 250 мкм от склеральной шпоры до $0,29 \pm 0,007$ мм ($p=0,000$), Ме 0,29 [0,24; 0,37]; сокращение протяженности волокон цинновой связки до $0,53 \pm 0,016$ мм ($p=0,000$), Ме 0,56 [0,35; 1,02]; уменьшение дистанции «трабекула-цилиарные отростки» до $0,84 \pm 0,012$ мм ($p=0,000$), Ме 0,84 [0,76; 0,95]; сужение иридоцилиарного угла до $19,65 \pm 0,768^\circ$ ($p=0,005$), Ме 19,27 [14,21; 29,34]; уменьшение максимальной толщины ЦТ до $0,53 \pm 0,016$ мм ($p=0,007$), Ме 0,53 [0,41; 0,70], толщины ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры до $0,36 \pm 0,017$ мм ($p=0,000$), Ме 0,34 [0,29; 0,58], толщины ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры до $0,36 \pm 0,017$ мм ($p=0,000$), Ме 0,24 [0,19; 0,32].

В сравнении с благоприятным течением 2 стадии РН отмечали достоверное уменьшение глубины передней камеры до $2,51 \pm 0,013$ мм ($p=0,000$), Ме 2,51 [2,41; 2,65]; уменьшение дистанции «трабекула-радужка» в 500 мкм от склеральной шпоры до $0,37 \pm 0,010$ мм ($p=0,041$), Ме 0,38 [0,28; 0,45], а также уменьшение толщины ЦТ в 1 мм и 2 мм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,36 \pm 0,017$ мм ($p=0,022$), Ме 0,34 [0,29; 0,58] и до $0,24 \pm 0,008$ мм ($p=0,009$), Ме 0,24 [0,19; 0,32].

В сравнении с неблагоприятным течением 1 стадии РН было зарегистрировано достоверное уменьшение глубины передней камеры до $2,51 \pm 0,013$ мм ($p=0,000$), Ме 2,51 [2,41; 2,65]; увеличение толщины хрусталика

до $3,64 \pm 0,013$ мм ($p=0,000$), Me 3,64 [3,52; 3,74]; уменьшение дистанции «трабекула-радужка» в 500 мкм от склеральной шпоры до $0,37 \pm 0,010$ мм ($p=0,008$), Me 0,38 [0,28; 0,45]; сокращение длины волокон цинновой связки до $0,53 \pm 0,016$ мм ($p=0,000$), Me 0,51 [0,41; 0,72]; уменьшение максимальной толщины ЦТ до $0,53 \pm 0,016$ мм ($p=0,027$), Me 0,53 [0,41; 0,70], а также уменьшение толщины ЦТ в 1 мм и в 2 мм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,36 \pm 0,017$ мм ($p=0,007$), Me 0,34 [0,29; 0,58] и до $0,24 \pm 0,008$ мм ($p=0,000$), Me 0,24 [0,19; 0,32]. Данные представлены в таблицах 9, 10, 11.

Таблица 9 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ при 2 стадии РН с неблагоприятным типом течения с такими параметрами группы контроля без РН

Параметры УБМ	Контрольная группа без РН	2 стадия РН при неблагоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела максимальная (мм)	0,56 [0,55; 0,60]	0,53 [0,41; 0,70]	0,007
толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45 [0,43; 0,46]	0,34 [0,29; 0,58]	0,000
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,32; 0,34]	0,24 [0,19; 0,32]	0,000
дистанция трабекула-радужка в 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,31; 0,35]	0,29 [0,24; 0,37]	0,000
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,43 [0,41; 0,44]	0,38 [0,28; 0,45]	0,000
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,92 [0,90; 0,95]	0,84 [0,76; 0,95]	0,000
глубина передней камеры (мм)	2,62 [2,59; 2,64]	2,51 [2,41; 2,65]	0,000
толщина хрусталика (мм)	3,56 [3,54; 3,60]	3,64 [3,52; 3,74]	0,000
длина волокон цинновой связки (мм)	0,63 [0,57; 0,65]	0,51 [0,41; 0,72]	0,000
иридо-цилиарный угол (градусы)	21,49 [19,76; 24,14]	19,27 [14,21; 29,34]	0,005

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 10 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ при 2 стадии РН с неблагоприятным типом течения с таковыми параметрами при 2 стадии с благоприятным типом течения РН

Параметры УБМ	2 стадия РН при неблагоприятном типе течения	2 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,34 [0,29; 0,58]	0,37 [0,32; 0,55]	0,022
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,24 [0,19; 0,32]	0,27 [0,22; 0,41]	0,009
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,38 [0,28; 0,45]	0,41 [0,31; 0,54]	0,044
глубина передней камеры (градусы)	2,51 [2,41; 2,65]	2,59 [2,45; 2,68]	0,000

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 11 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ при 2 стадии РН с неблагоприятным типом течения с таковыми параметрами при 1 стадии с неблагоприятным типом течения РН

Параметры УБМ	2 стадия РН при неблагоприятном типе течения	1 стадия РН при неблагоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела максимальная (мм)	0,53 [0,41; 0,70]	0,57 [0,45; 0,63]	0,027
толщина цилиарного тела в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,34 [0,29; 0,58]	0,41 [0,32; 0,51]	0,007
толщина цилиарного тела в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,24 [0,19; 0,32]	0,28 мм [0,24; 0,36]	0,000
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,38 [0,28; 0,45]	0,42 [0,30; 0,56]	0,008
глубина передней камеры (мм)	2,51 [2,41; 2,65]	2,63 [2,46; 2,74]	0,000
толщина хрусталика (мм)	3,64 [3,52; 3,74]	3,58 [3,51; 3,64]	0,000
длина волокон цинновой связки (мм)	0,51 [0,41; 0,72]	0,61 [0,48; 0,74]	0,000

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.3.2.3. Особенности периферических отделов сетчатки при 2 стадии РН в зависимости от типа течения заболевания по данным УБМ

Исследование периферических отделов сетчатки посредством УБМ выполнено 46 недоношенным младенцам со 2 стадией активной РН в зависимости от типа течения заболевания.

На 2 стадии активной РН зафиксированные изменения были более выражены в сравнении с 1 стадией активной РН. Так, у всех 46 обследованных младенцев в доступных для исследования периферических отделах сетчатки отчетливо определяли области утолщения сетчатки, имевшие характерную клиновидную форму и отличавшиеся усилением ее акустической плотности в проекции, которые соответствовали локализации ДВ.

При благоприятном типе течения 2 стадии РН выявленные области утолщения оболочек, занимавшие от 4 до 8 ЧМ, составляли, в среднем, $4,958 \pm 0,221$ ЧМ, Me 5,0 [4,0; 5,5].

Высота проминенции ДВ в полость стекловидного тела составила $0,332 \pm 0,007$ мм, Me 0,34 [0,305; 0,355]. Как и на 1 стадии заболевания, изменений витреоретинального интерфейса при благоприятном типе течения 2 стадии активной РН ни в одном случае зафиксировано не было (Рисунок 19).

При 2 стадии РН с неблагоприятным типом течения заболевания, выявленные изменения были идентичны таковым при благоприятном течении 2 стадии.

Определяли признаки ДВ в виде областей характерного утолщения сетчатки клиновидной формы. Однако данные изменения имели большую протяженность в диапазоне 6 -11 ЧМ, составляя, в среднем, $6,773 \pm 0,335$ ЧМ, Me 6,0 [6,0; 7,0].

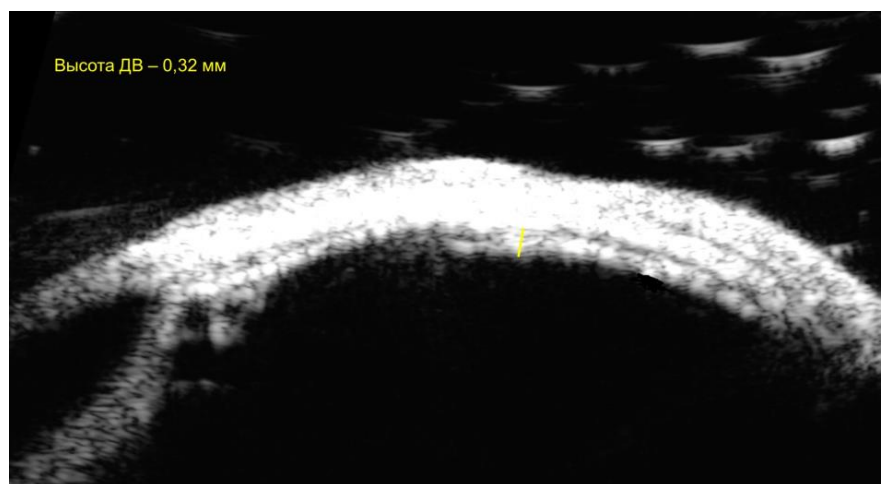


Рисунок 19 - Снимок УБМ периферии при благоприятно типе течения 2 стадии активной РН: плоский демаркационный вал в 3 зоне (темпоральный сегмент) без изменений витреоретинального интерфейса

Максимальная высота ДВ при неблагоприятном типе течения 2 стадии РН была выше соответствующих данных при ее благоприятном типе течения, средний показатель достигал $0,513 \pm 0,011$ мм, Ме 0,51 [0,47; 0,56].

В большинстве случаев ДВ визуализировали либо в верхнем и нижнем сегментах, либо в назальном сегменте. В темпоральном сегменте его визуализация зачастую была затруднительна из-за удаленного расположения.

В ряде случаев ДВ был виден не полностью. Его распространение на назальный сегмент указывало на переход заболевания в неблагоприятный тип течения даже в тех случаях, когда его высота была меньше пороговых значений (Рисунок 20).

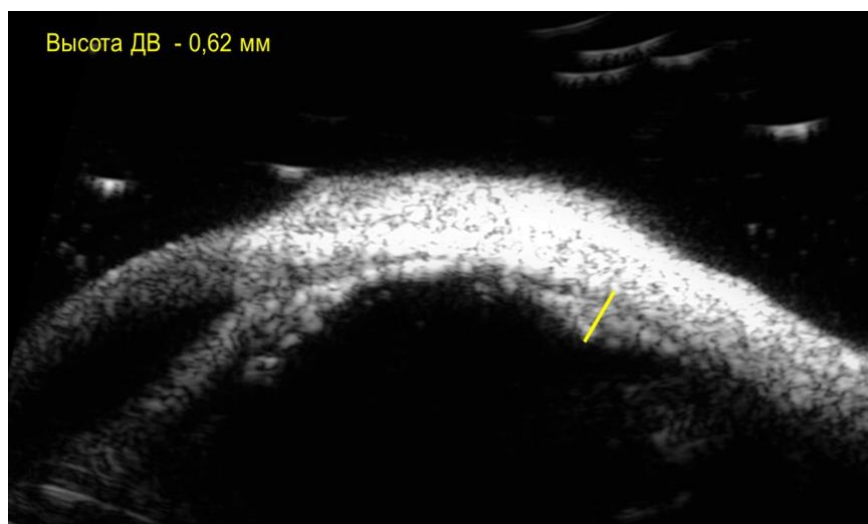


Рисунок 20 - Снимок УБМ периферии при неблагоприятном типе течения 2 стадии активной РН: высокий демаркационный вал во 2 зоне (назальный сегмент) без изменений витреоретинального интерфейса

Помимо признаков ДВ в 55% случаев (12 глаз) на его поверхности обнаруживали единичные гиперэхогенные точечные включения, которые расценивались как начальная эпиретинальная неоваскуляризация (Рисунок 21).

Изменений стекловидного тела в доступных исследованию зонах не было зафиксировано ни в одном случае, что свидетельствовало об отсутствии его заинтересованности в патологическом процессе.

При проведении сравнительного анализа полученных результатов были выявлены статистически достоверные различия не только по протяженности визуализируемого ДВ ($p=0,000$), но и по его высоте ($p=0,000$).

При неблагоприятном типе течения 2 стадии РН протяженность и высота визуализируемого ДВ были достоверно больше (Рисунки 20, 21).

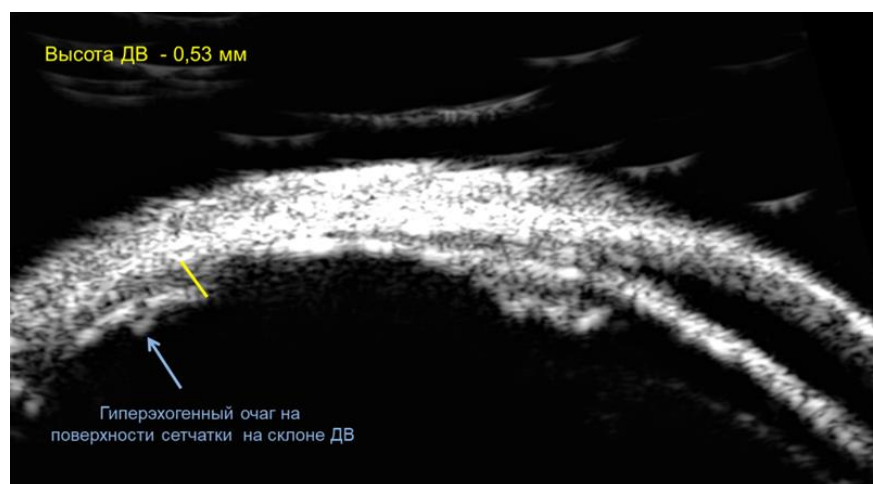


Рисунок 21 - Снимок УБМ периферии при неблагоприятном типе течения 2 стадии активной РН: высокий демаркационный вал во 3 зоне (верхний сегмент) с начальной эпиретинальной неоваскуляризацией на поверхности, изменения стекловидного тела в проекции вала и перед ним отсутствуют

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, при переходе РН во 2 стадию определяется прогрессирование дистрофических изменений ЦТ и снижение его толщины не только в 2 мм, но и в 1 мм от склеральной шпоры, при статистически достоверной разнице относительно одноименного типа течения 1 стадии РН. Данный факт может свидетельствовать о прогрессировании микроциркуляторных нарушений не только в периферических отделах сетчатки, но и появлении признаков нарастающей ишемии ЦТ, за счет чего его толщина снижается вторично. Для 2 стадии активной РН характерно не только снижение толщины ЦТ на расстоянии 1 мм и 2 мм от склеральной шпоры, но и формирование в периферических отделах сетчатки утолщения клиновидной формы, которое является признаком ДВ по данным УБМ. Его высота и протяженность имели статистически достоверные различия при благоприятном и неблагоприятном типах течения 2 стадии РН. Так, при неблагоприятном типе течения 2 стадии РН определяли большую высоту и протяженность ДВ, а также наличие в 55% случаев на его склоне гиперэхогенных включений, что свидетельствовало о прогрессировании болезни и переходе заболевания в следующую стадию.

3.4. Клиническая характеристика и особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки у недоношенных младенцев с 3 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ (n=51)

В данном разделе проведен последовательный анализ клинико-функционального состояния недоношенных новорожденных с 3 стадией РН при различных типах течения заболевания, включающий:

- клиническую характеристику недоношенных новорожденных с 3 стадией РН при различных типах течения заболевания (благоприятном и неблагоприятном) по данным непрямой обратной бинокулярной офтальмоскопии, цифровой ретиноскопии с цифровой морфометрией сосудов сетчатки и стандартного офтальмологического обследования;

- изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев с 3 стадией РН при благоприятном типе течения заболевания по данным УБМ;

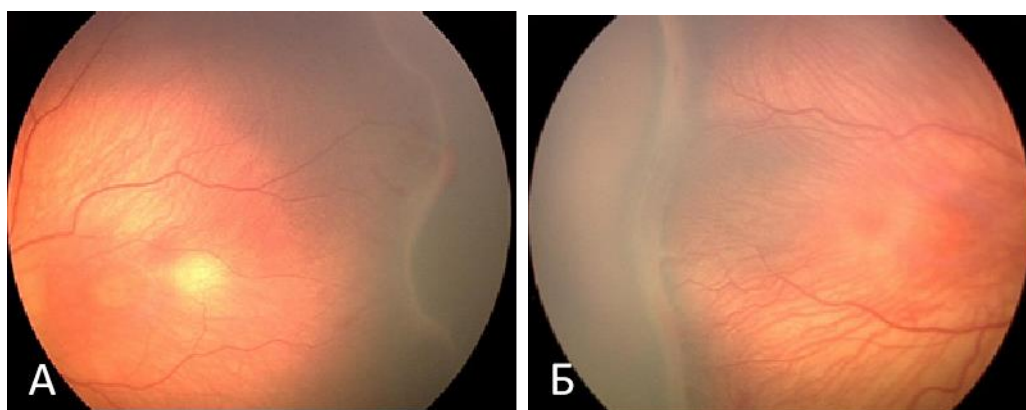
- изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев с 3 стадией РН при неблагоприятном типе течения заболевания по данным УБМ;

- изучение особенностей периферических отделов сетчатки глаза у недоношенных младенцев с 3 стадией РН при различных типах течения заболевания по данным УБМ.

3.4.1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных с 3 стадией активной РН при различных типах течения заболевания

3-я стадия активной РН с благоприятным типом течения выявлена, в среднем, на $7,0 \pm 1,1$ неделе жизни (ПКВ – $37,0 \pm 1,2$ недель) у 25 новорожденного, что составило 17,3% от общего числа обследованных

младенцев с РН (n=144). Во всех случаях определяли ДВ, протяженностью от 6 до 10 часовых меридианов с локализацией во 2 зоне, либо в задней части 3 зоны глазного дна, а также наличие экстраретинальной пролиферативной ткани. Экстраретинальная неоваскуляризация, зафиксированная в подавляющем большинстве случаев (76% - 19 глаз) в проекции ДВ или в непосредственной близости от него, занимала от 1 до 4 ЧМ. В 24% случаев (6 глаз) она локализовалась ближе к заднему полюсу глаза в темпоральном сегменте, определяясь в виде гребней серо-розового цвета, захватывающих не более 3-х ЧМ (Рисунок 22А). В 32% случаев (8 глаз) визуализировали интра- и преретинальные кровоизлияния различной степени выраженности. В 24% случаев (6 глаз) на участках экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации или рядом с ними отмечали кровоизлияния разной степени выраженности, расширение вен и сужение артерий, единичные шунты, а также повышенную извитость сосудов перед валом. При благоприятном типе течения 3 стадии активной РН регистрировали следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки – $62,97 \pm 1,89$ мкм, вен – $95,51 \pm 2,27$ мкм, КИ артерий – $1,094 \pm 0,004$, площадь аваскулярной зоны сетчатки – $186,57 \pm 12,49$ мм².



А) благоприятный тип течения 3 стадии РН; Б) неблагоприятный тип течения 3 стадии РН

Рисунок 22 – Фото глазного дна при 3 стадии активной РН

3-я стадия активной РН с неблагоприятным типом течения выявлена, в среднем, на $6,7 \pm 1,1$ неделе жизни (ПКВ – $36,7 \pm 1,3$ недель) у 26 новорожденных,

что составило 18% от общего числа обследованных младенцев с РН (n=144). Во всех случаях фиксировали наличие ДВ протяженностью от 6 до 12 ЧМ, экстраретинальную неоваскуляризацию в его проекции или в непосредственной близости от него в виде непрерывной зоны, захватывающей от 3 до 9 ЧМ с локализацией во 2 зоне глазного дна (Рисунок 22Б). За границей ДВ выявляли множественные шунты и коллатерали с резким расширением и извитостью сосудов. В 53,8 % случаев (14 глаз) в проекции вала ЭРП или в непосредственной близости от него визуализировали как интра-, так и преретинальные кровоизлияния различной степени выраженности. При неблагоприятном типе течения 3 стадии активной РН регистрировали следующие морфометрические показатели: диаметр центральных артерий сетчатки – $73,04 \pm 2,89$ мкм, вен – $131,07 \pm 4,58$ мкм, КИ артерий – $1,174 \pm 0,012$, площадь аваскулярной зоны сетчатки – $327,02 \pm 45,22$ мм².

По данным биомикроскопии глубина передней камеры на 3 стадии РН была мельче средней. При благоприятном типе течения 3 стадии РН регистрировали признаки стромальной дистрофии радужки с незначительным расширением ее сосудов. В 8% случаев (2 глаза) отмечали ригидность зрачка, при этом его диаметр в условиях медикаментозного мидриаза не превышал 5,5 мм. В 1 случае (4%) были выявлены остатки хрусталиковой сумки в виде зрачковой мембраны. При неблагоприятном типе течения 3 стадии РН изменения радужной оболочки были более выраженными. Так, во всех случаях отмечали расширение ее сосудов различной степени выраженности, а в 16% (4 глаза) определяли умеренную ригидность зрачка, при этом его диаметр варьировал от 4,5 мм до 5,5 мм. Помимо этого, в 8% случаев (2 глаза) регистрировали активную сосудистую сумку хрусталика (Рисунок 23).

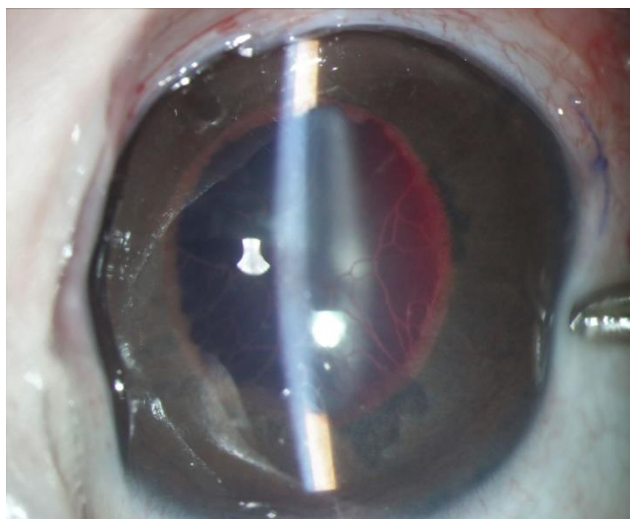
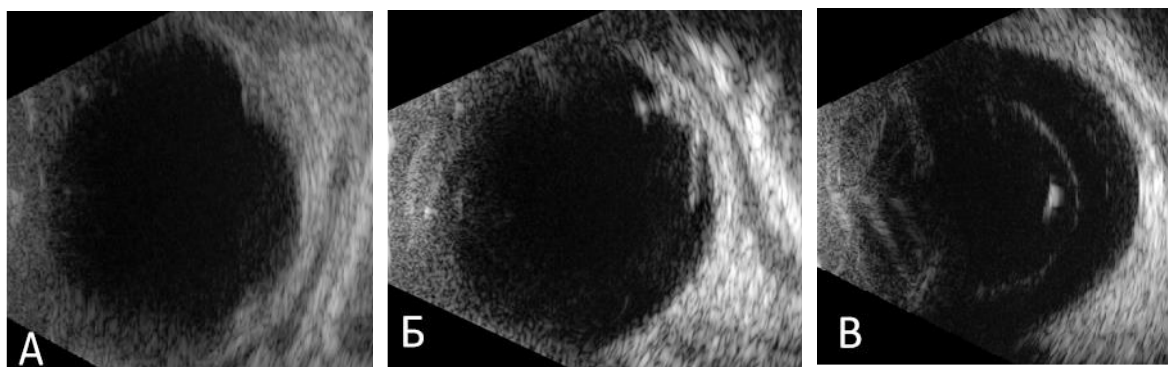


Рисунок 23 – Фото переднего отрезка пациента с неблагоприятным типом течения 3 стадии активной РН

Показатели ПЗО при благоприятном и неблагоприятном типах течения 3 стадии РН, составляли, соответственно, $16,21 \pm 0,075$ мм, Ме 16,24 [15,94; 16,40] и $16,19 \pm 0,074$ мм, Ме 16,22 [15,94; 16,33], достоверно не отличаясь от контрольных значений. ВГД во всех случаях было в пределах нормы (16-18 мм рт. ст.).

По данным ультразвукового офтальмосканирования, на 3 стадии РН с благоприятным типом течения заболевания признаки наличия экстраретинальной пролиферации в виде единичных преретинальных мембран с локализацией на крайней периферии темпорального сегмента определяли в 8% случаев (2 глаза). При неблагоприятном типе течения 3 стадии РН изменения по данным офтальмосканирования выявляли в большем проценте случаев (23,1% - 6 глаз). Так, в периферических отделах сетчатки визуализировали фиксированные к оболочкам преретинальные мембраны, соответствовавшие ЭРП и занимавшие по протяженности 6-8 ЧМ с зонами локальной тракции сетчатки в проекции. Проминенция оболочек в полость стекловидного тела в данных участках варьировала в диапазоне от 0,57 мм до 1,67 мм. В 3,8% случаев (1 глаз) были выявлены признаки частичного гемофтальма в виде взвеси низкой акустической плотности и наличие мембран в задней трети стекловидного тела (Рисунок 24А, Б, В).



А - на периферии темпорального сегмента область локального утолщения сетчатки; Б - акустически плотные преретинальные мембраны с фиксацией к оболочкам на периферии темпорального сегмента с признаками тракции сетчатки в проекции; В - в полости стекловидного тела помутнения в виде мембран умеренной акустической плотности, а также взвеси низкой акустической плотности

Рисунок 24 – Данные ультразвукового офтальмосканирования при 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения

3.4.2. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки при 3 стадии активной ретинопатии недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии (n=51)

В соответствии с поставленными задачами клинические результаты, представленные в данном разделе, включают:

- изучение по данным УБМ особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев с 3 стадией РН при благоприятном типе течения заболевания;

- изучение по данным УБМ особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза у недоношенных младенцев с 3 стадией РН при неблагоприятном типе течения заболевания;

- изучение по данным УБМ особенностей периферических отделов сетчатки глаза у недоношенных младенцев с 3 стадией РН в зависимости от типа течения заболевания.

3.4.2.1. Благоприятный тип течения 3 стадии РН (n=25)

Обследовано 25 недоношенных младенцев с 3 стадией РН при благоприятном типе течения заболевания. В ходе проведения УБМ было выявлено более выраженное уменьшение глубины передней камеры до $2,44 \pm 0,015$ мм, Ме 2,43 [2,33; 2,59] и увеличение толщины хрусталика до $3,68 \pm 0,018$ мм, Ме 3,70 [3,56; 3,82]. При этом данные параметры имели ярко выраженные достоверные различия в сравнении с результатами, полученными не только при одноименном типе течения 2 стадии РН ($p=0,000$ и $p=0,023$), но результатами контрольной группы ($p=0,000$ и $p=0,000$).

УПК имел тенденцию к уменьшению ($34,36 \pm 1,378^\circ$), Ме 36,14 [22,48; 43,24], но статистически достоверной разницы выявлено не было не только в сравнении с контрольными значениями, но и с результатами, полученными в группе 2 стадии РН одноименного типа течения болезни.

Линейные параметры дистанции «трабекула-радужка» в 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры сокращались, их средние значения составили $0,27 \pm 0,008$ мм, Ме 0,27 [0,21; 0,34] и $0,35 \pm 0,008$ мм, Ме 0,36 [0,29; 0,41], соответственно. При сравнении полученных данных с благоприятным типом течения 2 стадии РН и контрольной группой были выявлены статистически достоверные различия обоих показателей, соответственно, $p=0,002$ и $p=0,000$ для параметра дистанция «трабекула-радужка» в 250 мкм от склеральной шпоры; $p=0,000$ и $p=0,000$ для параметра «трабекула-радужка» в 500 мкм от склеральной шпоры.

Угол «склера-радужка» имел тенденцию к уменьшению со средними показателями $28,93 \pm 1,449^\circ$, Ме 30,28 [19,31; 43,21] при отсутствии статистически достоверной разницы от результатов в группе с благоприятным типом течения 2 стадии РН и группы контроля.

Протяженность визуализируемых волокон цинновой связки у новорожденных с благоприятным типом течения 3 стадии РН имела меньшие

значения по сравнению с одноименным типом течения 2 стадии РН, составляя $0,51 \pm 0,028$ мм, Me 0,49 [0,34; 0,82], однако различия по данному параметру были недостоверны. При сравнении полученных данных с группой недоношенных младенцев без признаков РН была выявлена статистически достоверная существенная разница ($p=0,000$).

При благоприятном типе течения 3 стадии РН было отмечено более выраженное уменьшение глубины задней камеры относительно ранее описанных данных, при этом средний показатель составил $0,45 \pm 0,036$ мм, Me 0,45 [0,19; 0,76] и достоверно отличался от результатов данного параметра в группе с благоприятным типом течения 2 стадии РН и контрольных показателей ($p=0,032$ и $p=0,044$).

Значения линейной дистанции «трабекула-цилиарные отростки» уменьшились до средних показателей $0,82 \pm 0,018$ мм, Me 0,82 [0,64; 1,01]. Однако эти данные имели статистически достоверную разницу лишь относительно контрольной группы ($p=0,000$) и не имели различий в сравнении с благоприятным типом течения 2 стадии заболевания.

Угловые параметры «склера-цилиарные отростки» и «иридо-цилиарный угол» уменьшились до средних показателей, соответственно, $38,83 \pm 1,667^\circ$, Me 39,28 [25,32; 56,19] и $19,22 \pm 1,245^\circ$, Me 19,32 [0,00; 32,18]. Однако достоверная разница была выявлена лишь в показателе «иридо-цилиарный угол» в сравнении с контрольными данными ($p=0,005$).

При 3 стадии РН с благоприятным типом течения толщина радужки в прикорневой и зрачковой зонах незначительно уменьшилась до $0,20 \pm 0,005$ мм, Me 0,21 [0,16; 0,25] и $0,40 \pm 0,007$ мм, Me 0,41 [0,32; 0,45], соответственно, в связи с чем были выявлены статистически достоверные различия в данных параметрах в сравнении с контрольной группой ($p=0,036$ и $p=0,037$).

При исследовании толщины ЦТ отмечали тенденцию к ее дальнейшему уменьшению. Так, значения максимальной толщины ЦТ сократились до $0,46 \pm 0,018$ мм, Me 0,44 [0,37; 0,62], толщины ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры до $0,34 \pm 0,013$ мм, Me 0,31 [0,27; 0,50], в 2 мм от склеральной шпоры – до

0,22±0,012 мм, Ме 0,20 [0,16; 0,38]. При сравнении полученных результатов с благоприятным типом течения 2 стадии РН и контрольными значениями различия были статистически достоверны: для показателя максимальной толщины ЦТ они составили, соответственно, $p=0,003$ и $p=0,000$, толщины ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры, соответственно, $p=0,019$ и $p=0,000$, для толщины ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры, соответственно, $p=0,000$ и $p=0,000$.

Таким образом, в сравнении с контролем было выявлено статистически достоверное изменение следующих параметров УБМ: уменьшение глубины передней камеры до 2,44±0,015 мм ($p=0,000$), Ме 2,43 [2,33; 2,59]; увеличение толщины хрусталика до 3,68±0,018 мм ($p=0,000$), Ме 3,70 [3,56; 3,82]; сокращение дистанции «трабекула-радужка» в 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, соответственно, до 0,27±0,008 мм ($p=0,000$), Ме 0,27 [0,21; 0,34] и до 0,35±0,008 мм ($p=0,000$), Ме 0,36 [0,29; 0,41]; уменьшение дистанции «трабекула-цилиарные отростки» до 0,82±0,018 мм ($p=0,000$), Ме 0,82 [0,64; 1,01]; уменьшение толщины радужки в прикорневой зоне до 0,20±0,005 мм ($p=0,036$), Ме 0,21 [0,16; 0,25]; уменьшение толщины радужки в зрачковой зоне до 0,40±0,007 мм ($p=0,037$), Ме 0,41 [0,32; 0,45]; сокращение протяженности волокон цинновой связки до 0,51±0,028 мм ($p=0,000$), Ме 0,49 [0,34; 0,82]; уменьшение глубины задней камеры до 0,45±0,036 мм ($p=0,044$), Ме 0,45 [0,19; 0,76]; уменьшение иридоцилиарного угла до 19,22±1,245° ($p=0,005$), Ме 19,32 [0,00; 32,18], а также уменьшение толщины ЦТ на всех исследуемых уровнях: максимальной до 0,46±0,018 мм ($p=0,000$), Ме 0,44 [0,37; 0,62], в 1 мм от склеральной шпоры до 0,34±0,013 мм ($p=0,000$), Ме 0,31 [0,27; 0,50] и в 2 мм от склеральной шпоры до 0,22±0,012 мм ($p=0,000$), Ме 0,20 [0,16; 0,38].

В сравнении с благоприятным течением 2 стадии РН было зарегистрировано статистически достоверное изменение следующих параметров УБМ: уменьшение глубины передней камеры до 2,44±0,015 мм ($p=0,000$), Ме 2,43 [2,33; 2,59]; увеличение толщины хрусталика до 3,68±0,018 мм ($p=0,023$), Ме 3,70 [3,56; 3,82]; сокращение дистанций «трабекула-радужка»

в 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,27 \pm 0,008$ мм ($p=0,002$), Me 0,27 [0,21; 0,34] и до $0,35 \pm 0,008$ мм ($p=0,000$), Me 0,36 [0,29; 0,41]; уменьшение глубины задней камеры до $0,45 \pm 0,036$ мм ($p=0,032$), Me 0,45 [0,19; 0,76], а также уменьшение толщины ЦТ во всех исследуемых участках: максимальной до $0,46 \pm 0,018$ мм ($p=0,003$), Me 0,44 [0,37; 0,62], в 1 мм и 2 мм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,34 \pm 0,013$ мм ($p=0,019$), Me 0,31 [0,27; 0,50] и до $0,22 \pm 0,012$ мм ($p=0,000$), Me 0,20 [0,16; 0,38].

Данные представлены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12 - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ при 3 стадии РН с благоприятным типом течения с таковыми параметрами группы контроля без РН

Параметры УБМ	Контрольная группа без РН	3 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела максимальная (мм)	0,56 [0,55; 0,60]	0,44 [0,37; 0,62]	0,000
толщина цилиарного тела на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45 [0,43; 0,46]	0,31 [0,27; 0,50]	0,000
толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,32; 0,34]	0,20 [0,16; 0,38]	0,000
дистанция трабекула-радужка на расстоянии 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,31; 0,35]	0,27 [0,21; 0,34]	0,000
дистанция трабекула-радужка на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,43 [0,41; 0,44]	0,36 [0,29; 0,41]	0,000
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,92 [0,90; 0,95]	0,82 [0,64; 1,01]	0,000
толщина радужки в прикорневой зоне (мм)	0,22 [0,20; 0,23]	0,21 [0,16; 0,25]	0,036
толщина радужки в зрачковой зоне (мм)	0,42 [0,40; 0,45]	0,41 [0,32; 0,45]	0,037
глубина передней камеры (мм)	2,62 [2,59; 2,64]	2,43 [2,33; 2,59]	0,000
толщина хрусталика (мм)	3,56 [3,54; 3,60]	3,70 [3,56; 3,82]	0,000
глубина задней камеры (мм)	0,52 [0,48; 0,53]	0,45 [0,19; 0,76]	0,044
протяженность волокон цинновой связки (мм)	0,63 [0,57; 0,65]	0,49 [0,34; 0,82]	0,000
иридо-цилиарный угол (градусы)	21,49 [19,76; 24,14]	19,32 [0,00; 32,18]	0,005

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 13 - Результаты анализа различий параметров УБМ при 3 стадии РН с благоприятным типом течения с таковыми параметрами при 2 стадии РН с благоприятным течением

Параметры УБМ	3 стадия РН при благоприятном типе течения	2 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела максимальная (мм)	0,44 [0,37; 0,62]	0,56 [0,39; 0,69]	0,003
толщина цилиарного тела на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,31 [0,27; 0,50]	0,37 [0,32; 0,55]	0,019
толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,20 [0,16; 0,38]	0,27 [0,22; 0,41]	0,000
дистанция трабекула-радужка на расстоянии 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,27 [0,21; 0,34]	0,31 [0,22; 0,44]	0,002
дистанция трабекула-радужка на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,36 [0,29; 0,41]	0,41 [0,31; 0,54]	0,000
глубина передней камеры (мм)	2,43 [2,33; 2,59]	2,59 [2,45; 2,68]	0,000
толщина хрусталика (мм)	3,70 [3,56; 3,82]	3,62 [3,42; 3,74]	0,023
глубина задней камеры (мм)	0,45 [0,19; 0,76]	0,53 [0,37; 0,68]	0,032

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.4.2.2. Неблагоприятный тип течения 3 стадии РН (n=26)

Обследовано 26 недоношенных младенцев с 3 стадией РН при неблагоприятном типе течения заболевания. В ходе УБМ отмечали более выраженное в сравнении с благоприятным типом течения болезни уменьшение глубины передней камеры до $2,37 \pm 0,024$ мм, Me 2,37 [2,19; 2,57], а также увеличение толщины хрусталика до $3,72 \pm 0,018$ мм, Me 3,73 [3,62; 3,88]. При этом статистически достоверные различия были зафиксированы лишь для показателя «глубина передней камеры» ($p = 0,041$). В то же время при сравнении показателей глубины передней камеры с контрольной группой статистические различия были высоко достоверны ($p = 0,000$). Помимо этого, статистически достоверные различия в данных показателях были выявлены при сравнении

полученных данных с неблагоприятным типом течения 2 стадии РН: для глубины передней камеры $p=0,000$, для толщины хрусталика $p=0,002$.

При неблагоприятном типе течения 3 стадии РН отмечали тенденцию к сужению УПК до $33,18 \pm 1,418^\circ$, Ме 34,73 [21,48; 44,32]. При этом УПК во всех случаях был открыт и оставался среднешироким. При сравнении этого параметра с таковым при 2 стадии РН с благоприятным типом течения статистически достоверных различий выявлено не было. Различия были статистически достоверны лишь при сравнении полученных данных с контрольными значениями: УПК был достоверно уже ($p=0,009$).

Линейные параметры «трабекула-радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры в сравнении с благоприятным типом течения 3 стадии РН уменьшились несущественно, соответственно, до $0,25 \pm 0,015$ мм, Ме 0,22 [0,16; 0,40] и $0,34 \pm 0,012$ мм, Ме 0,33 [0,27; 0,43]. Также было отмечено и уменьшение углового параметра «склера-радужка» до $27,59 \pm 1,494^\circ$, Ме 26,27 [17,22; 43,21], но без достоверных различий. При сравнении полученных результатов с неблагоприятным типом течения 2 стадии РН статистически достоверные различия были получены лишь в показателе дистанции «трабекула – радужка» на расстоянии 250 мкм от склеральной шпоры ($p=0,006$). В то же время при сравнении результатов с данными группы младенцев без РН статистически достоверные различия были получены по всем перечисленным параметрам: для дистанции «трабекула-радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, соответственно, $p=0,000$ и $p=0,000$, для углового параметра «склера-радужка» $p=0,036$.

Длина волокон цинновой связки продолжала сокращаться. Средние значения данного параметра составили $0,49 \pm 0,028$ мм, Ме 0,49 [0,33; 0,79]. Однако полученные результаты не имели статистически достоверных различий ни в сравнении с благоприятным типом течения 3 стадии РН, ни в сравнении с неблагоприятным типом течения 2 стадии заболевания. Статистически достоверные различия в данном параметре были выявлены лишь для группы контроля ($p=0,000$).

Глубина задней камеры также уменьшилась до $0,46 \pm 0,025$ мм, Me 0,46 [0,24; 0,64], но полученные значения не были существенными и достоверно не отличались от результатов данного параметра при 3 стадии благоприятного типа и 2 стадии неблагоприятного типа течения РН, а также в группе контроля.

Дистанция «трабекула-цилиарные отростки», а также значения углового параметра «склера-цилиарные отростки» не имели существенных отклонений от результатов, полученных в группе благоприятного типа течения 3 активной стадии РН. Их средние значения составили $0,34 \pm 0,012$ мм, Me 0,78 [0,72; 1,01] и $38,54 \pm 1,915^\circ$, Me 36,37 [26,12; 56,21]. При сравнении полученных результатов с данными 2 стадии РН неблагоприятного типа течения заболевания и группой контроля достоверные различия были выявлены лишь в параметре «трабекула-цилиарные отростки» ($p=0,039$ и $p=0,000$, соответственно).

Наиболее выраженным при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН было уменьшение иридоцилиарного угла до $17,32 \pm 1,869^\circ$, Me 18,24 [0,00; 30,26]. Однако при сравнении этих данных с благоприятным типом течения 3 стадии и неблагоприятным типом течения 2 стадии РН статистически достоверных различий не отмечали. Статистически достоверные различия в данном параметре были выявлены лишь при сравнении полученных значений с показателями контрольной группы ($p=0,006$).

Результаты морфометрии радужной оболочки в прикорневой и зрачковой зонах существенных отклонений от аналогичных параметров при 3 стадии РН благоприятного типа течения и 2 стадии РН неблагоприятного типа течения РН не имели, составляя, соответственно, $0,21 \pm 0,006$ мм, Me 0,20 [0,16; 0,25] и $0,39 \pm 0,008$ мм, Me 0,38 [0,32; 0,47]. Однако при сравнении этих данных с таковыми в контроле регистрировали достоверное снижение толщины радужной оболочки в прикорневой и в большей степени в зрачковой зонах ($p=0,041$ и $p=0,002$, соответственно).

Толщина ЦТ во всех исследуемых участках имела тенденцию к уменьшению в сравнении с благоприятным типом течения 3 стадии РН. Так, в максимальной точке она составила $0,45 \pm 0,018$ мм, Me 0,43 [0,33; 0,62], в 1 мм

от склеральной шпоры $0,32 \pm 0,015$ мм, Me 0,29 [0,23; 0,51] и в 2 мм от склеральной шпоры $0,195 \pm 0,010$ мм, Me 0,17 [0,15; 0,29]. Но статистически достоверной разницы зафиксировано не было. Однако, при сравнении полученных данных с неблагоприятным типом течения 2 стадии РН и контрольными значениями статистически достоверные различия были выявлены по всем показателям морфометрии ЦТ: в максимальной точке, соответственно, $p=0,003$ и $p=0,000$, в 1 мм от склеральной шпоры $p=0,015$ и $p=0,000$, в 2 мм от склеральной шпоры $p=0,000$ и $p=0,000$.

В сравнении с контролем было выявлено статистически достоверное изменение следующих параметров УБМ: уменьшение глубины передней камеры до $2,37 \pm 0,024$ мм ($p=0,000$), Me 2,37 [2,19; 2,57]; увеличение толщины хрусталика до $3,72 \pm 0,018$ мм ($p=0,000$), Me 3,73 [3,62; 3,88]; сокращение дистанции «трабекула-радужка» в 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,25 \pm 0,015$ мм ($p=0,000$), Me 0,22 [0,16; 0,40] и до $0,34 \pm 0,012$ мм ($p=0,000$), Me 0,33 [0,27; 0,43]; уменьшение дистанции «трабекула-цилиарные отростки» до $0,34 \pm 0,012$ мм ($p=0,000$), Me 0,78 [0,72; 1,01]; уменьшение толщины радужки в прикорневой и зрачковой зонах, соответственно, до $0,21 \pm 0,006$ мм ($p=0,041$), Me 0,20 [0,16; 0,25] и до $0,39 \pm 0,008$ мм ($p=0,002$), Me 0,38 [0,32; 0,47]; сокращение длины волокон цинновой связки до $0,49 \pm 0,028$ мм ($p=0,000$), Me 0,49 [0,33; 0,79]; сужение УПК до $33,18 \pm 1,418^\circ$ ($p=0,009$), Me 34,73 [21,48; 44,32], угла «склера-радужка» до $27,59 \pm 1,494^\circ$ ($p=0,036$), Me 26,27 [17,22; 43,21] и иридоцилиарного угла до $17,32 \pm 1,869^\circ$ ($p=0,006$), Me 18,24 [0,00; 30,26], а также уменьшение всех исследуемых параметров ЦТ: толщины максимальной до $0,45 \pm 0,018$ мм ($p=0,000$), Me 0,43 [0,33; 0,62], в 1 мм от склеральной шпоры до $0,32 \pm 0,015$ мм ($p=0,000$), Me 0,29 [0,23; 0,51] и в 2 мм от склеральной шпоры до $0,195 \pm 0,010$ мм ($p=0,000$), Me 0,17 [0,15; 0,29].

В сравнении с благоприятным типом течения 3 стадии РН статистически достоверное различие было обнаружено лишь в уменьшении глубины передней камеры до $2,37 \pm 0,024$ мм ($p=0,041$), Me 2,37 [2,19; 2,57].

В сравнении с неблагоприятным типом течения 2 стадии РН было зафиксировано статистически достоверное уменьшение глубины передней камеры до $2,37 \pm 0,024$ мм ($p=0,000$), Ме 2,37 [2,19; 2,57]; увеличение толщины хрусталика до $3,72 \pm 0,018$ мм ($p=0,002$), Ме 3,73 [3,62; 3,88]; уменьшение дистанций «трабекула-радужка» в 250 мкм от склеральной шпоры и «трабекула-цилиарные отростки», соответственно, до $0,25 \pm 0,015$ мм ($p=0,006$), Ме 0,22 [0,16; 0,40] и до $0,34 \pm 0,012$ мм ($p=0,039$), Ме 0,78 [0,72; 1,01], а также уменьшение максимальной толщины ЦТ до $0,45 \pm 0,018$ мм ($p=0,003$), Ме 0,43 [0,33; 0,62], толщины ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры до $0,32 \pm 0,015$ мм ($p=0,015$), Ме 0,29 [0,23; 0,51] и в 2 мм от склеральной шпоры до $0,195 \pm 0,010$ мм ($p=0,000$), Ме 0,17 [0,15; 0,29]. Данные представлены в таблицах 14,15,16.

Таблица 14 (начало) - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ при 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения с таковыми параметрами группы контроля без РН

Параметры УБМ	Контрольная группа без РН	3 стадия РН при неблагоприятном типе течения	p
	Ме [Q25; Q75]	Ме [Q25; Q75]	
1	2	3	4
толщина цилиарного тела максимальная (мм)	0,56 [0,55; 0,60]	0,43 [0,33; 0,62]	0,000
толщина цилиарного тела на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45 [0,43; 0,46]	0,29 [0,23; 0,51]	0,000
толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,32; 0,34]	0,17 [0,15; 0,29]	0,000

Таблица 14 (окончание) - Результаты анализа статистически достоверных различий средних параметров УБМ при 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения с таковыми параметрами группы контроля без РН

1	2	3	4
дистанция трабекула-радужка на расстоянии 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,31; 0,35]	0,22 [0,16; 0,40]	0,000
дистанция трабекула-радужка на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,43 [0,41; 0,44]	0,33 [0,27; 0,43]	0,000
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,92 [0,90; 0,95]	0,78 [0,72; 1,01]	0,000
толщина радужки в прикорневой зоне (мм)	0,22 [0,20; 0,23]	0,20 [0,16; 0,25]	0,041
толщина радужки в зрачковой зоне (мм)	0,42 [0,40; 0,45]	0,38 [0,32; 0,47]	0,002
глубина передней камеры (мм)	2,62 [2,59; 2,64]	2,37 [2,19; 2,57]	0,000
толщина хрусталика (мм)	3,56 [3,54; 3,60]	3,73 [3,62; 3,88]	0,000
протяженность волокон цинновой связки (мм)	0,63 [0,57; 0,65]	0,49 [0,33; 0,79]	0,000
угол склера-радужка (градусы)	30,70 [29,36; 32,49]	6,27 [17,22; 43,21]	0,036
иридо-цилиарный угол (градусы)	21,49 [19,76; 24,14]	18,24 [0,00; 30,26]	0,006
угол передней камеры (градусы)	37,52 [36,24; 39,21]	34,73 [21,48; 44,32]	0,009

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 15 - Результаты анализа различий параметров УБМ при 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения с таковыми параметрами при 3 стадии с благоприятным типом течения

Параметры УБМ	3 стадия РН при неблагоприятном типе течения	3 стадия РН при благоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
глубина передней камеры (мм)	2,37 [2,19; 2,57]	2,43 [2,33; 2,59]	0,041

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 16 - Результаты анализа различий параметров УБМ при 3 стадии РН с неблагоприятным типом течения с таковыми параметрами при 2 стадии РН с неблагоприятным типом течения

Параметры УБМ	3 стадия РН при неблагоприятном типе течения	2 стадия РН при неблагоприятном типе течения	p
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	
толщина цилиарного тела максимальная (мм)	0,43 [0,33; 0,62]	0,53 [0,41; 0,70]	0,003
толщина цилиарного тела на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,29 [0,23; 0,51]	0,34 [0,29; 0,58]	0,015
толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,17 [0,15; 0,29]	0,24 [0,19; 0,32]	0,000
дистанция трабекула-радужка на расстоянии 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,22 [0,16; 0,40]	0,29 [0,24; 0,37]	0,006
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,78 [0,72; 1,01]	0,84 [0,76; 0,95]	0,039
глубина передней камеры (мм)	2,37 [2,19; 2,57]	2,51 [2,41; 2,65]	0,000
толщина хрусталика (мм)	3,73 [3,62; 3,88]	3,64 [3,52; 3,74]	0,002

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В заключении данного раздела следует отметить, что согласно данным, таблицы 16, в которой представлен сравнительный анализ различий в параметрах УБМ по критерию Манна-Уитни при 3 стадии РН с неблагоприятным и благоприятным типами течения заболевания, статистически достоверные различия были выявлены лишь для параметра «глубина передней камеры» ($p=0,041$), что свидетельствует о том, что разделение 3 стадии РН на благоприятный и неблагоприятный типы может быть условным, несмотря на более тяжелое течение последнего. Однако с другой стороны УБМ не может являться ключевым в определении типа течения РН.

3.4.2.3. Изменения периферических отделов сетчатки при 3 стадии активной РН в зависимости от типа течения заболевания по данным УБМ

При 3 стадии РН с благоприятным типом течения, так же как и при 2 стадии заболевания, определяли признаки ДВ характерной треугольной формы

в виде области проминенции сетчатки в полость стекловидного тела. ДВ фиксировали в темпоральном, нижнем или верхнем сегментах. По протяженности он занимал 6-10 ЧМ, в среднем, $7,26 \pm 1,24$ ЧМ, Ме 7,0 [6,0; 8,5]. Его высота варьировала в диапазоне 0,29 – 0,46 мм, составляя, в среднем, $0,38 \pm 0,048$ мм, Ме 0,37 [0,35; 0,42].

У всех исследованных пациентов в проекции ДВ на поверхности сетчатки визуализировали помутнения в виде мембран с фиксацией к его поверхности, которые расценивали как ретиновитреальные неоваскулярные комплексы. АП неоваскулярных комплексов в проекции вала и перед ним находилась в диапазоне $28,9 \pm 5,47$ мм, Ме 29,0 [26,0; 33,0]. Протяженность участков экстраретинальной неоваскуляризации составляла от 1 до 4 суммарных или последовательных меридианов, в среднем, $2,29 \pm 0,85$ ЧМ, Ме 2,0 [2,0; 3,0].

В 71,4% случаев неоваскулярные комплексы на поверхности ДВ фиксировались в виде отдельных участков (Рисунок 25, 26), расположенных в темпоральном, верхнем или нижнем сегментах. В этих случаях меридианы определяли суммарно. И лишь в 28,6% случаев ЭРП обнаруживали в виде непрерывного участка, протяженностью не более 3 ЧМ, причем чаще в темпоральном сегменте, с распространением фиброваскулярной ткани по связке Вигера в направлении задней капсулы хрусталика с признаками тракции сетчатки в ее проекции (Рисунок 27).

Следует отметить, что при благоприятном типе течения 3 стадии активной РН ни в одном случае не было зафиксировано патологических изменений периферических отделов сетчатки в назальном сегменте.

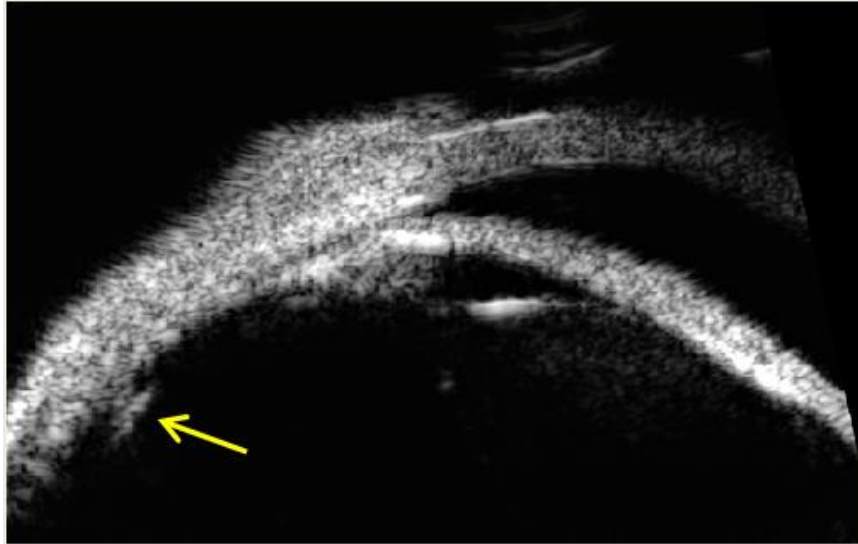


Рисунок 25 - Снимок УБМ периферии при благоприятном типе течения 3 стадии РН: плоский вал ЭРП в 3 зоне (темпоральный сегмент) с начальной ретиновитреальной неоваскуляризацией (стрелка)

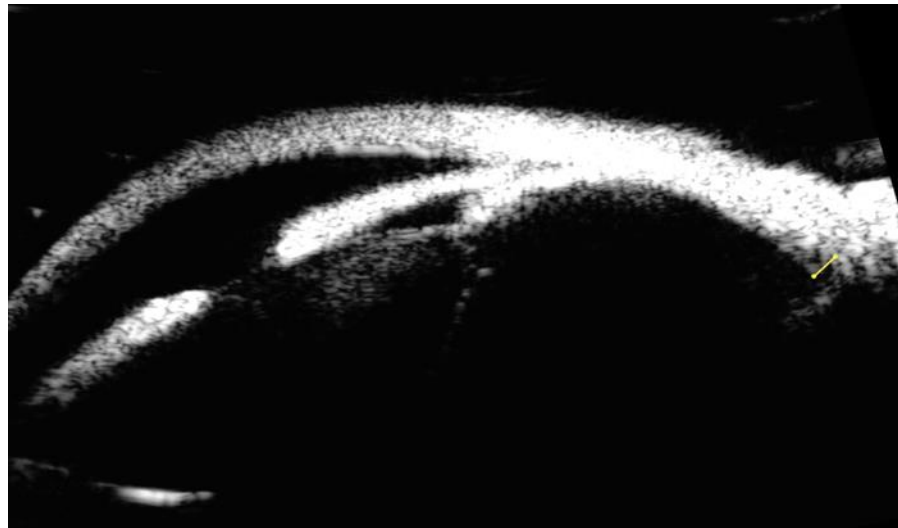


Рисунок 26 - Снимок УБМ периферии при 3 стадии РН с благоприятным типом течения: плоский вал экстраретинальной пролиферации в 3 зоне (верхний сегмент) с фиксацией к его вершине помутнений низкой акустической плотности, распространяющихся в полость стекловидного тела (ретиновитреальная неоваскуляризация)



Рисунок 27 - Снимок УБМ периферии при благоприятном типе течения 3 стадии активной РН: в 3 зоне глазного дна (темпоральный сегмент) непрерывный вал экстраретинальной пролиферации в виде «гребня» (желтая стрелка) с распространением ретиновитреальной неоваскуляризации по связке Вигера (белая стрелка)

При неблагоприятном типе течения 3 стадии активной РН изменения в периферических отделах сетчатки были еще более выраженными. Так, в сравнении с благоприятным типом течения заболевания отмечали большую протяженность ДВ в диапазоне 6-12 ЧМ, составившую, в среднем, $7,95 \pm 1,64$ ЧМ, Ме 7,5 [7,0; 9,0]. Во всех случаях в проекции ДВ выявляли признаки ретиновитреальной неоваскуляризации в виде мембран, имевших акустическую плотность в диапазоне $54,6 \pm 5,25$ дБ, Ме 55,5 [49,5; 58,0], что соответствовало высокой плотности помутнений при АП склеры 63 дБ. Протяженность зон ЭРП была больше, чем при благоприятном типе течения 3 стадии РН, находясь в диапазоне 3-9 ЧМ и составляя в среднем $5,85 \pm 1,53$ ЧМ, Ме 6,0 [5,0; 7,0]. Отмечалась также и большая высота вала ЭРП. Средний показатель морфометрии составил $0,74 \pm 0,18$ мм при диапазоне 0,53 – 1,3 мм, Ме 0,7 [0,63; 0,76]. В 65,1 % случаев (17 глаз) ДВ визуализировали в назальных сегментах в меридиане 2 - 4 ЧМ для правого глаза и 8-10 ЧМ для левого глаза. Помимо этого, во всех случаях регистрировали признаки вовлечения в патологический

процесс ЗГМ. Так, было выявлено увеличение толщины ЗГМ и ее АП различной степени за счет разрастания по ней неоваскуляризации, которая во всех случаях распространялась, как медиальнее, так и дистальнее вала с тенденцией разрастания по связке Вигера к задней капсуле хрусталика и определялась в виде мембраны, имевшей практически параллельный ход относительно плоскости сетчатки (Рисунок 28, 29). Большую высоту ДВ фиксировали в проекции зон экстраретинальной пролиферации, что вероятно было связано с тракционным воздействием неоваскулярных мембран на сетчатку в его проекции. В 15 % случаев (4 глаза) обнаруживали признаки плоской отслойки сетчатки, не определявшиеся с помощью других методов визуализации, высотой от 0,20 мм до 0,35 мм и протяженностью не более 4-х ЧМ (Рисунок 30).

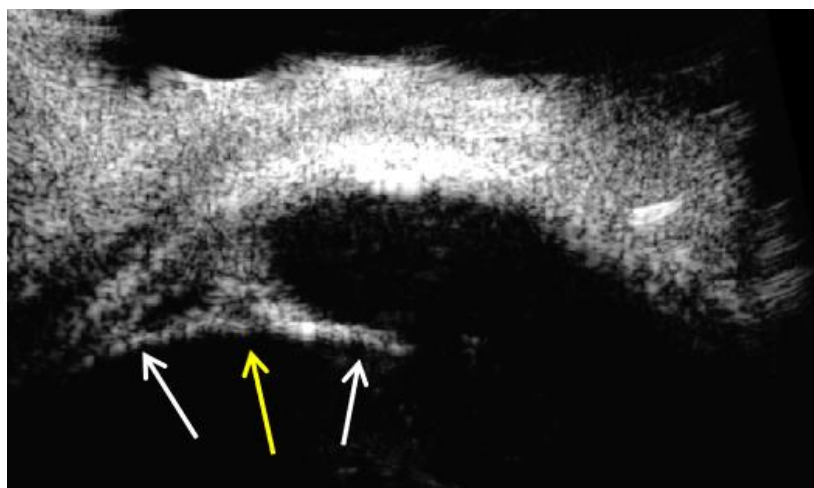


Рисунок 28 - Снимок УБМ периферии при неблагоприятном типе течения 3 стадии активной РН: во 2 зоне (назальный сегмент) высокий вал экстраретинальной пролиферации в виде «гребня» с фиксацией к его вершине помутнений высокой акустической плотности, распространяющихся в полости стекловидного тела медиальнее и латеральнее вала по связке Вигера

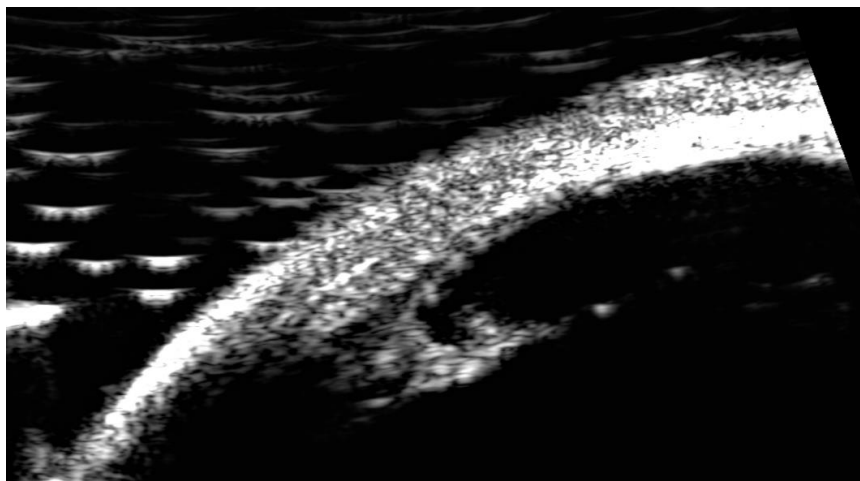


Рисунок 29 - Снимок УБМ периферии при неблагоприятном типе течения 3 стадии активной РН: во 2 зоне (назальный сегмент) высокий вал экстраретинальной пролиферации в виде «гребня» с фиксацией к его вершине акустически плотных помутнений, распространяющихся в полость стекловидного тела медиальнее и латеральнее вала (ретиновитреальная неоваскуляризация)

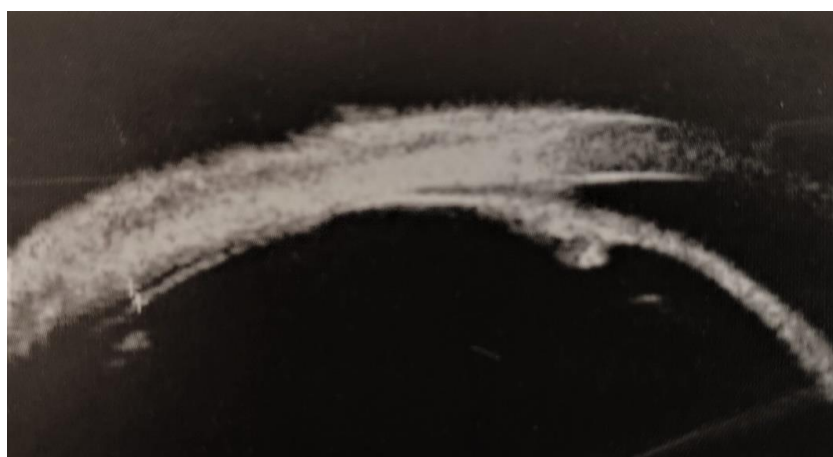


Рисунок 30 - Снимок УБМ периферии при неблагоприятном типе течения 3 стадии активной РН: определяется дистальный край вала экстраретинальной пролиферации во 2 зоне (назальный сегмент) в виде «гребня» с фиксацией к его вершине помутнений высокой акустической плотности, распространяющихся в полость стекловидного тела, локальная отслойка сетчатки дистальнее вала

Таблица 18 (начало) – Сводная таблица линейных и угловых параметров УБМ $M \pm m$ (средней и стандартной ошибки среднего) для всех исследуемых групп новорожденных с 1-3 стадиями активной РН при различных типах течения заболевания

Группы	Группа без РН	1 стадия РН с благоприятным типом течения	1 стадия РН с неблагоприятным типом течения	2 стадия РН с благоприятным типом течения	2 стадия РН с неблагоприятным типом течения	3 стадия РН с благоприятным типом течения	3 стадия РН с неблагоприятным типом течения
1	2	3	4	5	6	7	8
Число наблюдений	24	18	24	24	22	21	20
максимальная толщина ЦТ (мм)	0,58±0,008	0,57±0,013	0,57±0,010	0,54±0,015	0,53±0,016	0,46±0,018	0,45±0,018
толщина ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45±0,006	0,44±0,015	0,40±0,010	0,38±0,012	0,36±0,017	0,34±0,013	0,32±0,015
толщина ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33±0,003	0,31±0,010	0,28±0,007	0,27±0,009	0,24±0,008	0,22±0,012	0,195±0,010
дистанция трабекула-радужка в 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33±0,005	0,32±0,008	0,32±0,012	0,31±0,010	0,29±0,007	0,27±0,008	0,25±0,015
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,43±0,005	0,42±0,009	0,42±0,014	0,41±0,013	0,37±0,010	0,35±0,008	0,34±0,012

Таблица 18 (окончание) – Сводная таблица линейных и угловых параметров УБМ $M \pm m$ (средней и стандартной ошибки среднего) для всех исследуемых групп новорожденных с 1-3 стадиями активной РН при различных типах течения заболевания

1	2	3	5	6	7	8	9
дистанция трабекула-цилиарные отростки (мм)	0,93±0,010	0,92±0,018	0,88±0,016	0,87±0,019	0,84±0,012	0,82±0,018	0,81±0,018
толщина радужки в прикорневой зоне (мм)	0,22±0,004	0,21±0,009	0,21±0,005	0,21±0,006	0,21±0,006	0,20±0,005	0,21±0,006
толщина радужки в зрачковой зоне (мм)	0,43±0,007	0,42±0,010	0,42±0,008	0,41±0,009	0,41±0,008	0,40±0,007	0,39±0,008
глубина передней камеры (мм)	2,63±0,014	2,63±0,019	2,62±0,015	2,59±0,011	2,51±0,013	2,44±0,015	2,37±0,024
толщина хрусталика (мм)	3,56±0,010	3,58±0,0159	3,58±0,007	3,61±0,016	3,64±0,013	3,68±0,018	3,72±0,018
глубина задней камеры (мм)	0,51±0,007	0,51±0,011	0,52±0,007	0,52±0,013	0,51±0,013	0,45±0,036	0,46±0,025
длина волокон цинновой связки (мм)	0,62±0,010 4	0,61±0,015	0,60±0,012	0,57±0,029	0,53±0,016	0,51±0,028	0,49±0,028
угол склера-радужка (градусы)	31,17±0,52 2	30,14±0,855	30,07±0,817	30,05±1,116	29,57±1,176	28,93±1,449	27,59±1,494
угол склера-цилиарные отростки (градусы)	41,73±0,86 2	40,54±1,182	39,65±0,959	39,65±1,259	39,34±1,392	38,83±1,667	38,54±1,915
иридо-цилиарный угол (градусы)	22,89±0,89 6	20,96±1,155	20,30±1,046	19,97±0,910	19,65±0,768	19,22±1,245	17,32±1,869
угол передней камеры (градусы)	37,65±0,54 6	36,17±0,786	36,15±0,924	35,76±1,374	35,23±1,047	34,36±1,378	33,18±1,418

Таблица 19 (начало) – Сводная таблица линейных и угловых параметров УБМ (Me [Q1; Q3] [Медиана и Нижний квартиль (Q1) (или Перцентиль 25%) и Верхний квартиль (Q3) (или Перцентиль 75%)]) для исследуемых групп новорожденных с 1-3 стадиями активной РН при различных типах течения заболевания

Группы	Группа без РН	1 стадия РН с благоприятным типом течения	1 стадия РН с неблагоприятным типом течения	2 стадия РН с благоприятным типом течения	2 стадия РН с неблагоприятным типом течения	3 стадия РН с благоприятным типом течения	3 стадия РН с неблагоприятным типом течения
1	2	3	4	5	6	7	8
Число наблюдений	24	18	24	24	22	21	20
максимальная толщина ЦТ (мм)	0,56 [0,55; 0,60]	0,57 [0,45; 0,67]	0,57 [0,45; 0,63]	0,56 [0,39; 0,69]	0,53 [0,41; 0,70]	0,44 [0,37; 0,62]	0,43 [0,33; 0,62]
толщина ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры (мм)	0,45 [0,43; 0,46]	0,42 [0,36; 0,56]	0,41 [0,32; 0,51]	0,37 [0,32; 0,55]	0,34 [0,29; 0,58]	0,31 [0,27; 0,50]	0,29 [0,23; 0,51]
толщина ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,32; 0,34]	0,30 [0,25; 0,39]	0,28 [0,24; 0,36]	0,27 [0,22; 0,41]	0,24 [0,19; 0,32]	0,20 [0,16; 0,38]	0,17 [0,15; 0,29]
дистанция трабекуларадужка в 250 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,33 [0,31; 0,35]	0,31 [0,28; 0,39]	0,31 [0,23; 0,45]	0,31 [0,22; 0,44]	0,29 [0,24; 0,37]	0,27 [0,21; 0,34]	0,22 [0,16; 0,40]
дистанция трабекуларадужка в 500 мкм от склеральной шпоры (мм)	0,43 [0,41; 0,44]	0,42 [0,36; 0,50]	0,42 [0,30; 0,56]	0,41 [0,31; 0,54]	0,38 [0,28; 0,45]	0,36 [0,29; 0,41]	0,33 [0,27; 0,43]
дистанция трабекуларадужка от цилиарных отростков (мм)	0,92 [0,90; 0,95]	0,92 [0,81; 1,12]	0,87 [0,75; 1,05]	0,85 [0,76; 1,12]	0,84 [0,76; 0,95]	0,82 [0,64; 1,01]	0,78 [0,72; 1,01]

Таблица 19 (окончание) – Сводная таблица линейных и угловых параметров УБМ (Ме [Q1; Q3] [Медиана и Нижний квартиль (Q1) (или Перцентиль 25%) и Верхний квартиль (Q3) (или Перцентиль 75%)]) для исследуемых групп новорожденных с 1-3 стадиями активной РН при различных типах течения заболевания

1	2	3	4	5	6	7	8
толщина радужки в прикорневой зоне (мм)	0,22 [0,20; 0,23]	0,20 [0,17; 0,33]	0,21 [0,17; 0,26]	0,21 [0,15; 0,27]	0,21 [0,17; 0,28]	0,21 [0,16; 0,25]	0,20 [0,16; 0,25]
толщина радужки в зрачковой зоне (мм)	0,42 [0,40; 0,45]	0,41 [0,36; 0,51]	0,42 [0,36; 0,51]	0,43 [0,33; 0,48]	0,41 [0,36; 0,51]	0,41 [0,32; 0,45]	0,38 [0,32; 0,47]
глубина передней камеры (мм)	2,62 [2,59; 2,64]	2,62 [2,52; 2,81]	2,63 [2,46; 2,74]	2,59 [2,45; 2,68]	2,51 [2,41; 2,65]	2,43 [2,33; 2,59]	2,37 [2,19; 2,57]
толщина хрусталика (мм)	3,56 [3,54; 3,60]	3,60 [3,45; 3,69]	3,58 [3,51; 3,64]	3,62 [3,42; 3,74]	3,64 [3,52; 3,74]	3,70 [3,56; 3,82]	3,73 [3,62; 3,88]
глубина задней камеры (мм)	0,52 [0,48; 0,53]	0,52 [0,42; 0,58]	0,52 [0,44; 0,57]	0,53 [0,37; 0,68]	0,50 [0,41; 0,63]	0,45 [0,19; 0,76]	0,46 [0,24; 0,64]
длина волокон цинновой связки (мм)	0,63 [0,57; 0,65]	0,61 [0,48; 0,72]	0,61 [0,48; 0,74]	0,56 [0,35; 1,02]	0,51 [0,41; 0,72]	0,49 [0,34; 0,82]	0,49 [0,33; 0,79]
угол склера-радужка (градусы)	30,70 [29,36; 32,49]	29,10 [25,54; 38,22]	29,22 [25,06; 42,06]	29,56 [23,01; 43,81]	29,31 [21,22; 40,24]	30,28 [19,31; 43,21]	26,27 [17,22; 43,21]
угол склера-цилиарные отростки (градусы)	40,16 [39,24; 43,84]	38,99 [35,14; 54,01]	38,39 [34,67; 55,12]	38,72 [25,96; 52,44]	38,52 [27,48; 51,18]	39,28 [25,32; 56,19]	36,37 [26,12; 56,21]
иридо-цилиарный угол (градусы)	21,49 [19,76; 24,14]	19,60 [16,12; 35,41]	19,29 [15,28; 35,28]	19,34 [14,84; 36,49]	19,27 [14,21; 29,34]	19,32 [0,00; 32,18]	18,24 [0,00; 30,26]
угол передней камеры (градусы)	37,52 [36,24; 39,21]	36,75 [29,51; 41,54]	34,84 [29,14; 47,13]	35,36 [23,54; 51,21]	34,10 [27,16; 43,78]	36,14 [22,48; 43,24]	34,73 [21,48; 44,32]

Проведенный сравнительный анализ полученных данных выявил статистически достоверные различия по всем исследованным показателям, за исключением протяженности ДВ. Высота вала ЭРП, визуализируемого при помощи УБМ, была достоверно выше ($p=0,000$). Протяженность вала ЭРП также имела достоверные различия и при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН была больше ($p=0,000$). Плотность помутнений, фиксированных к вершине ДВ при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН, была более высокой ($p=0,000$), что обусловлено большей зрелостью новообразованных сосудов.

Таким образом, при 3 стадии активной РН, несмотря на отсутствие существенных различий между типами течения в показателях, определяющих анатомо-топографические соотношения структур переднего сегмента, исследование периферических отделов сетчатки при неблагоприятном типе течения 3 стадии заболевания выявило более выраженные патологические изменения, проявлявшиеся в большей протяженности и высоте вала экстраретинальной пролиферации, а также большей плотности фиброваскулярной ткани на поверхности сетчатки, способствующей тракционному воздействию и формированию тракционных отслоек сетчатки.

Результаты исследований, описанных в данной главе, свидетельствуют о том, что с течением заболевания существенно изменяются анатомо-топографические соотношения структур переднего сегмента глаза и нарастают патологические изменения в периферических отделах сетчатки. Наиболее чувствительной структурой является ЦТ, толщина которого относительно контрольных значений начинает уменьшаться уже при благоприятном типе течения 1 стадии, а прогрессирование заболевания сопровождается более выраженными его дистрофическими изменениями, проявляющимися в снижении толщины во всех исследуемых участках. Помимо этого, происходит также изменение и других линейных параметров, определяющих соотношения структур переднего сегмента глаза, основными из которых являются глубина передней камеры и толщина хрусталика. Исследованные угловые параметры

при активной РН являются менее чувствительными. Исследование периферических отделов сетчатки свидетельствует о том, что 1 стадия заболевания сопровождается минимальными структурными нарушениями и отсутствием изменений витреоретинального интерфейса. 2 стадия заболевания характеризуется наличием признаков ДВ с начальными изменениями витреоретинального интерфейса при неблагоприятном типе течения заболевания. У пациентов с 3 стадией активной РН происходят грубые изменения витреоретинального интерфейса, сопровождающиеся тракциями сетчатки и формированием субклинических отслоек сетчатки при неблагоприятном типе течения заболевания.

ГЛАВА 4

РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ СТАДИЙ И ТИПОВ ТЕЧЕНИЯ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НА ОСНОВАНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПАРАМЕТРОВ УБМ

В предыдущей главе настоящего исследования представлены результаты УБМ, касающиеся оценки анатомо-топографических соотношений переднего сегмента глаза и изменений периферических отделов сетчатки при 1-3 стадиях активной РН в зависимости от типа течения заболевания. Проведенный анализ свидетельствует о специфичности полученных данных для классического течения конкретных стадий РН, а также типов их течения (благоприятного и неблагоприятного).

Исследования, представленные в данной главе настоящего исследования, направлены на:

- определение рационального алгоритма диагностики и тактики лечения недоношенных новорожденных с различными типами течения 1-3 стадий активной РН на основании данных УБМ;
- оценку клинической эффективности определения 1-3 стадий и типов течения активной РН с применением информативных УБМ - предикторов и прогностических моделей.

4.1. Алгоритм диагностики активных стадий и типов течения активной РН на основании информативных УБМ - параметров

Для определения рационального алгоритма диагностики активной РН на основании данных УБМ необходимо:

- выявить наиболее информативные диагностически значимые УБМ-параметры (предикторы);
- на основе выявленных УБМ - предикторов разработать прогностические

модели для определения 1-3 стадий активной РН и типов их течения;

- на основании диагностически значимых УБМ - предикторов и разработанных прогностических моделей предложить рациональный алгоритм диагностики и тактики лечения недоношенных новорожденных с 1-3 стадиями РН при различных типах течения заболевания.

4.1.1. Диагностически значимые параметры УБМ

В ходе проведенных методом УБМ исследований у пациентов с 1-3 стадиями активной РН (n=144) были изучены и представлены математические выражения анатомо-топографических соотношений и морфометрические показатели структур переднего отрезка глаза.

Учитывая большое число изученных УБМ - параметров и в связи с необходимостью выявления наиболее чувствительных из них в отношении определения стадии и типа течения заболевания, они были включены в ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC) для каждого из них (таблица 20).

Таблица 20 (начало) – Диагностическая значимость УБМ-параметров в зависимости от площади под ROC-кривой (AUC)

Диагностический параметр УБМ	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	p	Ранг (по шкале диагностической значимости)
1	2	3	4	5	6
глубина ПК	0,813	0,044	0,726-0,899	0,009	1
толщина ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры	0,782	0,004	0,774-0,790	0,000	2
толщина ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры	0,780	0,008	0,764-0,796	0,000	3
толщина радужки в зрачковой зоне	0,767	0,016	0,736-0,798	0,001	4

Таблица 20 (окончание) – Диагностическая значимость УБМ-параметров в зависимости от площади под ROC-кривой (AUC)

1	2	3	4	5	6
длина волокон цинновой связки	0,752	0,019	0,713-0,790	0,001	5
глубина ЗК	0,739	0,011	0,716-0,761	0,000	6
толщина хрусталика	0,737	0,026	0,686-0,788	0,003	7
дистанция трабекула-цилиарные отростки	0,716	0,008	0,699-0,732	0,000	8
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры	0,703	0,003	0,697-0,710	0,000	9
дистанция трабекула-радужка в 250 мкм от склеральной шпоры	0,703	0,003	0,697-0,709	0,000	10
толщина ЦТ максимальная	0,703	0,024	0,656-0,749	0,002	11
угол склера-радужка	0,696	0,002	0,692-0,700	0,000	12
угол склера-цилиарные отростки	0,694	0,021	0,654-0,734	0,002	13
иридо-цилиарный угол	0,687	0,018	0,652-0,721	0,001	14
УПК	0,673	0,092	0,493-0,854	0,044	15
толщина радужки у корня	0,518	0,078	0,365-0,671	0,031	16

Данные таблицы 20 свидетельствуют о том, что очень хороший показатель AUC ($0,9 > AUC \geq 0,8$) имеет глубина передней камеры; хороший показатель AUC ($0,8 > AUC \geq 0,7$) отмечается по следующим параметрам: толщина ЦТ на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, толщина радужки в зрачковой зоне, длина визуализируемых волокон цинновой связки, глубина задней камеры, толщина хрусталика, дистанция «трабекула-цилиарные отростки», дистанции «трабекула-радужка» на расстоянии 500 мкм и 250 мкм от склеральной шпоры, а также максимальная толщина цилиарного тела; средний показатель AUC ($0,7 > AUC \geq 0,6$) имеют угловые параметры: «склера-

радужка», «склера - цилиарные отростки», «иридоцилиарный угол» и угол передней камеры; неудовлетворительный показатель ($0,6 > AUC \geq 0,5$) имеет толщина радужки у корня.

Дополнительно для каждого УБМ-параметра определяли тесноту связи с типом течения и стадией активной РН с использованием аналога коэффициента корреляции Спирмена (таблица 21).

Таблица 21 – Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена для УБМ-параметров со стадией и типом течения активной РН для 1-3 стадий РН

Параметры	Тип	Стадия
толщина ЦТ максимальная	-0,023	-0,533
толщина ЦТ в 1 мм от склеральной шпоры	-0,179	-0,542
толщина ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры	-0,191	-0,637
дистанция трабекула-радужка в 250 мкм от склеральной шпоры	-0,110	-0,467
дистанция трабекула-радужка в 500 мкм от склеральной шпоры	-0,099	-0,491
дистанция трабекула-цилиарные отростки	-0,138	-0,421
толщина радужки у корня	0,032	-0,093
толщина радужки в зрачковой зоне	-0,072	-0,234
глубина передней камеры	-0,150	-0,741
толщина хрусталика	0,067	0,561
глубина задней камеры	-0,001	-0,237
длина волокон цинновой связки	-0,063	-0,442
угол склера-радужка	-0,056	-0,130
угол склера-цилиарные отростки	-0,057	-0,083
иридо-цилиарный угол	-0,077	-0,060
УПК	-0,068	-0,122

Из таблицы 21 следует, что статистически значимые обратные корреляционные связи установлены для стадии РН с глубиной передней камеры ($r_s = -0,741$, $p < 0,05$) и толщиной цилиарного тела во всех исследуемых участках: на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры ($r_s = -0,637$, $p < 0,05$), на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры ($r_s = -0,542$, $p < 0,05$) и максимальной толщиной цилиарного тела ($r_s = -0,533$, $p < 0,05$). Статистически значимая прямая корреляционная связь установлена для стадии РН с толщиной хрусталика ($r_s =$

0,561, $p < 0,05$). Все выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока, за исключением глубины передней камеры, которая имела высокую тесноту. Значимых корреляционных связей параметров УБМ с типом течения заболевания зафиксировано не было.

4.1.2. Прогностические показатели для определения стадии активной РН по данным УБМ

Проведенный комплексный статистический анализ полученных результатов позволил получить ряд наиболее значимых предикторов, на основании которых были построены прогностические модели для определения стадии и типа течения активной РН, в основу которых был положен метод логистической регрессии.

Для построения прогностических моделей с целью прогнозирования наличия заболевания, а также 1-3 стадий активной РН были отобраны 3 диагностических УБМ - параметра, между которыми отсутствовала взаимная корреляционная связь и которые использовались в качестве «вводных» переменных на начальном этапе. К ним относились: глубина передней камеры (AUC 0,813), толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры (AUC 0,782) и глубина задней камеры (AUC 0,739). Для определения наиболее значимых переменных использовали метод пошагового отбора для дальнейшего построения прогностических моделей, в основу которых был положен метод логистической регрессии.

Для прогнозирования наличия и отсутствия активной РН рассматривали обобщенные данные всех новорожденных младенцев: группы без РН ($n=24$) и объединенные данные групп с 1-3 стадией РН ($n=144$). Путем пошагового отбора были получены наиболее значимые УБМ - параметры, которыми являлись глубина передней камеры (X_1) и толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры (X_2). На их основе построено уравнение логистической регрессии:

$$Y_{0123} = \exp(33,861 - 9,240 * X_1 - 27,145 * X_2) / (1 + \exp(33,861 - 9,240 * X_1 - 27,145 * X_2)),$$

где Y_{0123} – вероятность наличия активной РН.

Смоделированная логистическая регрессия для разграничения новорожденных без РН от преждевременно рожденных младенцев с активной РН была статистически достоверной ($p < 0,001$). Выполненный ROC - анализ позволил определить пороговое значение функции. Площадь под ROC - кривой составила $0,944 \pm 0,07$ (95% ДИ 0,930 - 0,959, $p = 0,000$), что указывало на высокую диагностическую эффективность модели. Значение прогностической функции в точке cut-off составило 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия активной РН. Чувствительность и специфичность полученной модели оказались высокими, составив, соответственно, 100% и 95% при точности 97% (Рисунок 31).

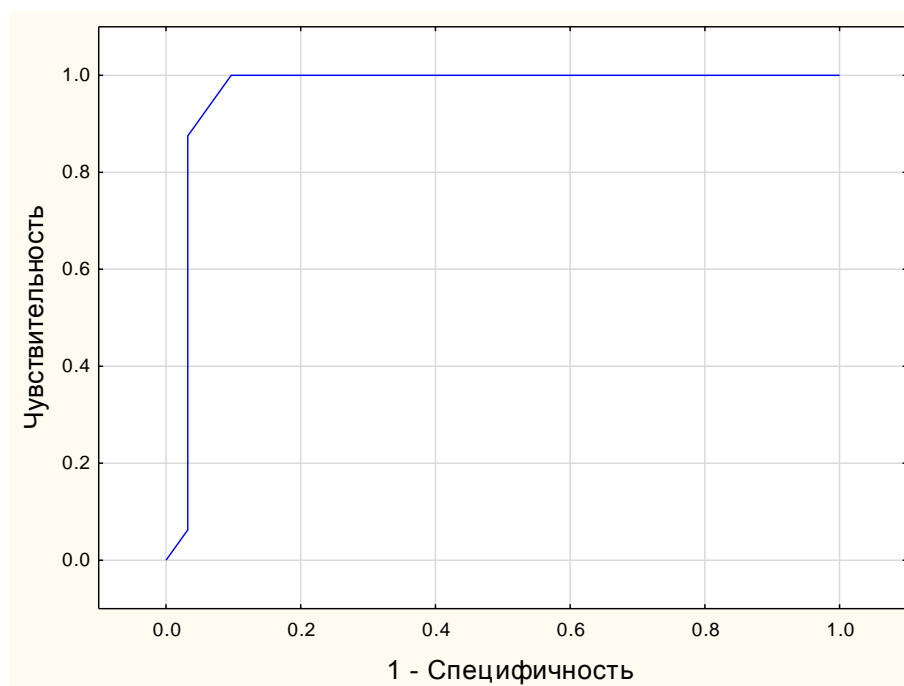


Рисунок 31 - График ROC-кривой диагностической способности логистической регрессионной модели для группы младенцев без РН и обобщенной группы новорожденных с 1-3 стадиями активной РН

Прогностическая модель для определения 1 стадии заболевания была построена на основании параметра «толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры», как наиболее информативного. Для прогнозирования 1 стадии активной РН рассматривали данные группы новорожденных без РН (n=24) и младенцев с 1 стадией активной РН (n=47). Полученное бинарное уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$Y01 = \exp(11,148 - 33,688 * X2) / (1 + \exp(11,148 - 33,688 * X2)),$$

где Y01 - зависимая переменная для определения 1 стадии заболевания (отклик), а X2 – толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры.

Смоделированная логистическая регрессия была статистически достоверной ($p < 0,001$). Согласно данным ROC – анализа, построенная прогностическая модель показала хорошую диагностическую эффективность, показатель AUC составил $0,884 \pm 0,015$ (95% ДИ 0,854 - 0,915; $p = 0,003$). Значение прогностической функции в точке cut-off составило 0,5, что предполагает наличие 1 стадии при значениях функции равным или превышающим данное значение. При этом чувствительность данной модели, то есть способность к выявлению 1 стадии заболевания, оказалась недостаточно высокой, составив лишь 42%, в то время как ее специфичность, то есть способность выявления отсутствия признаков РН, оказалась значительно выше, составив 81,95% (Рисунок 32). Точность полученной модели также оказалась низкой, составив всего 67%.

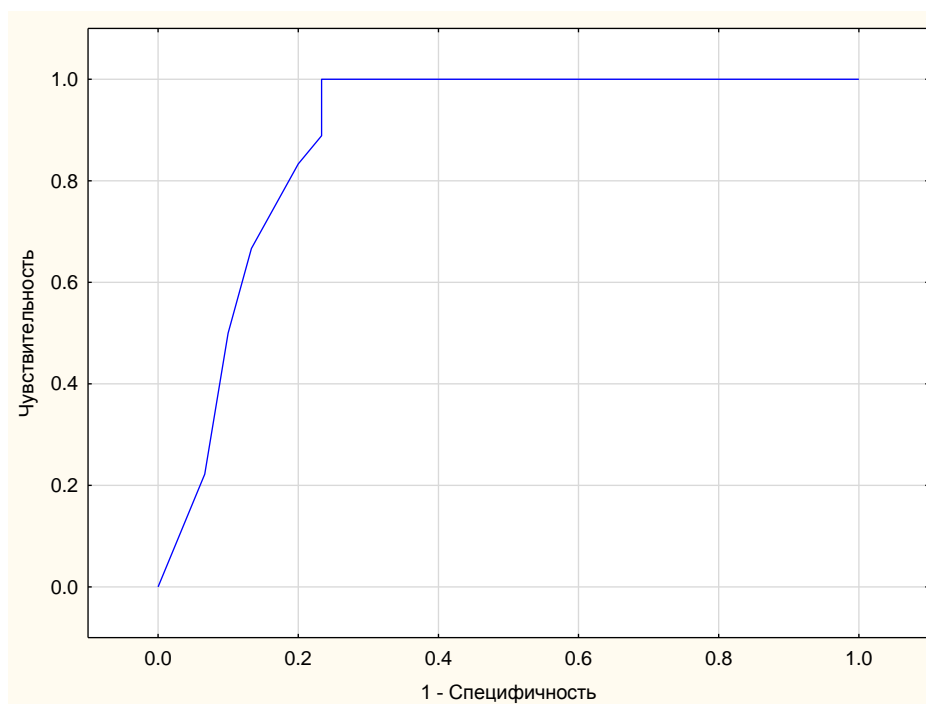


Рисунок 32 - График ROC-кривой диагностической способности логистической регрессионной модели для группы младенцев без РН и группы новорожденных с 1 стадией активной РН

Для определения 1 и 2 стадий активной РН рассматривали данные младенцев с 1 стадией ($n = 47$) и 2 стадией ($n = 46$) заболевания.

В ходе отбора переменных наиболее значимыми УБМ - показателями также явились глубина передней камеры ($X1$) и толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры ($X2$), на основании которых и было построено следующее уравнение логистической регрессии:

$$Y_{12} = \exp(35,076 - 11,708 * X1 - 16,833 * X2) / (1 + \exp(35,076 - 11,708 * X1 - 16,833 * X2)),$$

где: Y_{12} – зависимая переменная для определения 1 и 2 стадий активной РН.

Полученная регрессионная модель для оценки наличия 1 и 2 стадий активной РН была статистически достоверной ($p < 0,001$) и указывала на хорошее разделение данных групп новорожденных с показателем AUC

0,958±0,03 (95% ДИ 0,941 - 0,973; p = 0,01). Значение прогностической функции в точке cut-off составило 0,5, что предполагает наличие 2 стадии РН при значениях функции равных 0,5 или превышающим данное значение. При показателях функции менее 0,5 прогнозируют 1 стадию активной РН. В данном случае чувствительность, специфичность и точность полученной модели составили, соответственно, 84%, 91% и 90% (Рисунок 33).

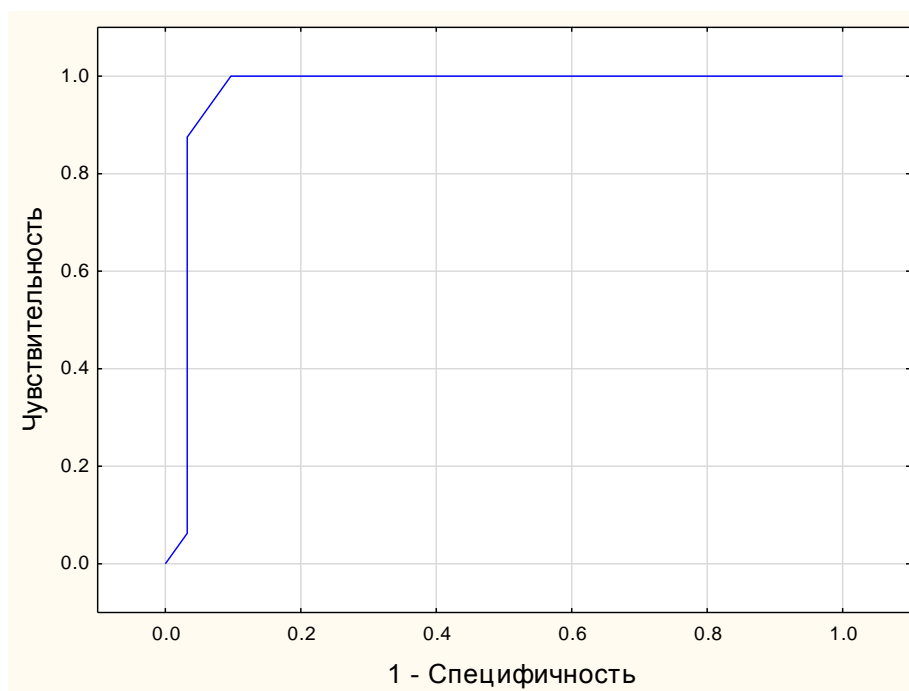


Рисунок 33 - График ROC-кривой диагностической способности логистической регрессионной модели для групп новорожденных с 1 и 2 стадиями активной РН

Для определения 2 стадии и 3 стадии активной РН рассматривали данные младенцев со 2 стадией (n = 46) и 3 стадией (n=51) заболевания. В ходе пошагового отбора переменных наиболее значимым параметром УБМ для возможности разграничения данных стадий явилась глубина передней камеры (X1), на основании которого было построено бинарное уравнение логистической регрессии:

$$Y_{23} = \exp(55,046 - 22,178 * X1) / (1 + \exp(55,046 - 22,178 * X1)),$$

где: Y₂₃ – зависимая переменная для определения 2 и 3 стадий РН.

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение функции было определено с использованием ROC - анализа. Площадь под ROC - кривой составила $0,862 \pm 0,017$ (95% ДИ 0,827 - 0,897; $p = 0,005$). Значение прогностической функции в точке cut-off составило 0,9, что предполагает наличие 3 стадии РН при значениях функции $\geq 0,9$ и 2 стадии РН при значениях $< 0,9$. Полученная модель логистической регрессии для прогнозирования 2 и 3 стадий активной РН показала хорошее разделение данных групп новорожденных и высокую способность к классификации с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, соответственно, 80%, 81% и 81% (Рисунок 34).

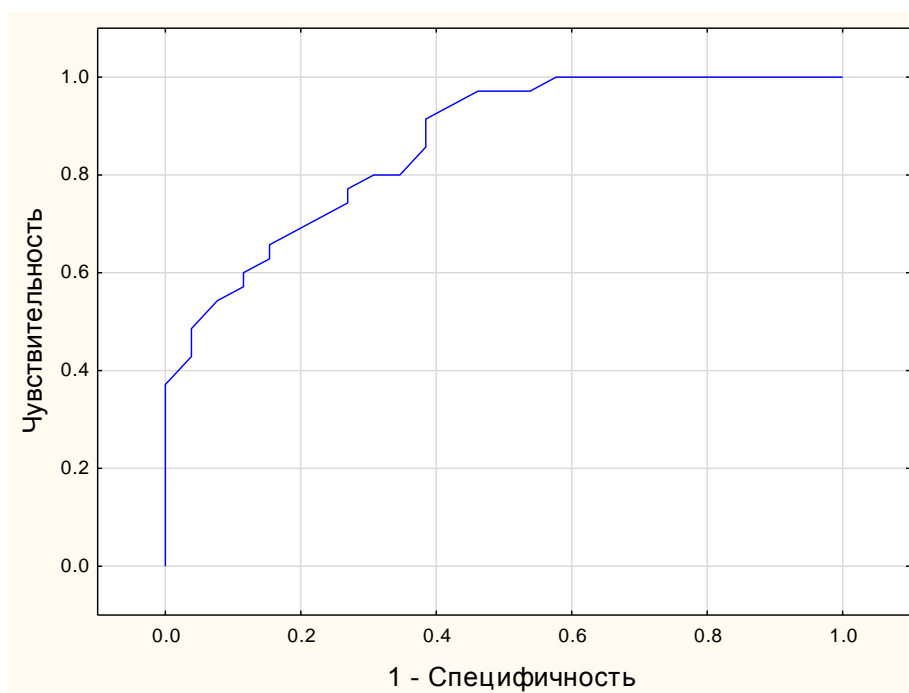


Рисунок 34 - График ROC-кривой диагностической способности логистической регрессионной модели для групп новорожденных с 2 и 3 стадиями активной РН

4.1.3. Прогностические показатели для определения типа течения активной РН по данным УБМ

В диагностике РН важно не только выявить наличие заболевания и определить его стадию в активном периоде, но еще более важным моментом

является точная оценка типа течения активной РН, от которой зависят своевременность и выбор тактики лечения заболевания.

Для построения прогностических моделей, позволяющих определять тип течения 1-3 стадий активной РН, в качестве зависимой переменной использовали дихотомический признак типа течения активной РН (благоприятный тип, неблагоприятный тип).

При построении прогностических моделей с целью прогнозирования благоприятного и неблагоприятного типов течения заболевания при 1-3 стадиях активной РН были использованы диагностические УБМ - параметры, полученные при морфометрии изменений периферических отделов сетчатки. Также как и в случае определения стадий активной РН для выявления наиболее значимых переменных применяли метод пошагового отбора с последующим построением прогностических моделей на основе метода бинарной логистической регрессии.

Для определения типа течения 1 стадии РН использовали показатель «толщина хориоретинального комплекса» на периферии темпорального сегмента. Однако прогностическую модель на основании данного параметра построить не удалось.

Прогностическая модель, позволяющая определить тип течения заболевания при 2 стадии активной РН, была построена на основании параметра «протяженность демаркационного вала», поскольку остальные параметры при пошаговом отборе показали меньшую информативность:

$$Y_2 = \exp(-10,282 + 1,784 * X) / (1 + \exp(-10,282 + 1,784 * X)),$$

где: Y_2 – зависимая переменная, характеризующая тип течения 2 стадии активной РН (благоприятный/неблагоприятный); X – протяженность визуализируемого при УБМ демаркационного вала.

Полученная регрессионная модель для определения типа течения 2

стадии активной РН была диагностически значимой ($p < 0,001$). Проведенный ROC - анализ показал, что смоделированная логистическая регрессия для прогнозирования типа течения 2 стадии активной РН имеет хорошее разделение данных групп новорожденных и высокую способность к классификации. Площадь под ROC - кривой для данной модели составила $0,873 \pm 0,015$ (95% ДИ 0,843 - 0,903; $p = 0,001$). Значение прогностической функции в точке cut-off составило 0,4, что предполагает наличие неблагоприятного типа течения 2 стадии активной РН при значениях функции $\geq 0,4$ и благоприятного типа течения 2 стадии РН при значениях $< 0,4$. При задаваемых значениях независимой переменной "X", то есть при увеличении протяженности демаркационного вала вероятность неблагоприятного типа течения возрастает.

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили, соответственно, 75% и 100%, точность - 87% (Рисунок 35).

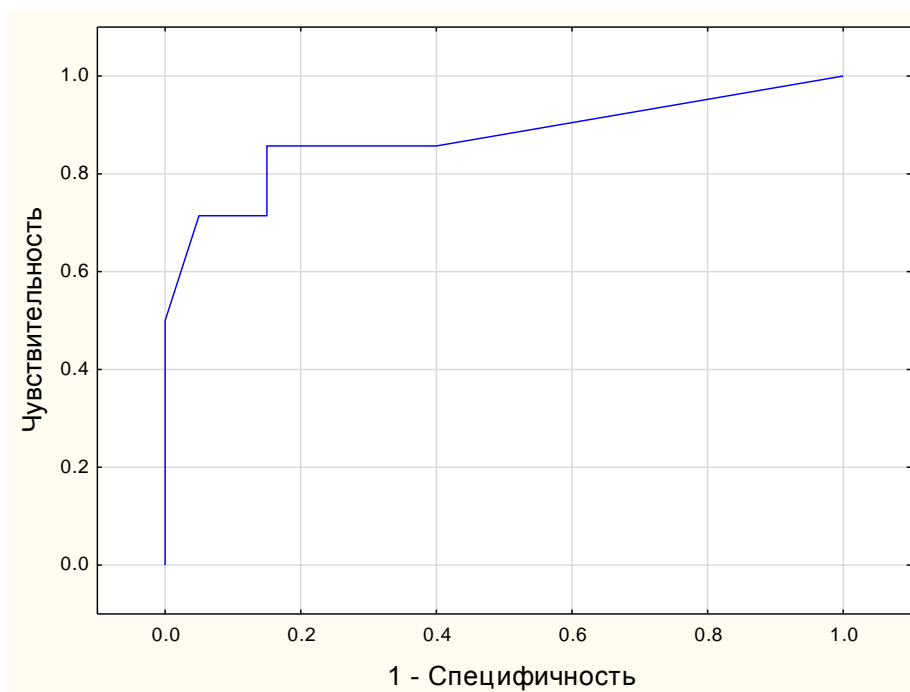


Рисунок 35 - График ROC- кривой диагностической способности логистической регрессионной модели для групп новорожденных с благоприятным и неблагоприятным типами течения 2 стадии активной РН

При построении прогностической модели с целью определения типа течения 3 стадии активной РН в качестве «вводных» переменных были использованы следующие параметры УБМ: высота и протяженность вала ЭРП, а также акустическая плотность помутнений в проекции вала. Далее, путем пошагового отбора была выделена наиболее значимая переменная, которой стала протяженность вала ЭРП. На ее основе было построено уравнение логистической регрессии, имеющее следующий вид:

$$Y_3 = \exp(-10,439 + 2,749 * X) / (1 + \exp(-10,439 + 2,749 * X)),$$

где: Y_3 – зависимая переменная, характеризующая тип течения 3 стадии активной РН (благоприятный/неблагоприятный); X – протяженность визуализируемого при УБМ вала ЭРП.

Полученная прогностическая регрессионная модель для определения типа течения 3 стадии РН была статистически значимой ($p < 0,001$). Прогностическое значение функции было определено с помощью ROC - анализа. Площадь под ROC - кривой составляла $0,995 \pm 0,007$ (95% ДИ $0,981-1,0$; $p = 0,002$). Значение прогностической функции в точке cut-off составило 0,6, что предполагает наличие неблагоприятного типа течения 3 стадии РН при значениях функции равных или превышающих данный показатель, благоприятного типа течения 3 стадии РН при значениях функции менее 0,6. Полученная модель показала высокую предсказательную способность и высокую диагностическую эффективность с отличным разделением новорожденных на благоприятный и неблагоприятный типы течения 3 стадии РН. Чувствительность, специфичность и точность полученной модели оказались высокими и составили, соответственно, 91%, 95% и 93% (Рисунок 36).

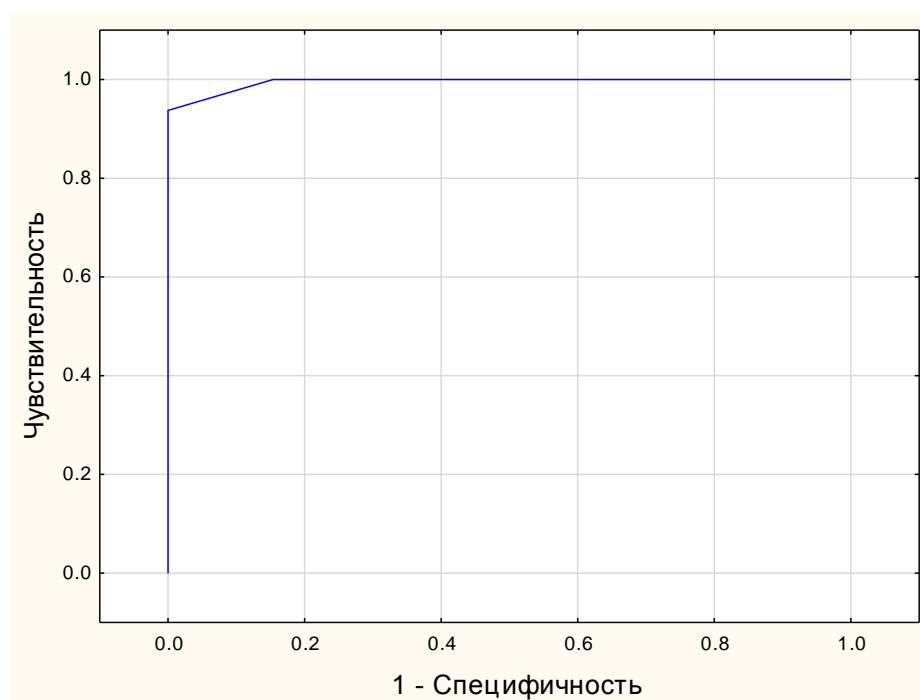


Рисунок 36 - График ROC- кривой диагностической способности логистической регрессионной модели для групп новорожденных с благоприятным и неблагоприятным типами течения 3 стадии активной РН.

На основании результатов, полученных в ходе проведенного исследования, нами разработан алгоритм диагностики недоношенных новорожденных с активной РН с использованием метода УБМ.

4.1.4. Рациональный алгоритм диагностики пациентов с активной РН

Алгоритм диагностики недоношенных новорожденных с активной РН с использованием метода УБМ, представленный на рисунке 37, заключается в следующем.

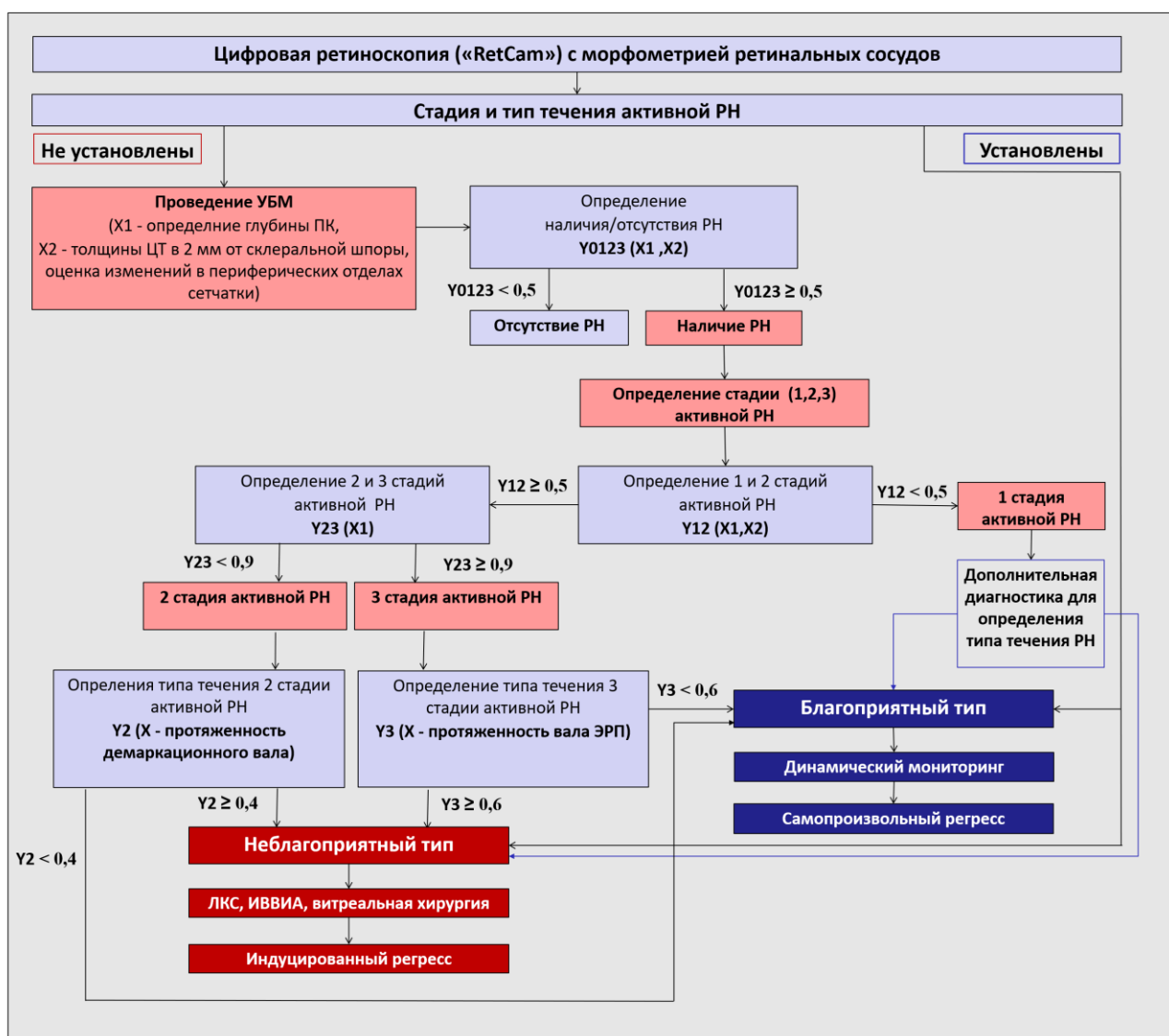


Рисунок 37 – Алгоритм диагностики и тактики ведения недоношенных новорожденных с активной РН на основании данных УБМ

На 2-4 неделе жизни недоношенных новорожденных выполняют скрининговый осмотр младенцев из группы риска по развитию РН. Скрининг осуществляется в региональном перинатальном центре, либо в специализированном офтальмологическом центре и включает проведение цифровой ретиноскопии с последующим анализом снимков, а также выполнением цифровой морфометрии ретинальных сосудов и сетчатки. По результатам проведенного исследования специалист определяет стадию и тип течения заболевания, а также необходимость проведения УБМ.

УБМ выполняют при отсутствии возможности однозначного определения

наличия заболевания, стадии и типа течения активной РН на основании данных цифровой ретиноскопии и цифровой морфометрии, например, при наличии ригидного зрачка, сосудистой сумки хрусталика, недостаточной прозрачности оптических сред, затрудняющих детальную оценку патологических изменений в периферических отделах сетчатки; при 2 и 3 стадиях заболевания с локализацией патологического процесса в 3-й или передней части 2-й зоны глазного дна, а также при наличии у пациента нарушений печеночного и почечного обмена, а также пациентам с тяжелым соматическим состоянием вне зависимости от результатов цифровой ретиноскопии.

При проведении УБМ оценивают глубину передней камеры и толщину ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры. По полученным данным специалист, используя прогностическую модель для определения наличия заболевания, осуществляет расчеты. В случае, когда результаты модели свидетельствуют о наличии заболевания, специалист, используя прогностические модели типирования, переходит к определению стадии активной РН. Используя прогностические модели, проводится уточнение стадии активной РН и дифференциальная диагностика между 1 или 2 стадией и между 2 или 3 стадиями, соответственно.

При наличии у пациента по результатам выполненных расчетов 1 стадии активной РН, пациенту требуется проведение дополнительной диагностики для достоверного определения типа течения заболевания с целью определения дальнейшей тактики ведения. В случае, когда полученные результаты свидетельствуют о наличии 2 или 3 стадии активной РН, эксперт по соответствующей прогностической модели производит расчеты для точной идентификации стадии заболевания с дальнейшим уточнением типа течения РН. Определение типа течения РН для 2 стадии производится на основании предиктора «протяженность демаркационного вала», для 3 стадии - на основании параметра «протяженность вала экстраретинальной пролиферации». Результаты, полученные в ходе расчетов, являются основополагающими при выборе оптимальной тактики ведения пациента.

Точная оценка типа течения активной РН является определяющей в выборе тактики ведения пациента. Поскольку благоприятный тип течения РН характеризуется низким риском прогрессирования патологических изменений, основной тактикой ведения пациента в данном случае является динамический мониторинг с проведением регулярных осмотров вплоть до перехода заболевания в фазу регресса. Периодичность осмотров определяют согласно стадии активной РН. Неблагоприятный тип течения заболевания предполагает проведение активных лечебных мероприятий, поскольку сопровождается более тяжелыми клиническими проявлениями и ведет к дальнейшему прогрессированию патологических изменений.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что большинство из оцениваемых параметров УБМ, определяющих анатомо-топографические соотношения структур переднего сегмента глаза, имеют высокую диагностическую информативность. Так по данным проведенного ROC - анализа очень хороший показатель отмечается по глубине передней камеры и хороший показатель AUC, соответственно, по толщине ЦТ на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, толщине радужки в зрачковой зоне, длине визуализируемых волокон цинновой связки, глубине задней камеры, толщине хрусталика, дистанциям «трабекула-цилиарные отростки», «трабекула-радужка» на расстоянии 500 мкм и 250 мкм от склеральной шпоры, а также максимальной толщине цилиарного тела.

Также выявлена корреляционная связь ряда УБМ-параметров со стадией активной РН: высокая обратная теснота корреляционной связи со стадией заболевания для глубины передней камеры ($r_s = -0,740$, $p < 0,05$), заметная обратная корреляционная связь для толщины цилиарного тела во всех исследуемых зонах с наиболее значимой для параметра «толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры» ($r_s = -0,637$, $p < 0,05$), заметная прямая теснота корреляционной связи для толщины хрусталика ($r_s = -0,561$, $p < 0,05$).

В результате пошагового отбора были определены наиболее значимые диагностические параметры УБМ для определения стадии и типа течения активной РН, на основании которых с использованием метода логистической регрессии были построены прогностические модели. Для прогнозирования наличия или отсутствия признаков РН, а также для 1 и 2 стадий активной РН наиболее информативными параметрами УБМ оказались толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры и глубина передней камеры, для 3 стадии - глубина передней камеры. Для определения типа течения активной РН наиболее информативными для 2 стадии РН явилась протяженность ДВ, а для 3 стадии - протяженность вала ЭРП.

Все прогностические модели, за исключением модели, построенной для разграничения новорожденных без РН и с признаками 1 стадии заболевания, показали высокую диагностическую эффективность (AUC не менее 0,862) и прогностическую способность в выявлении стадий активной РН (не менее 80%) и типов течения 2 и 3 стадий (благоприятного – не менее 95%, неблагоприятного – не менее 75%), которые являются определяющими в выборе тактики ведения пациентов.

Раннее определение стадии и типа течения активной РН с использованием метода УБМ с последующим своевременным лечением заболевания позволяет обеспечить высокий функциональный результат и соответственно снижение инвалидизации по данному заболеванию.

4.2. Клиническая эффективность алгоритма диагностики типов течения 1-3 стадий активной РН

Для определения клинической эффективности разработанных прогностических параметров УБМ и прогностических моделей была проведена сравнительная оценка эффективности мониторинга недоношенных детей с РН в 2-х группах наблюдения.

Основную группу составили 89 недоношенных новорожденных (89 глаз), наблюдавшихся в Калужском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» за период 2022-2023 года. В данной группе стадию и тип течения РН исходно определяли с помощью стандартной методики цифрового диагностического мониторинга, а для уточнения диагноза использовали полученные информативные УБМ-параметры и разработанные прогностические модели. Контрольную группу (ретроспективную) составили 98 недоношенных младенцев (98 глаз), наблюдавшихся в Калужском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» за период 2016-2018 гг., у которых стадию и тип течения РН определяли только с использованием стандартной методики цифрового диагностического мониторинга.

Характеристики новорожденных в обеих группах были сопоставимы. В основной группе срок гестации при рождении составил 24 - 31 недель, масса тела при рождении – 675-1730 грамм, в контроле, соответственно, 25 - 31 недели и 710 -1760 грамм.

В основной группе по исходным данным цифровой ретиноскопии благоприятный тип течения РН был идентифицирован у 42 младенцев (42 глаза), из них 2 стадия выявлена в 22 случаях (22 глаза), 3 стадия - в 20 случаях (20 глаз). Неблагоприятный тип течения РН был зафиксирован у 47 новорожденных (47 глаз), из них 2 стадия – в 28 случаях (28 глаз), 3 стадия – в 19 случаях (19 глаз). После проведения УБМ с использованием выявленных информативных прогностических признаков и прогностических моделей распределение новорожденных по стадиям в группах с благоприятным и неблагоприятным типом течения РН изменилось.

Так, в ходе УБМ из всех 42 младенцев (42 глаза) с благоприятным типом течения РН 2 стадия диагностирована в 18 случаях (18 глаз), 3 стадия - в 24 случаях (24 глаза), поскольку на 4 глазах со 2 стадией РН были выявлены признаки начальной ретиновитреальной неоваскуляризации, протяженностью не более 1 ЧМ, что соответствовало 3 стадии заболевания.

При неблагоприятном типе течения РН из 28 глаз с выявленными по данным цифровой ретиноскопии признаками 2 стадии активной РН, в ходе УБМ на 2 глазах обнаружены признаки вала ЭРП. При 3 стадии в 3 случаях определяли признаки перехода заболевания в 4 стадию в виде субклинических тракционных отслоек сетчатки, не визуализировавшихся при помощи цифровой ретиноскопии. На момент постановки диагноза средний ПКВ наблюдаемых новорожденных составил 34,2 недели.

В контрольной группе по результатам проведенной цифровой ретиноскопии и морфометрии, а также дальнейшего цифрового диагностического мониторинга благоприятный тип течения РН был выявлен у 46 новорожденных (46 глаз), из них 2 стадия - в 25 случаях (25 глаз), 3 стадия - в 21 случае (21 глаз). Неблагоприятный тип течения активной РН был установлен у 52 младенцев (52 глаза), из них 2 стадия – в 23 случаях (23 глаза), 3 стадия – в 29 случаях (29 глаз). Следует отметить, что в контроле неблагоприятный тип течения РН на первом скрининговом осмотре удалось установить лишь в 75% случаев (39 глаз), ПКВ на момент постановки диагноза составил 34,4 недель. При этом в 25% случаев (13 глаз) неблагоприятный тип течения РН был идентифицирован лишь в ходе последующих динамических осмотров, из них в 21,2% (11 глаз) – на втором осмотре (ПКВ 35,6 недель), в 3,8% (2 глаза) – на третьем осмотре (ПКВ 37,2 недель). ПКВ на момент окончательного установления типа течения заболевания составил 35,8 недели.

На следующем этапе мониторинга всем новорожденным обеих групп наблюдения с неблагоприятным типом течения РН было проведено лечение. Так, в контрольной группе была выполнена транспупиллярная паттерновая лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) в проекции аваскулярной сетчатки под ларингеальной анестезией. В основной группе из 47 глаз на 44 глазах проведена ЛКС, а в 3 случаях потребовалось выполнение первичной витреальной хирургии с учетом выявленных начальных признаков перехода заболевания в следующую стадию. ПКВ новорожденных в основной группе на момент проведения ЛКС составил 34,7 недель, в контрольной – 36,1 недели.

На последующих послеоперационных осмотрах, которые осуществляли в сроки до 6 месяцев от момента проведенного лечения, для выявления признаков стойкого регресса или прогрессирования патологического процесса использовали цифровую ретиноскопию.

В результате проведенного лечения в основной группе регресс заболевания был достигнут у всех новорожденных с неблагоприятным типом течения 2 и 3 стадий активной РН. При последующих мониторинговых осмотрах в сроки до 6 месяцев признаков прогрессирования заболевания ни в одном случае зафиксировано не было.

Эффективность лечения РН в основной группе с использованием полученных прогностических УБМ - признаков и прогностических моделей составила 100%. Проведенная УБМ позволила установить точную стадию активной РН - в 15% случаев, так как по данным цифровой ретиноскопии стадия заболевания была определена неверно.

В контрольной группе признаки регресса заболевания были зарегистрированы у всех новорожденных с благоприятным типом течения заболевания и в 45 из 52 случаев с неблагоприятным типом течения РН (2 стадия – 21 глаз, 3 стадия - 24 глаза). В остальных 7 случаях (2 стадия – 2 глаза, 3 стадия – 5 глаз), несмотря на проведенную ЛКС, регистрировали признаки прогрессирования патологического процесса в виде резкого усиления сосудистой активности, продолжения роста патологических сосудов в полость стекловидного тела с формированием сливной ЭРП и усилением тракционного компонента, что потребовало проведения ранней витреальной хирургии. ПКВ на момент проведения витреального вмешательства составил 39,8 недель.

Эффективность лечения РН с использованием стандартной методики цифрового диагностического мониторинга у недоношенных младенцев с неблагоприятным типом течения активной РН составила лишь 93%, при этом процент дальнейшего прогрессирования заболевания отмечен в 7%.

Случаи дальнейшего прогрессирования РН в контрольной группе, несмотря на проведенное лазерное хирургическое лечение, могли быть связаны

с некорректной оценкой исходного состояния, поскольку двухмерные изображения глазного дна, полученные методом цифровой ретиноскопии, не всегда позволяют выявить признаки перехода заболевания в следующую стадию.

Благодаря более раннему выявлению признаков заболевания, а также более точному определению стадии и типа течения активной РН, в основной группе лечение удалось провести на более ранних сроках: в основной группе – на 34,7 неделе, в контроле – на 36,1 неделе (таблица 22), в данном показателе выявлены статистически достоверные различия ($p=0,023$).

Таблица 22 – Характеристики групп пациентов и достигнутая эффективность лазерного лечения

Показатели	Основная группа	Контроль	p
Срок гестации (недели)	24-31	25-31	0,096
Масса тела при рождении (г)	675-1730	710-1760	0,072
ПКВ на момент выявления диагноза (недели)	34,2±0,4	35,8±0,7	0,021*
Количество осмотров до постановки диагноза	1	3	0,041*
ПКВ на момент лазерного лечения (недели)	34,7±0,3	36,1±0,6	0,023*
Эффективность лечения (%)	100%	93%	0,014*

* различия статистически достоверны при $p<0,05$

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более высокой информативности диагностики и эффективности лечения РН с использованием прогностических УБМ - критериев и прогностических моделей. В случае их применения стойкий регресс заболевания составил 100%, за счет своевременного точного определения стадии активной РН и выбора на основе полученных результатов оптимального вида лечения, в то время как при использовании стандартного подхода к мониторингу активной РН (на основании данных цифровой ретиноскопии) эффективность лечения составила всего 93%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных – это тяжелое сосудистое пролиферативное заболевание сетчатки, развивающееся у незрелых новорожденных с низкой массой тела при рождении. Несмотря на значительный прогресс в скрининге, мониторинге, диагностике, лечении и непрекращающемся научном поиске путей решения проблемы РН, данное заболевание продолжает оставаться на первом месте среди причин слепоты и слабовидения у детей [4, 25, 27, 33, 34, 48, 55, 129, 146, 147, 159, 225, 257].

Учитывая патогенез РН, большинство проведенных диагностических исследований до сих пор были направлены на изучение изменений в сетчатке и ретинальных сосудах [5, 49, 90, 91, 93, 118, 128, 136, 139, 168, 223, 227, 233, 235, 244, 255].

На сегодняшний день наиболее информативными методами диагностики РН считаются цифровая ретиноскопия с цифровой морфометрией сосудов сетчатки [21, 57, 60, 61, 62, 67, 70, 127, 132, 137, 229], широкопольная ФАГ [6, 45, 63, 76, 100, 138, 142, 174, 180, 192, 193, 204, 226, 239, 260], СОКТ и ОКТА [14, 15, 99, 109, 117, 135, 178, 179, 189, 200, 201, 202, 207, 247, 249, 251]. В ряде публикаций представлены данные ЦДС на различных стадиях РН, расширяющие представление клиницистов о масштабе нарушений в сосудистой системе глаза при активной РН [37, 39, 76, 98, 153, 154, 161, 184, 206, 211]. Особую тяжесть течения РН подчеркивают исследования, характеризующие данную патологию как панокулярное заболевание [48, 49] и как ангиоретинопатию [76].

Большого внимания заслуживает клиническое исследование, выполненное в Калужском филиале МНТК, включавшее 446 недоношенных детей (446 глаз) с различными стадиями активной РН. Проведенный в исследовании комплексный анализ состояния сосудистой системы глаза с

применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования, подтвердил панокулярный характер изменений ангиоархитектоники у пациентов с активной РН. При этом изучение состояния радужной оболочки глаза методом флюоресцентной иридоангиографии зафиксировало микроциркуляторные нарушения в переднем сегменте глаза уже на ранних стадиях болезни, что позволило расценивать заболевание, как ангиоретинопатию [76].

Полученные данные ФИАГ в совокупности с панокулярным характером РН указывают на необходимость дальнейших исследований по изучению особенностей переднего сегмента глаза у недоношенных детей с РН [76].

В связи с этим представляет интерес применение метода ультразвуковой биомикроскопии при данной патологии.

УБМ является контактным неинвазивным методом визуализации тканей в переднем сегменте глазного яблока с использованием ультразвука высокой частоты в диапазоне 35 - 100 МГц. Метод обладает возможностью исследования субсклерального и постиридального пространства даже при наличии непрозрачных оптических сред, позволяет определить пространственные соотношения и морфометрию структур переднего сегмента глаза, а также оценить состояние цилиарного тела, сетчатки и витреоретинального интерфейса на крайней периферии [113, 124, 141, 144, 150, 152, 191, 245]. Кроме того, УБМ является менее трудоемким и менее длительным исследованием, не требующим медикаментозного мидриаза. [53, 89, 126, 130, 175, 217, 218].

В настоящее время методика УБМ широко распространена и востребована при различной офтальмопатологии [35]. Однако в доступной литературе встречаются лишь единичные публикации, основанные на ограниченном несколькими случаями клиническом материале, свидетельствующем об уникальности получаемой информации, что определило актуальность и необходимость проведения УБМ у младенцев с активной РН [96, 110, 248].

Целью данного исследования явилась разработка алгоритма диагностики 1-3 стадий активной ретинопатии недоношенных на основании изучения особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки по данным ультразвуковой биомикроскопии.

Для достижения указанной цели были определены следующие **задачи исследования:** на основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 1 стадии ретинопатии недоношенных; на основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 2 стадии ретинопатии недоношенных; на основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 3 стадии ретинопатии недоношенных; на основании наиболее информативных параметров ультразвуковой биомикроскопии с использованием метода логистической регрессии разработать алгоритм диагностики стадии и типа течения активной РН и тактики ведения недоношенных новорожденных; на основании клинических исследований доказать эффективность разработанного алгоритма диагностики стадии и типа течения активной РН и тактики ведения недоношенных новорожденных.

Работа включает клинические исследования, базирующиеся на данных комплексного диагностического обследования 355 недоношенных младенцев (355 глаз) из разных регионов Российской Федерации (Калужской, Брянской, Орловской, Тульской, Смоленской, Пензенской и др.) за период 2017-2023 г.г.

Критериями включения являлись: классическое течение 1-3 стадий активной РН. Критерии исключения: атипичное течение активной РН (РН 1 зоны, ЗАРН), наличие сопутствующей офтальмопатологии, ранее проведенное

лечение.

Все новорожденные младенцы были разделены на следующие группы. Основную группу 1 составили 144 недоношенных младенцев (144 глаза) с активной РН, у которых стадию и тип течения заболевания определяли в соответствии с клинико-морфометрической классификацией РН [56, 62]. Так, 1 стадия РН диагностирована у 47 новорожденных (32,6%), из них с благоприятным типом течения заболевания – в 23 случаях (16%), с неблагоприятным типом течения – в 24 случаях (16,7%); 2 стадия РН выявлена у 46 новорожденных (32%), из них с благоприятным типом течения – в 24 случаях (16,7%), с неблагоприятным типом течения – в 22 случаях (15,3%); 3 стадия РН отмечена у 51 младенца (35,4%), из них с благоприятным типом течения – в 25 случаев (17,3%), с неблагоприятным типом течения – в 26 случаях (18%). Контрольную группу 1 составили 24 недоношенных младенцев (24 глаза) без признаков наличия РН. В данных группах наблюдения проводили изучение особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки по данным УБМ.

Основную группу 2 составили 89 недоношенных новорожденных (89 глаз) с 2-3 стадиями РН, контрольную (ретроспективную) группу 2 - 98 недоношенных младенцев (98 глаз) с 2-3 стадиями РН. В данных группах наблюдения проводили оценку клинической эффективности определения стадий и типов течения активной РН с применением разработанных диагностических информативных УБМ - предикторов и прогностических моделей.

Возраст недоношенных младенцев во всех группах наблюдения на момент обследования варьировал в диапазоне 3-14 недель, что соответствовало 30-38 ПКВ. По срокам гестации и массе тела при рождении характеристики младенцев во всех группах наблюдения были сопоставимы.

Всем недоношенным новорожденным проводили офтальмологическое обследование, включавшее стандартное обследование (биомикроскопию переднего сегмента глаза, тонометрию, ультразвуковую биометрию, непрямую

обратную бинокулярную офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию с цифровой морфометрией сосудов сетчатки, ультразвуковое В-офтальмосканирование), ультразвуковую биомикроскопию и статистическую обработку результатов исследования.

В настоящем исследовании УБМ выполняли на приборе «EYE CUBED» фирмы «Elex» (Австралия), в котором использовали высокочастотный датчик 40 МГц с аксиальным разрешением до 25 мкм, боковым разрешением до 53 мкм, фокусным расстоянием до 14,5 мм и проникающей способностью до 12,5 мм. Скорость получения изображений достигала 12,5 кадров в секунду.

Для оценки анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза у недоношенных младенцев рассчитывали линейные и угловые параметры. Учитывая, что патологические изменения при РН начинаются, как правило, в темпоральных сегментах, исследование линейных и угловых параметров выполняли в меридианах 3 часа для правого глаза и 9 часов для левого глаза. Плотность исследуемых структур переднего отрезка глаза оценивали относительно плотности склеры, которую условно принимали за 100%, поскольку она является наиболее плотной структурой из всех исследуемых и обладает наиболее высокой акустической плотностью [52, 54, 78].

Линейные параметры УБМ (в мм) включали: глубину передней камеры; толщину хрусталика; дистанции «трабекула-радужка» в 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры и «трабекула-цилиарные отростки»; толщину радужки в прикорневой и зрачковой зонах; длину волокон цинновой связки; глубину задней камеры; максимальную толщину цилиарного тела, а также его толщину в 1 мм и 2 мм от склеральной шпоры. Угловые параметры УБМ (в градусах) включали: угол передней камеры; угол «склера-радужка»; угол «склера – цилиарные отростки»; иридоцилиарный угол.

Выбор вышеперечисленных параметров для оценки анатомо-топографических соотношений переднего отрезка глаза у младенцев с РН базировался на основании данных литературы, как основополагающих в оценке

взаимоотношений структур переднего сегмента глаза [52]. При этом следует уточнить, что в настоящей работе впервые представлены результаты комплексной оценки анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и морфометрии отдельных сегментов сосудистой оболочки глазного яблока, таких как радужная оболочка и цилиарное тело, которые отсутствуют в доступной литературе.

Помимо морфометрии вышеуказанных линейных и угловых параметров с помощью УБМ оценивали состояние периферических отделов сетчатки и витреоретинального интерфейса, что крайне важно в определении стадии и типа течения заболевания. Данное обстоятельство объясняется тем, что при классическом течении активной РН патологические изменения возникают именно в периферических отделах сетчатки [21, 25, 27, 33, 45, 47, 55, 56, 60, 61, 62, 63, 70, 74, 75]. При этом имеющиеся публикации, посвященные исследованию периферических отделов сетчатки в активном периоде РН с использованием УБМ, касаются лишь 2 и 3 заболевания и базируются всего лишь на 2-х клинических случаях [110], что недостаточно для проведения достоверного анализа и определения особенностей течения болезни. Что касается изучения особенностей периферических отделов сетчатки при 1 стадии активной РН, то в доступных литературных источниках таковых данных нами не обнаружено.

На первом этапе данного исследования определяли линейные и угловые параметры УБМ у недоношенных новорожденных без признаков РН, которые в дальнейшем использовали в качестве контрольных значений. Следует отметить, что подобные данные в литературе отсутствуют и в настоящей работе представлены впервые.

Далее были проведены исследования на 1 стадии активной РН, свидетельствующие о том, что при благоприятном типе течения заболевания, т.е. с низким риском его прогрессирования, наиболее чувствительным показателем УБМ является толщина ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры – $0,31 \pm 0,010$ мм, Me 0,30 [0,25; 0,39], параметры которой достоверно

уменьшались относительно таковых в контрольной группе - $0,33 \pm 0,004$ мм, Me $0,33$ [0,32; 0,34] ($p=0,494$). При 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения РН, т.е. с высоким риском прогрессирования, в сравнении с группой контроля было выявлено достоверное уменьшение большинства параметров, однако, наиболее чувствительными явились толщина ЦТ на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры до $0,28 \pm 0,007$ мм, Me – $0,28$ мм [0,24; 0,36] ($p=0,000$) и $0,40 \pm 0,010$ мм, Me – $0,41$ [0,32; 0,51] ($p=0,000$), соответственно.

При 1 стадии РН с неблагоприятным типом течения заболевания в сравнении с благоприятным типом было выявлено более выраженное снижение толщины ЦТ в 2 мм от склеральной шпоры до $0,28 \pm 0,007$ мм, Me – $0,28$ мм [0,24; 0,36] ($p=0,000$), что указывает на исходно более тяжелое течение заболевания уже на начальной стадии и подтверждает необходимость его деления на типы течения. Остальные оцениваемые при помощи УБМ линейные и угловые показатели у новорожденных с благоприятным и неблагоприятным типами течения 1 стадии РН, достоверных различий не имели ($p>0,05$). Таким образом, из всех исследуемых структур, первой структурой, которая вовлекается в патологический процесс в переднем отрезке глаза, является ЦТ, о степени патологических изменений которого при данном заболевании в литературных источниках информации не представлено.

Следует отметить, что на 1 стадии активной РН наряду со снижением толщины цилиарного тела регистрировали увеличение толщины хориоретинального комплекса в периферических отделах глазного дна, которые возникали как при благоприятном (до $0,113 \pm 0,002$ мм, Me $0,12$ [0,11; 0,12]), так и при неблагоприятном типе течения РН (до $0,155 \pm 0,002$ мм, Me [0,15; 0,16]). При этом достоверно более выраженное увеличение толщины хориоретинального комплекса в периферических отделах выявлено при неблагоприятном типе течения 1 стадии заболевания ($p=0,000$), что вероятно обусловлено формированием ишемического отека на периферии сетчатки и возможно связано с перераспределением кровотока, приводящего в результате к расширению магистральных сосудов.

Исследования, проведенные на 2 стадии активной РН, свидетельствовали о нарастании патологических изменений, особенно при неблагоприятном типе течения заболевания по данным цифровой ретиноскопии и морфометрии. Одновременно и по данным УБМ фиксировали их дальнейшее прогрессирование в переднем отрезке глаза, в частности в передней части сосудистой оболочки, проявляющихся в более выраженном снижении толщины цилиарного тела.

Так, при благоприятном типе течения 2 стадии активной РН было выявлено более выраженное, в сравнении с контролем, уменьшение толщины ЦТ не только на расстоянии 2 мм, но и в 1 мм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,27 \pm 0,009$ мм ($p=0,000$), Ме $0,27$ [0,22; 0,41] и $0,38 \pm 0,012$ мм ($p=0,000$), Ме $0,37$ [0,32; 0,55]. Помимо прогрессирующего снижения толщины ЦТ было отмечено увеличение толщины хрусталика до $3,61 \pm 0,016$ мм ($p=0,003$), Ме $3,62$ [3,42; 3,74], что привело к уменьшению глубины передней камеры до $2,59 \pm 0,011$ мм ($p=0,043$), Ме $2,59$ [2,45; 2,68], а также сокращению дистанций «трабекула – радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,31 \pm 0,010$ мм ($p=0,037$), Ме $0,31$ [0,22; 0,44] и $0,41 \pm 0,013$ мм ($p=0,028$), Ме $0,41$ [0,31; 0,54], определяющих анатомо-топографические соотношения структур переднего сегмента глаза. Также было зарегистрировано укорочение волокон цинновой связки до $0,57 \pm 0,029$ мм ($p=0,015$), Ме $0,56$ [0,35; 1,02]; уменьшение дистанции «склера-цилиарные отростки» до $0,87 \pm 0,019$ мм ($p=0,000$), Ме $38,72$ [25,96; 52,44] и сужение «иридо-цилиарного угла» до $19,97 \pm 0,910^\circ$ ($p=0,003$), Ме $19,34$ [14,84; 36,49].

При неблагоприятном типе течения 2 стадии активной РН, в сравнении с контролем, были зафиксированы более выраженные изменения в переднем сегменте глаза, свидетельствовавшие о более тяжелом течении заболевания. Так, продолжала снижаться толщина ЦТ. При этом выявлено достоверное уменьшение его толщины в 2 мм от склеральной шпоры до $0,36 \pm 0,017$ мм ($p=0,000$), Ме $0,24$ [0,19; 0,32], в 1 мм от склеральной шпоры до $0,36 \pm 0,017$ мм ($p=0,000$), Ме $0,34$ [0,29; 0,58], а также максимальной толщины ЦТ до

0,53±0,016 мм (p=0,007), Me 0,53 [0,41; 0,70]. Кроме того отмечали дальнейшее увеличение толщины хрусталика до 3,64±0,013 мм (p=0,000), Me 3,64 [3,52; 3,74] с уменьшением глубины передней камеры до 2,51±0,013 мм (p=0,000), Me 2,51 [2,41; 2,65], сокращением дистанций «трабекула-радужка» в 500 мкм и 250 мкм от склеральной шпоры, соответственно, до 0,37±0,010 мм (p=0,000), Me 0,38 [0,28; 0,45] и 0,29±0,007 мм (p=0,000), Me 0,29 [0,24; 0,37]. Наблюдали тенденцию к уменьшению протяженности визуализируемых волокон цинновой связки до 0,53±0,016 мм (p=0,000), Me 0,56 [0,35; 1,02] и уменьшению дистанции «трабекула-цилиарные отростки» до 0,84±0,012 мм (p=0,000), Me 0,84 [0,76; 0,95] и сужение иридоцилиарного угла до 19,65±0,768° (p=0,005), Me 19,27 [14,21; 29,34].

Помимо этого, при переходе РН во 2 стадию было выявлено прогрессирование дистрофических изменений ЦТ со снижением его толщины не только в 2 мм до 0,27±0,009 мм, Me 0,27 [0,22; 0,41] (p=0,004) при благоприятном типе и до 0,24±0,008 мм, Me 0,24 [0,19; 0,32] (p=0,000) при неблагоприятном типе, но и в 1 мм от склеральной шпоры до 0,38±0,012 мм, Me 0,37 [0,32; 0,55] (p=0,000) и до 0,36±0,017 мм, Me 0,34 [0,29; 0,58] (p=0,007), при статистически достоверной разнице относительно одноименного типа течения 1 стадии РН. Данный факт может свидетельствовать о прогрессировании микроциркуляторных нарушений не только в периферических отделах сетчатки, но и появлении признаков нарастающей ишемии ЦТ, за счет чего его толщина снижается вторично. Полученные результаты согласуются с данными ФИАГ, подтверждающими наличие секторальной ишемии в цилиарной и зрачковой зонах радужной оболочки на 2 стадии РН, что обусловлено нарушением кровотока в задних длинных цилиарных артериях [76].

Кроме того, для 2 стадии активной РН было характерно и формирование в периферических отделах сетчатки утолщений клиновидной формы, являющихся признаками демаркационного вала по данным УБМ. При этом его высота и протяженность имели статистически достоверные различия при

благоприятном и неблагоприятном типах течения 2 стадии РН. Так, высота составила, соответственно, $0,33 \pm 0,007$ мм, Ме 0,34 [0,30; 0,35] и $0,51 \pm 0,011$ мм, Ме 0,51 [0,47; 0,56] ($p=0,000$), а протяженность $4,95 \pm 0,22$ ЧМ, Ме 5,0 [4,0; 5,5] и $6,77 \pm 0,33$ ЧМ, Ме 6,0 [6,0; 7,0] ($p=0,000$).

Необходимо отметить, что при неблагоприятном типе течения 2 стадии РН определяли не только большую высоту и протяженность ДВ, но и отмечали наличие на его склоне гиперэхогенных включений в 55% случаев, которые являлись признаками эпиретинальной неоваскуляризации и свидетельствовали о прогрессировании болезни и переходе заболевания в следующую стадию.

Полученные результаты коррелируют с данными литературы, свидетельствующими о наличии в проекции ДВ фиброзных очажков серого цвета округлой или овальной формы, локализованных преимущественно в темпоральном сегменте глазного дна [55, 56, 57, 70, 75, 76]. Однако имеющиеся литературные данные базируются лишь на результатах цифровой ретиноскопии, чьи двухмерные изображения глазного дна не позволяют достоверно оценить уровень локализации патологических изменений и состояние витреоретинального интерфейса. Что касается УБМ, то этот метод на сегодняшний день является наиболее информативным, позволяющим объективно оценить витреоретинальный интерфейс в периферических отделах сетчатки, особенно при формировании начальных патологических изменений. Об этом свидетельствуют результаты данного исследования, подтверждающие, что начальная эпиретинальная неоваскуляризация в виде локальных гиперэхогенных включений в проекции ДВ была выявлена в большем проценте случаев, чем при стандартном цифровом мониторинге. В то же время при благоприятном типе течения 2 стадии заболевания патологических изменений витреоретинального интерфейса в доступной для исследования периферии ни в одном случае не было зафиксировано, что согласуется с данными литературы [55, 56, 57, 70, 75, 76]. Следует подчеркнуть, что детальное описание и характеристики демаркационного вала по данным УБМ в настоящей работе представлены впервые.

Исследования, проведенные на 3 стадии активной РН, демонстрировали не только наиболее выраженные изменения по данным стандартных для данной патологии методов исследования, но и более значимые изменения в переднем отрезке глаза по результатам УБМ с достоверным уменьшением большинства линейных параметров и дальнейшим увеличением толщины хрусталика. На данной стадии заболевания были зафиксированы наименьшие значения толщины ЦТ во всех исследуемых зонах: на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры уменьшение до $0,22 \pm 0,01$ мм ($p=0,000$), Me 0,20 [0,16; 0,38], в 1 мм – до $0,34 \pm 0,01$ мм ($p=0,000$), Me 0,31 [0,27; 0,50], в максимальной точке - до $0,46 \pm 0,01$ мм ($p=0,000$), Me 0,44 [0,37; 0,62].

Однако сравнительный анализ параметров УБМ по критерию Манна-Уитни при 3 стадии РН с неблагоприятным и благоприятным типами течения заболевания выявил статистически достоверные различия лишь для параметра «глубина передней камеры», соответственно, $2,37 \pm 0,02$ мм, Me 2,37 [2,19; 2,57] против $2,44 \pm 0,01$ мм, Me 2,43 [2,33; 2,59] ($p=0,041$), что может свидетельствовать о том, что разделение 3 стадии РН на типы течения условно, несмотря на более тяжелое клиническое течение неблагоприятного типа.

Большее значение имели изменения периферических отделов сетчатки. При 3 стадии активной РН нами были детально описаны характеристики вала ЭРП и степень вовлечения в патологический процесс структур стекловидного тела по данным УБМ, которые имели различия при благоприятном и неблагоприятном типах течения заболевания. Следует отметить, что проведенный сравнительный анализ полученных данных выявил статистически достоверные различия в типах течения 3 стадии РН по показателям высоты и протяженности вала ЭРП, а также акустической плотности экстраретинальной пролиферации в проекции вала.

Так, при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН высота вала ЭРП, визуализируемого при помощи УБМ, составляла $0,74 \pm 0,18$ мм, Me 0,7 [0,63; 0,76] и была достоверно выше ($p=0,000$). Протяженность вала экстраретинальной пролиферации также имела достоверные различия и при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН была больше, достигая $5,85 \pm 1,53$

ЧМ, Ме 6,0 [5,0; 7,0] ($p=0,000$). АП помутнений, фиксированных к вершине демаркационного вала при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН, была более высокой по сравнению с благоприятным типом течения, составляя $54,6 \pm 5,25$ дБ, Ме 55,5 [49,5; 58,0] против $28,9 \pm 5,47$ дБ, Ме 29,0 [26,0; 33,0] ($p=0,000$), что вероятно обусловлено большей зрелостью новообразованных сосудов. Кроме того, при неблагоприятном типе течения 3 стадии во всех случаях имело место распространение экстраретинальной пролиферации по связке Вигера в направлении задней капсулы хрусталика. При этом в 15% случаев было выявлено наличие плоских отслоек сетчатки, не визуализировавшихся с помощью других методов диагностики и свидетельствующих о переходе заболевания в следующую стадию. В данных случаях метод УБМ оказался определяющим в выборе тактики лечения РН.

Необходимо отметить, что благоприятном типе течения 3 стадии активной РН ни в одном случае не отмечали патологических изменений витреоретинального интерфейса в назальных сегментах периферии, а вовлеченность в патологический процесс связки Вигера с распространением по ней фиброваскулярной ткани была отмечена лишь 28,6% случаев. Однако более грубые дистрофические изменения цилиарного тела, независимо от типа течения РН на 3 стадии, со снижением его толщины во всех исследуемых участках, а также формирование ретиновитреальной неоваскуляризации уже свидетельствует о том, что патологический процесс протекает неблагоприятно, несмотря на меньшую протяженность и высоту вала ЭРП при благоприятном типе течения РН. Поэтому благоприятный тип течения 3 стадии РН, особенно при наличии непрерывного вала ЭРП, независимо от высокой вероятности перехода заболевания в фазу регресса, на наш взгляд требует проведения активных лечебных мероприятий.

Полученные в результате проведенного исследования линейные и угловые показатели УБМ при 1-3 стадиях активной РН были подвергнуты дальнейшему статистическому анализу. С целью ранжирования УБМ - параметров и выбора наиболее значимых из них был выполнен ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC) для каждого из них.

В результате было установлено, что наибольшую диагностическую

значимость имел параметр глубины передней камеры ($AUC\ 0,813\pm 0,044$). Большинство линейных показателей, включавших толщину ЦТ во всех исследуемых зонах, толщину радужки в зрачковой зоне, длину визуализируемых волокон цинновой связки, глубину задней камеры, толщину хрусталика, а также дистанции «трабекула-цилиарные отростки» и «трабекула-радужка» на расстоянии 500 мкм и 250 мкм от склеральной шпоры, демонстрировали хорошую диагностическую значимость $AUC\ (0,8 > AUC \geq 0,7)$. Из них на первый план вышли параметры «толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры», что свидетельствует о раннем вовлечении данной структуры глаза в патологический процесс.

Оценка корреляции параметров УБМ со стадиями и типами течения активной РН с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявила статистически значимые корреляции лишь со стадией заболевания и только по следующим параметрам. Так, высокую обратную корреляцию регистрировали с глубиной передней камеры ($r_s = -0,740$, $p < 0,05$), заметную обратную корреляцию - толщиной цилиарного тела во всех исследуемых участках: на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры ($r_s = -0,637$, $p < 0,05$), на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры ($r_s = -0,542$, $p < 0,05$) и максимальной толщиной цилиарного тела ($r_s = -0,533$, $p < 0,05$); заметную прямую корреляцию - с толщиной хрусталика ($r_s = -0,561$, $p < 0,05$). Оценка корреляции параметров УБМ с типом течения заболевания значимых корреляционных связей не выявила. Проведенный корреляционный анализ данных также свидетельствовал о вовлеченности в патологический процесс цилиарного тела. На фоне прогрессирования болезни отмечали уменьшение его толщины во всех исследуемых участках при наибольшей степени выраженности изменений на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры, как наиболее приближенного участка к области изменений сетчатки на периферии.

В результате проведенного комплексного статистического анализа и дальнейшего пошагового отбора были выявлены ряд значимых показателей, на основании которых были построены прогностические модели для определения

наличия заболевания, его стадии и типа течения.

Так, модель прогнозирования наличия и отсутствия заболевания РН на основании показателей глубины передней камеры и толщины цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры показала высокую диагностическую эффективность ($0,944 \pm 0,07$; $p=0,000$), чувствительность 100% и специфичность 95%.

Регрессионная модель для прогнозирования 1-2 стадий активной РН на основании показателей глубины передней камеры и толщины цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры также продемонстрировала отличное разделение данных групп пациентов и высокую диагностическую эффективность ($0,958 \pm 0,03$; $p=0,01$) с чувствительностью и специфичностью полученной модели, соответственно, 84% и 91%.

Прогностическая модель для определения 2 и 3 стадий активной РН на основании показателя глубины передней камеры также выявила хорошее разделение данных групп новорожденных и высокую способность к классификации ($0,862 \pm 0,017$; $p=0,005$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили, соответственно, 80% и 81%.

Прогностическая модель, позволяющая определить тип течения заболевания при 2 стадии активной РН, построенная на основании параметра протяженности демаркационного вала, показала хорошее разделение данных групп пациентов и высокую способность к классификации (AUC $0,873 \pm 0,015$; $p=0,001$) с чувствительностью и специфичностью, соответственно, в 75% и 100%.

Прогностическая модель с целью определения типа течения 3 стадии активной РН по параметру протяженности вала ЭРП, визуализируемого методом УБМ, показала высокую диагностическую эффективность с отличным разделением на благоприятный и неблагоприятный типы течения заболевания. При этом результаты ROC-анализа свидетельствовали о высокой предсказательной способности (AUC $0,995 \pm 0,007$; $p=0,002$) с чувствительностью 91% и специфичностью 95%.

Построенные прогностические модели для определения наличия заболевания, его стадии и типа течения на основании данных УБМ позволили определить алгоритм диагностики и тактики лечения недоношенных новорожденных с активной РН. Для этого в ходе УБМ оценивают глубину передней камеры и толщину цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры. По полученным данным специалист, используя прогностическую модель для определения наличия заболевания, проводит расчеты. В случае, когда результаты модели свидетельствуют о наличии заболевания, специалист, используя прогностические модели типирования, переходит к определению и уточнению стадии активной РН, проводя дифференциальную диагностику, соответственно, между 1 стадией и 2 стадией и между 2 стадией и 3 стадией. При наличии у пациента по результатам проведенных расчетов 1 стадии активной РН, новорожденному требуется проведение дополнительной диагностики для достоверного определения типа течения заболевания. В случае, когда полученные результаты свидетельствуют о наличии 2 стадии или 3 стадии активной РН, эксперт по соответствующей прогностической модели производит расчеты для уточнения типа течения РН: для 2 стадии учитывается протяженность демаркационного вала, для 3 стадии – протяженность вала экстраретинальной пролиферации. На основании полученных результатов осуществляется выбор оптимальной тактики лечения недоношенного новорожденного.

Для определения клинической эффективности разработанных прогностических параметров УБМ и прогностических моделей была проведена сравнительная оценка эффективности мониторинга недоношенных детей с РН в 2-х группах наблюдения. При этом у 89 недоношенных новорожденных (89 глаз) основной группы 2, стадию и тип течения РН исходно определяли с помощью стандартной методики цифрового диагностического мониторинга [56], а для уточнения диагноза использовали полученные информативные УБМ-параметры и разработанные прогностические модели. В результате в основной группе после проведения УБМ в 4 глазах из 22 глаз с благоприятным типом

течения 2 стадии РН были выявлены признаки начальной ретиновитреальной неоваскуляризации, протяженностью не более 1 ЧМ, что соответствовало 3 стадии заболевания. Кроме того, на 2 глазах из 28 глаз с неблагоприятным типом течения 2 стадии РН в ходе УБМ были обнаружены признаки вала ЭРП, а в 3 глазах из 19 глаз с неблагоприятным типом течения 3 стадии РН определяли признаки перехода заболевания в 4 стадию в виде субклинических тракционных отслоек сетчатки, не визуализировавшихся при помощи цифровой ретиноскопии. На момент постановки диагноза средний ПКВ наблюдаемых новорожденных составил 34,2 недели.

Что касается 98 младенцев контрольной (ретроспективной) группы 2, то стадию и тип течения РН у них определяли только с использованием стандартной методики цифрового диагностического мониторинга [62]. При этом неблагоприятный тип течения РН на первом скрининговом осмотре удалось установить лишь в 75% случаев (ПКВ 34,4 недель). В 25% случаев неблагоприятный тип течения РН был идентифицирован только в ходе последующих динамических осмотров, из них в 21,2% – на втором осмотре (ПКВ 35,6 недель), в 3,8% – на третьем осмотре (ПКВ 37,2 недель). ПКВ на момент окончательного установления типа течения заболевания составил 35,8 недели.

На следующем этапе мониторинга всем новорожденным контрольной группы с неблагоприятным типом течения РН была выполнена транспупиллярная паттерновая ЛКС в проекции аваскулярной сетчатки под ларингеальной анестезией [43]. В основной группе в 94,6% случаев была проведена ЛКС, а в 5,6% случаев потребовалось выполнение первичной витреальной хирургии с учетом выявленных начальных признаков перехода заболевания в следующую стадию. ПКВ новорожденных в основной группе на момент проведения ЛКС составил 34,7 недель, в контроле – 36,1 недели.

В результате при последующих мониторинговых осмотрах в сроки до 6 месяцев у всех новорожденных основной группы с неблагоприятным типом течения 2 стадии и 3 стадии активной РН был зафиксирован регресс

заболевания. Таким образом, эффективность лечения РН с использованием полученных прогностических УБМ - признаков и прогностических моделей составила 100%. Помимо этого, проведенная УБМ позволила установить точную стадию активной РН в 15% случаев, так как по данным цифровой ретиноскопии стадия заболевания была определена недостоверно.

В контрольной группе признаки регресса заболевания были зарегистрированы у всех новорожденных с благоприятным типом течения заболевания и в 45 случаях из 52 случаев с неблагоприятным типом течения РН (2 стадия – 21 глаз, 3 стадия - 24 глаза). В остальных 7 случаях (2 стадия – 2 глаза, 3 стадия – 5 глаз), несмотря на проведенную ЛКС, регистрировали признаки прогрессирования патологического процесса, что потребовало проведения ранней витреальной хирургии. ПКВ на момент проведения витреального вмешательства составил 39,8 недель. Таким образом, эффективность лечения РН в контрольной группе с использованием стандартной методики цифрового диагностического мониторинга у недоношенных младенцев с неблагоприятным типом течения активной РН составила 93%, что согласуется с данными ранее проводившихся исследований [56]. В 7% случаев, несмотря на проведенную ЛКС, отмечали признаки дальнейшего прогрессирования РН, что, с нашей точки зрения, было связано с некорректной оценкой исходного состояния, поскольку двухмерные изображения глазного дна, полученные методом цифровой ретиноскопии, не всегда позволяют выявить признаки перехода заболевания в следующую стадию.

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой информативности диагностики и эффективности лечения РН с использованием прогностических УБМ-критериев и прогностических моделей, что подтверждается достижением стойкого регресса заболевания в 100% случаев при их применении, за счет своевременного точного определения стадии активной РН и выбора на основе полученных результатов оптимального вида лечения. В то же время при использовании стандартного подхода к диагностике

активной РН на основании данных цифровой ретиноскопии эффективность лечения составила 93%. При этом следует отметить, что существуют работы, предлагающие алгоритмы диагностики типов течения активной РН со сходной клинической эффективностью [76]. Однако имеющиеся алгоритмы предполагают проведение большого количества сложных диагностических исследований (ОКТА, ЦДК, ФАГ, ФИАГ), в том числе и инвазивных (ФАГ, ФИАГ), что не только требует более длительного наркозного пособия, но и не всегда возможных из-за наличия у глубоко недоношенных младенцев сопутствующих заболеваний. Что касается алгоритма диагностики, предложенного в настоящем исследовании, то он является более простым, поскольку позволяет точно установить стадию и тип течения РН и определиться с тактикой лечения недоношенных новорожденных, используя меньшее количество методов диагностики и, соответственно, уменьшая время нахождения младенца в наркозе.

Оценивая результаты проведенных исследований, необходимо подчеркнуть, что в современной литературе отсутствуют данные, сопоставимые с таковыми в настоящей работе по клиническому материалу, количеству линейных и угловых параметров УБМ, использованных при изучении особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов у недоношенных младенцев с активной РН методом УБМ.

Подводя итог всему вышеизложенному, следует отметить, что результаты УБМ, представленные в настоящей работе, подтверждают обоснованность раннего проведения данного метода у недоношенных младенцев с РН с целью детальной оценки особенностей анатомо-топографических соотношений переднего сегмента глаза, в том числе состояния цилиарного тела, а также структурных нарушений сетчатки и витреоретинального интерфейса на периферии глазного дна, недоступные другим диагностическим методикам, для точного определения стадии РН и выявления прогностических признаков неблагоприятного типа течения на ранних этапах патологического процесса.

Статистическая обработка полученных результатов гарантирует их достоверность, а применение в клинической практике позволит повысить информативность диагностики стадий и типов течения активной РН. При этом раннее выявление заболевания с его последующим ранним лечением обеспечит эффективность мониторинга активной РН, снизит риск развития неблагоприятных исходов и позволит добиться более высоких функциональных результатов, что особенно важно с учетом инвалидизирующего характера данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. При 1 стадии РН методом УБМ установлено, что благоприятный тип течения характеризуется начальными патологическими изменениями цилиарного тела, проявляющимися в снижении его толщины на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры. При неблагоприятном типе течения 1 стадии РН отмечается статистически значимое уменьшение дистанции «трабекула – цилиарные отростки», сужение иридоцилиарного угла и угла «склера-цилиарные отростки», снижение толщины цилиарного тела на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, а также наличие зон утолщения хориоретинального комплекса в периферических отделах темпорального сегмента сетчатки.

2. При 2 стадии РН методом УБМ зафиксированы начальные изменения анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза, проявляющиеся в статистически значимом увеличении толщины хрусталика, уменьшении глубины передней камеры, уменьшении дистанций «трабекула-радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, сокращении дистанции «трабекула – цилиарные отростки», сужении иридоцилиарного угла. При неблагоприятном типе течения отмечено более выраженное уменьшение глубины передней камеры и дистанции «трабекула-радужка» на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры, прогрессирование дистрофических изменений цилиарного тела с более явным снижением его толщины в 2 мм и в 1 мм от склеральной шпоры, наличие в периферических отделах сетчатки утолщений клиновидной формы, являющихся признаками демаркационного вала, а также появление начальных изменений витреоретинального интерфейса, свидетельствующих о признаках эпиретинальной неоваскуляризации и, соответственно, прогрессировании болезни.

3. При 3 стадии РН методом УБМ установлено дальнейшее нарушение анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза,

проявляющееся в статистически достоверном увеличении толщины хрусталика, а также уменьшении всех линейных показателей и сужении иридоцилиарного угла. При неблагоприятном типе течения выявлено более выраженное уменьшение глубины передней камеры, сужение угла передней камеры и угла «склера-радужка», появление в периферических отделах сетчатки признаков вала экстраретинальной пролиферации с большей высотой, протяженностью и акустической плотностью фиброваскулярных комплексов, а также наличие субклинической отслойки сетчатки, свидетельствующей о прогрессировании заболевания.

4. Разработанный алгоритм диагностики стадии и типа течения активной РН на основе УБМ, заключающийся в том, что для определения 1 и 2 стадий РН наиболее значимыми УБМ-предикторами являются глубина передней камеры и толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры, для определения типов ее течения - протяженность демаркационного вала, для выявления 3 стадии РН - глубина передней камеры, для определения типов ее течения - протяженность вала экстраретинальной пролиферации, показал высокую предсказательную способность в оценке наличия заболевания - 100%, а также выявлении стадий РН - не менее 80% - и типов их течения: благоприятного – не менее 95%, неблагоприятного – не менее 75%, которые являются определяющими в выборе тактики ведения пациентов.

5. На основании проведенных исследований доказана высокая клиническая эффективность разработанного алгоритма диагностики стадии и типа течения активной РН, что подтверждается достижением стойкого регресса заболевания в 100% случаев за счет своевременного и точного определения стадии и типов течения активной РН и выбора на основе полученных результатов оптимального вида лечения, в то время как эффективность лечения при стандартном мониторинге активной РН с использованием цифровой ретиноскопии составляет 93%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обоснованного выбора адекватной тактики ведения пациентов с активной РН необходимо достоверное определение стадии и типа течения заболевания (благоприятный/неблагоприятный).

2. Наиболее информативными прогностическими УБМ - параметрами для определения 1 стадии РН является показатель толщины цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры и толщина хориоретинального комплекса на периферии темпорального сегмента.

3. Для достоверного определения 2 стадии активной РН наиболее информативными прогностическими параметрами УБМ являются толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, а также наличие в периферических отделах сетчатки демаркационного вала в виде характерных утолщений клиновидной формы.

4. Для достоверного определения типа течения 2 стадии активной РН следует использовать протяженность демаркационного вала. При этом неблагоприятный тип течения 2 стадии активной РН следует диагностировать при наличии УБМ - признаков демаркационного вала с высотой $0,51 \pm 0,011$ мм (Me 0,51 [0,47; 0,56]) и протяженностью $6,77 \pm 0,33$ ЧМ (Me 6,0 [6,0; 7,0]), а также наличии на его склонах гиперэхогенных включений, являющихся признаками эпиретинальной неоваскуляризации.

5. Для достоверного определения 3 стадии активной РН наиболее информативными прогностическими параметрами УБМ являются толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм, 1 мм от склеральной шпоры и его максимальная толщина, а также наличие в периферических отделах сетчатки вала экстраретинальной пролиферации в виде характерных утолщений клиновидной формы с их фиксацией к вершине помутнений.

6. Для достоверного определения типа течения 3 стадии активной РН следует использовать протяженность вала экстраретинальной пролиферации. При этом неблагоприятный тип течения 3 стадии активной РН следует

диагностировать при наличии УБМ - признаков вала ЭРП с высотой $0,74 \pm 0,18$ мм (Ме $0,7$ [$0,63$; $0,76$]) и протяженностью $5,85 \pm 1,53$ ЧМ (Ме $6,0$ [$5,0$; $7,0$]), а также наличии на нем помутнений с акустической плотностью $54,6 \pm 5,25$ Дб (Ме $55,5$ [$49,5$; $58,0$]), являющихся признаками ретиновитреальной неоваскуляризации с распространением по связке Вигера к задней капсуле хрусталика.

7. 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 активной РН требует активной тактики ведения пациентов, а именно, обязательного направления в специализированный офтальмологический центр для детального диагностического обследования и проведения лечебных мероприятий по показаниям.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – акустическая плотность

ВГД – внутриглазное давление

ГА – глазная артерия

гр – граммы

дБ – децибел

ДЗН – диск зрительного нерва

ДВ – демаркационный вал

ДИ – доверительный интервал

ЗАРН – задняя агрессивная ретинопатия недоношенных

ЗГМ – задняя гиалоидная мембрана

ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии

ИЗАГ – индоцианин–зеленая ангиография

КИ – коэффициент извитости

КТ – компьютерная томография

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

ЛСК – линейная скорость кровотока

МГц – мегагерц

Ме – медиана

мкм – микрометр (микрон)

мм – миллиметр

МРТ – магнитно–резонансная томография

ОКТА – оптическая когерентная томография–ангиография

ПЗО – переднезадняя ось глаза

ПКВ – постконцептуальный возраст

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

РН – ретинопатия недоношенных

СОКТ – спектральная оптическая когерентная томография

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

УПК – угол передней камеры

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ФАЗ – фовеальная аваскулярная зона

ФИАГ – флюоресцентная иридоангиография

ЦАС – центральная артерия сетчатки

ЦДС – цветное дуплексное сканирование

ЦНС – центральная нервная система

ЦТ – цилиарное тело

ЧМ – часовой меридиан

ЭРП – экстраретинальная пролиферация

ЕРО – эритропоэтин

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

HIF-1 α – гипоксия-индуцируемый фактор-1 α

PAF – фактор активации тромбоцитов

TSP-1 – тромбоспондин-1

TXA₂ – тромбоксан A₂

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э. Возможности высокочастотной ультразвуковой биомикроскопии в диагностике воспалительных заболеваний склеры / С.Э. Аветисов, А.Р. Амбарцумян, И.Ю. Разумова. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2009. – Т. 125, № 2. – С. 26-30.
2. Аветисов, С.Э. Ультразвуковая визуализация анатомических структур век при высокочастотной биомикроскопии / С.Э. Аветисов, А.Р. Амбарцумян. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – Т. 2, № 4(59). – С. 233-236.
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. Диагностика и прогнозирование активной и рубцовой ретинопатии недоношенных: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – / И.Б. Асташева. – М., 2002. – 27 с. – Текст: непосредственный.
5. Ахманицкая, Л.И. Нарушение гомеостаза стекловидного тела у детей с ретинопатией недоношенных (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ...канд. мед. наук. – / Л.И. Ахманицкая. – М., – 2016. – 27 с. – Текст: непосредственный.
6. 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.

7. Воронцова, Т.Н. Оценка выраженности фильтрационной подушки у детей с оперированной глаукомой / Т.Н. Воронцова, Е.Д. Сергородская, Е.М. Крепких, М.В. Михайлова. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т.3, №3. – С. 40-43.
8. Гундорова, Р.А. Исследование цилиарного тела методами ультразвуковой биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии при постконтузионной травматической отслойке сетчатки / Р.А. Гундорова, Е.В. Ченцова, Н.Л. Лепарская [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т.5, №3. – С. 14-18.
9. Гундорова, Р.А. Травмы глаза / Р.А. Гундорова, В.В. Нероев, В.В. Кашников. – Москва: ГЕОТАР –Медиа, 2009. – 495 с. – Текст: непосредственный.
10. 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.
11. 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.
12. Егорова, Э.В. Анатомо-топографические особенности иридоцилиарной зоны при хронической закрытоугольной глаукоме по результатам ультразвуковой биомикроскопии / Э.В. Егорова, Н.С. Ходжаев, А.Н. Бессарабов [и др.]. – Текст: непосредственный // Глаукома. – 2005. – Т. 4. – С. 24-30.

- 13.Егорова, Э.В. Морфологические особенности отложений псевдоэкзофоллиативного матреалана передней капсуле хрусталика при первичной закрытоугольной глаукоме / Э.В. Егорова, К.Р. Тухтаев, В.В. Агафонова, У.С. Файзиева. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2012. – Т.1. – С. 169-72.
- 14.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.
- 15.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.
- 16.Зубарева, Л.Н. Перспективы применения ультразвуковой биомикроскопии глаза в выборе тактики ведения больных после антиглаукоматозных операций. Новые технологии микрохирургии глаза / Л.Н. Зубарева, А.В. Овчинникова, Н.С. Ходжаев [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. – Т.13. – С. 48-51.
- 17.Зайцев, Н.А. Характер возможных осложнений при проведении флюоресцентной ангиографии у детей различного возраста / Н.А. Зайцев, Е.Е. Сомов. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т.3, №3. – С. 14-17.
- 18.Зайцев, Н.А. Возможные осложнения при проведении флюоресцентной ангиографии сетчатки у детей различного возраста / Н.А. Зайцев, Е.Е. Сомов. – Текст: непосредственный // X Съезд офтальмологов: Сб. научных материалов. – М. – 2015. – С. 255.

19. Зайцев, Н.А. Флюоресцентная 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.
20. Иошин, И.Э., Руднева М.А., Алиев Э.Г., Узунян Д.Г., Мамедов И.З. Показания к хирургическому лечению у пациентов с децентрацией ИОЛ / и.э. Иошин, М.А. Руднева, Э.Г. Алиев [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2005. – Т.2. – С. 9-14.
21. 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.
22. Катаргина, Л.А. Клинико-функциональные особенности врожденной аниридии и сочетанной с ней патологией / Л.А. Катаргина, Е.В. Мазанова, А.О. Тарасенков. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 3. – С. 21-23.
23. Катаргина, Л.А. Новые аспекты иммунопатогенеза ретинопатии недоношенных: роль TGF- β 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.
24. Катаргина, Л.А. Роль ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и выборе лечебной тактики у детей с постувеальной глаукомой / Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Б.Н.А. Ибейд. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2017. – Т.12, №4. – С.187-192.

25. 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. – Т.1. – С. 31-36.
26. Каткова, Е.А. Диагностический ультразвук. Офтальмология. – 1-е издание / Под ред. А.В. Зубарева. – Москва, 2002. – 109 с. – Текст: непосредственный.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
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. Кузнецов, С.Л. К аспектам развития вторичной катаракты при артификации линзами с плоскостной гаптикой / С.Л. Кузнецов, Т.Р. Галеев, Т.В. Сильнова, Д.Г. Узунян. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2011. – Т.2. – С. 64-68.

32. Луговкина, К. В. Оптическая когерентная томография и ультразвуковая биомикроскопия при посттравматической патологии переднего отрезка глаза: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / К.В. Луговкина; Место защиты: Моск. науч.-исслед. ин-т глаз. болезней им. Гельмгольца. – Москва, 2012. – 26 с. – Текст: непосредственный.
33. 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.
34. Маркова, Е.Ю. Дифференциальная диагностика и лечение заболеваний глазного дна у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. / Е.Ю. Маркова; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 2010. – 56 с. – Текст: непосредственный.
35. Нероев, В.В. Ультразвуковые исследования в офтальмологии. Руководство для врачей / В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина. – Москва: ИКАР, 2019. – 324 с. – Текст: непосредственный.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. Подгорная, Н.Н. Флюоресцентная ангиография радужной оболочки / Н.Н. Подгорная, Г.А. Соколовский. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмологии. – 1973. – Т.3.– С. 9-12.
42. Плескова, А.В. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике врожденных помутнений роговицы у детей / А.В. Плескова, Л.А. Катаргина, Е.В. Мазанова. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2014. – Т.1.– С.30-32.
43. 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.
44. Сайдашева, Э.И. Внутривентрикулярные 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.
45. 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.
46. Сидоренко, Е.Е. Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук. / Е.Е. Сидоренко; Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 46 с. – Текст: непосредственный.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Степанов, А.В. Контузия глаза / А.В. Степанов, С.Н. Зеленцов. – С-Пб.: Левша, 2005. – Текст: непосредственный.
51. Тахчиди, Х.П. Выбор тактики хирургии катаракты с учетом оценки симптоматики псевдоэкзофалиативного синдрома по данным ультразвуковой биомикроскопии / Х.П. Тахчиди, Э.В. Егорова, А.И. Толчинская. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2006. – Т. 4. – С. 4-9.
52. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего отрезка глаза //

- Москва: Издательский центр «Микрохирургия глаза», 2007. – 128 с. – Текст: непосредственный.
53. 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.
54. Тимошкина, Н.Т. Возможности ультразвуковой биомикроскопии в диагностике различных форм глаукомы / Н.Т. Тимошкина, Д.Г. Узунян. – Текст: непосредственный // Глаукома. – 2004. – Т.4. – С. 3-5.
55. 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.
56. Терещенко, А.В. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова, М.С. Терещенкова. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2008. – Т.1. – С. 32-34
57. 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. – Т.5. – С. 48-51.
58. Терещенко, А.В. Модификация современной микроинвазивной непроникающей хирургии глаукомы с применением Т-образного дренажа / А.В. Терещенко, И.А. Молоткова, Ю.А. Белый, Е.В. Ерохина. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2011. – Т.2. – С.38-42.
59. Терещенко, А.В. Организация офтальмологической помощи недоношенным детям Калужским филиалом ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» в Центральном регионе России / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова, М.С. Терещенкова. – Текст: непосредственный // Рос. детская офтальмология. – 2012. – Т.1-2. – С. 6-9.
60. Терещенко, А.В. Система оказания офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в Центральном регионе России / А.В.

- Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова, М.С. Терещенкова. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2012. – Т.9 – №4. – С. 4-7.
61. 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. – Т.1. – С. 68-73.
62. Терещенко, А.В. Современная система диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных. Дис. ... докт. мед. наук / А.В. Терещенко; 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.
63. Терещенко, А.В. Флюоресцентная ангиография при лечении активных стадий ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2014. – Т.3.
64. Терещенко, А.В. Дифференцированный подход в хирургическом лечении хронического увеита при ювенильном идиопатическом артрите / А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, М.С. Терещенкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2018. – Т.25. – С.89-97.
65. Терещенко, А. В. Информативность оптической когерентной томографии – ангиографии у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных / А. В. Терещенко, И. Г. Трифаненкова, Е. В. Ерохина. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2018. – №3(114). – С. 174- 181.
66. Терещенко, А.В. ОКТ–ангиография у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных / А. В. Терещенко, И. Г. Трифаненкова, Е. В.

- Ерохина. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т. 12, №3. – С. 70.
- 67.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.
- 68.Трифаненкова, И.Г. Гемодинамические показатели в центральной артерии сетчатки при активной ретинопатии недоношенных и их соотношение с центральной веной сетчатки / И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко, Е.В. Ерохина. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2021. – Т.4. – С.21–29. doi.org/10.25276/0235-4160-2021-4-21-29
- 69.Трифаненкова, И.Г. Изучение возможностей цветового дуплексного сканирования в оценке состояния глазного кровотока у пациентов с активной РН / И. Г. Трифаненкова, А. В. Терещенко. – Текст: непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, №1. – С. 303-308.
- 70.Трифаненкова, И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук. / И.Г. Трифаненкова; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2008. – 26 с. – Текст: непосредственный.
- 71.Трифаненкова, И. Г. Флюоресцентная ангиография в оценке результатов лазерной коагуляции сетчатки при активных стадиях ретинопатии недоношенных / И. Г. Трифаненкова, А. В. Терещенко, Ю. А. Сидорова [и др.]. – Текст: непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019.– Т. 39, № 3. – С. 66-73.

72. Трифаненкова, И.Г. Флюоресцентная иридоангиография в диагностике активной ретинопатии недоношенных / И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2020. – Т.4. – С. 67-72.
73. Трифаненкова, И.Г. Хирургическое лечение заднего лентиглобуса / И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко, Е.В. Ерохина [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – Т.5. – С. 98-100.
74. Трифаненкова, И.Г. Флуоресцентная ангиография в детализации клинико-морфометрической классификации активных стадий ретинопатии недоношенных / И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко, Ю.А. Белый. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – Т.1. – С. 222-225.
75. Трифаненкова, И.Г. Флюоресцентно-ангиографические особенности активных стадий ретинопатии недоношенных / И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко Ю.А. Белый. – Текст: непосредственный // Точка зрения. Восток – Запад. – 2016. – Т.1. – С. 168-171.
76. Трифаненкова, И.Г. Комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза при активной ретинопатии недоношенных: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. / И.Г. Трифаненкова; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 46 с. – Текст: непосредственный.
77. Трубилин, В.Н. Возможности применения ультразвуковой биомикроскопии в оценке состояния век и конъюнктивы / В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, В.М. Куренков. – Текст: непосредственный // Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 4. — С. 32–40
78. Узунян, Д. Г. Ультразвуковая биомикроскопия в оценке эффективности непроникающей глубокой склерэктомии : автореферат дис. ... кандидата

- медицинских наук / Узунян Джульетта Григорьевна; Место защиты: Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – Москва, 2007. – 27 с. – Текст: непосредственный.
79. 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.
80. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинга и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» / «Ассоциация врачей офтальмологов». – Москва. – 2013. – Текст: непосредственный.
81. 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. — Т. 4. – С. 10.
82. Хватова, А. В. Основные причины слепоты и слабовидения у детей и пути их профилактики / А. В. Хватова. – Текст: непосредственный // Русский офтальмологический журнал. – 2000. — Т. 1. – С. 30.
83. 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. — Т. 6. – С. 19.
84. Шпак, А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии / А.А. Шпак. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2015. — Т.3. – С. 80.
85. Шпак, А.А. Оптическая когерентная томография: проблемы и решения: руководство / А. А. Шпак. – Москва: Офтальмология, 2019. – 148 с. – Текст: непосредственный.
86. Шпак, А.А. Площадь фовеальной аваскулярной зоны у пациентов с аномалиями рефракции / А.А Шпак, Н.А. Морина, В.А. Письменская. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2022. — Т.138, №6. — С. 26-31

- 87.Шпак, А.А. Толщина сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции / А.А. Шпак, Н.А. Морина, М.В. Коробкова. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2023. — Т.16, №1. — С. 107-111.
- 88.Agarwal, K. Imaging the pediatric retina: An overview / K. Agarwal, A. Vinekar, P. Chandra [et al.]. – Text: immediate // Indian J. Ophthalmol. – 2021. – Vol. 69, №4. – P. 812-823. doi: 10.4103/ijo.IJO_1917_20
- 89.Adam, R. Ultrasound Biomicroscopic analysis of iris profile changes with accommodation in pigmentary glaucoma and relationship to age / R. Adam, C.J. Pavlin, L. Ulanski. – Text: immediate // Am. J. Ophtalmol. – 2004. – Vol. 38. – P. 652-654 doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.048.
- 90.Alon, T. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity / T. Alon, I. Hemo, A. Itin [et al.]. – Text: immediate // Nat Med. – 1995. – Vol. 1. – P. 1024–1028 doi: 10.1038/nm1095-1024.
- 91.Akerblom, H. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children / H. Akerblom, E. Larsson, U. Eriksson, G. Holmstrom. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 2011. – Vol.95. – P. 799–803. doi: 10.1136/bjo.2010.184747.
- 92.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.
- 93.Askie, L.M. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants / L.M. Askie, B.A. Darlow, P.G. Davis [et al.]. – Text: immediate // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. –Vol. 4, № 4. – P. CD011190. doi: 10.1002/14651858.CD011190.pub2
- 94.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.
95. Avitabile, T. Ultrasound biomicroscopic analysis of iris-fixed acrylic intraocular lens in the absence of capsule support / T. Avitabile, V. Bonfiglio, F. Castiglione [et al.]. – Text: immediate // *Acta Clin Croat.* – 2012. – Vol.51, №1. – P. 25-30.
96. Azad, R. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity / R. Azad, P. Chandra, M. Khan, A. Darswal. – Text: immediate // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* – 2008. – Vol. 45, №1. – P.36–39.
97. Azad, R. Role of ultrasound biomicroscopy in management of eyes with stage 5 retinopathy of prematurity / R. Azad, R. Mannan, P. Chandra. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* – 2010. – Vol. 41, №2. – P. 196-200. doi: 10.3928/15428877-20100303-07.
98. 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.
99. Balasubramanian, S. Visual function and optical coherence tomography angiography features in children born preterm / S. Balasubramanian, E. Borrelli, M. Lonngi [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2019. – Vol. 39, №11. – P. 2233–2239. doi: 10.1097/IAE.0000000000002301.
100. Barillà, D. Screening and follow-up of acute ROP: Reproducibility of fluorescein angiography / D. Barillà, R. Guagliano, C. Bertone [et al.]. – Text: immediate // *Adv Ther.* – 2020. – Vol.37, №2. – P.860–868. doi: 10.1007/s12325-019-01209-9.
101. Beardsall, K. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants / K. Beardsall, S. Vanhaesebrouck, A.L. Ogilvy-Stuart [et al.]. – Text: immediate // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol.359, №18. – P.1873–1884. doi: 10.1056/NEJMoa0803725.

102. Beauchamp, M.H. Redox-dependent effects of nitric oxide on microvascular integrity in oxygen-induced retinopathy / M.H. Beauchamp, F. Sennlaub, G. Speranza [et al.]. – Text: immediate // *Free Radical Bio Med.* – 2004. – Vol. 37, №11. – P.1885–1894. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.09.008.
103. Bell, N.P. Age and positional effect on the anterior chamber angle: assessment by ultrasound biomicroscopy / N.P. Bell, K.S. Nagi, R.J. Cumba [et al.]. – Text: immediate // *ISRN Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 2013. – P.706201. doi: 10.1155/2013/706201.
104. Berrocal, T. US and color Doppler imaging of ocular and orbital disease in the pediatric age group / T. Berrocal, A. de Orbe, C. Prieto [et al.]. – Text: immediate // *Radiographics.* – 1996. – Vol.16, №2. – P.251–272 doi: 10.1148/radiographics.16.2.8966285.
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, A.K. Gong. – Text: immediate // *J Perinatol.* – 2006. – Vol. 26, №12. – P.737–741. doi: 10.1038/sj.jp.7211594.
106. Blencowe, H. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth 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, №9832. – P. 2162–2172. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
107. Blencowe, H. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. / H. Blencowe, J.E. Lawn, T. Vazquez [et al.]. – Text: immediate // *Pediatr Res.* – 2013. – Vol.74. – P. 35–49.
108. Bolton, D.P. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia / D.P. Bolton, K.W. Cross. – Text: immediate // *Lancet (London, England).* – 1974. – Vol. 1, №7855. – P.445–448. doi: 10.1016/s0140-6736(74)92395-2.
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. Brent, M.H. Ultrasound biomicroscopy in the screening of retinopathy of prematurity / M.H. Brent, C.J. Pavlin, E.N. Kelly. – Text: immediate // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 133, №2. – P. 284-285. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01297-1.
111. Brion, L.P. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants / L.P. Brion, E.F. Bell, T.S. Raghuvver. – Text: immediate // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – Vol.3. – CD003665. doi: 10.1002/14651858.CD003665.
112. 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.
113. Cai, X. The characteristics of ultrasound biomicroscopy of uveitis / X. Cai, X. Liu, L. Wang [et al.]. – Text: immediate // Yan Ke Xue Bao. – 2004. – Vol. 20, №2. – P. 98-100, 106.
114. 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.
115. Cernichiaro-Espinosa, L.A. Comparison of iridocorneal angle in infants with retinopathy of prematurity and healthy infants using spectral domain optical coherence tomography / L.A. Cernichiaro-Espinosa, M.M. García-Huerta, V.E. Giordano [et al.]. – Text: immediate // J AAPOS. – 2014. – Vol. 18, №4. – P.344-346. doi: 10.1016/j.jaapos.2014.02.016.
116. Chaddock, R.E. Principles and Methods of Statistics / R.E. Chaddock. – Houghton Mifflin Company. The Riverside Press. Cambridge. – 1st Edition. 1925. – 471 p. – Text: immediate.

- 117.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. – Vol.116. – P. 2448–2456. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.003.
- 118.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. – Vol. 118. – P.526–533. doi: 10.1172/JCI33813.
- 119.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.
- 120.Chiang, M.F. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition / M.F. Chiang, G.E. Quinn, A.R. Fielder [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2021. – Vol.128, №10. – P. 51 – 68. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031.
- 121.Chong, G.T. Abnormal foveal morphology in ocular albinism imaged with spectral-domain optical coherence tomography / G.T. Chong, S. Farsiu, S.F. Freedman [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 2009. – Vol.127. – P. 37–44. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.550.
- 122.Cook, A. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity / A. Cook, S. White, M. Batterbury, D. Clark. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2008. – Vol.49, №12. – P. 5199–5207. doi: 10.1167/iovs.06-0114.
- 123.Connor, K.M. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis / K.M. Connor, J.P. SanGiovanni, C. Lofqvist [et al.]. – Text: immediate // *Nat Med*. – 2007. –Vol.13, №7. – P.868–873. doi: 10.1038/nm1591.
- 124.Costa, D.S. The relationship between the length of ciliary processes as measured by ultrasound biomicroscopy and the duration, localization and severity of uveitis / D.S. Costa, C. Lowder, H.V. Moraes, F. Oréface. – Text:

- immediate // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2006. – Vol.69, №3. – P.383-388. doi: 10.1590/s0004-27492006000300018.
- 125.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.
- 126.Dada, T. Anterior Segment Imaging in Ophthalmology / T. Dada, R. Gadia, S. Vengayil [et al.]. – New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2008. – Text: immediate
- 127.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.
- 128.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.
- 129.Daruich, A. Retinopathy of prematurity: from prevention to treatment / A. Daruich, D. Bremond-Gignac, F. Behar-Cohen, E. Kermorvant. – Text: immediate // *Med Sci (Paris).* – 2020. – Vol. 36, №10. – P. 900–907. doi: 10.1051/medsci/2020163.
- 130.Dębski, R. Czy badanie USG może szkodzić? Przemyslenia własne / R. Dębski. – Text: immediate // *Postępy Nauk Medycznych.* – 2008. – Vol. 4. – P. 235–239.
- 131.Demirci, H. Ultrasound biomicroscopy of the upper eyelid structures in normal eyelids / H. Demirci, C.C. Nelson. – Text: immediate // *Ophthal Plast Reconstr Surg.* – 2007. – Vol. 23. – P. 122–125. doi: 10.1097/IOP.0b013e31802f2074.

- 132.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.
- 133.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.468653 doi: 10.1155/2014/468653.
- 134.Ertl, T. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants / T. Ertl, J. Gyarmati, V. Gaal, I. Szabo. – Text: immediate // *Biol Neonate*. – 2006. – Vol. 89, №1. – P. 56–59. doi: 10.1159/000088199.
- 135.Falavarjani, K.G. Optical coherence tomography angiography of the macula in adults with a history of preterm birth / K.G. Falavarjani, D. Sarraf, I. Tsui. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. – 2018. – Vol. 49, № 2. – P. 122–125 doi: 10.3928/23258160-20180129-06.
- 136.Fang, J.L. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis / J.L. Fang, A. Sorita, W.A. Carey [et al.]. – Text: immediate // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. – 137, №4. – P. e20153387 doi: 10.1542/peds.2015-3387
- 137.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.
- 138.Flynn, J. T. 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.
- 139.Flynn, J.T. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. Transactions of the American Ophthalmological Society / J.T. Flynn. – Text: immediate // *Trans Am Ophthalmol Soc*. – 1983. – Vol. 81. – P. 549–591.
- 140.Fu, Z. Photoreceptor glucose metabolism determines normal retinal vascular growth / Z. Fu, C.A. Löfqvist, R. Liegl [et al.]. – Text: immediate // *EMBO*

- Mol Med. – 2018. – Vol. 10, №1. – P. 76–90. doi: 10.15252/emmm.201707966.
141. Garcia-Feijoo, J. Ultrasound biomicroscopy in pars planitis / J. Garcia-Feijoo, M. Martin-Carbajo, J.M. Benitez del Castillo, J. Garcia-Sanchez. – Text: immediate // Am J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 121, № 2. – P.214-215. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70590-2.
142. Garcia Gonzalez, J.M. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity / J.M. Garcia Gonzalez, L. Snyder, M Blair. [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2018. – Vol. 38, №4. – P. 764-772. doi: 10.1097/IAE.0000000000001581.
143. Garg, R. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants / R. Garg, A.G. Agthe, P.K. Donohue, C.U. Lehmann. – Text: immediate // J Perinatol. – 2003. – Vol. 23, №3. – P. 186–194. doi: 10.1038/sj.jp.7210879.
144. Gentile, R.C. High-resolution ultrasound biomicroscopy of the pars plana and peripheral retina / R.C. Gentile, D.M. Berinstein, J. Liebmann. [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, №3. – P. 478-484. doi: 10.1016/S0161-6420(98)93031-7.
145. Ghasemi, A. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians / A. Ghasemi, S. Zahediasl. – Text: immediate // International journal of endocrinology and metabolism. – 2012. – Vol. 10, №2. – P. 486–489. doi.org/10.5812/ijem.3505
146. 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.
147. 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.

148. Gołębiewska, J. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. / J. Gołębiewska, A. Olechowski, M. Wysocka-Mincewicz [et al.]. – Text: immediate // PLOS One. – 2017. – Vol.12, №10. – P. 1864-1879.
149. Good, W.V. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial / W.V. Good. – Text: immediate // Transactions of the American Ophthalmological Society. – 2004. – Vol.102. – P. 233–250.
150. Greiner, K.H. Grading of pars planitis by ultrasound biomicroscopy-echographic and clinical study / K.H. Greiner, D.J. Kilmartin, V. John [et al.]. – Text: immediate // Eur. J. Ultrasound. – 2002. – Vol.15, №3. – P. 139-144. doi: 10.1016/s0929-8266(02)00035-6.
151. Hansen-Pupp, I. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants / I. Hansen-Pupp, H. Hovel, A. Hellstrom [et al.]. – Text: immediate // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2011. – Vol.96. – P. 1129–1135. doi: 10.1210/jc.2010-2440.
152. Häring, G. Ultrasound biomicroscopic imaging in intermediate uveitis / G. Häring, B. Nölle, B. Wiechens. – Text: immediate // J. Ophthalmol. – 1998. – Vol.82, №6. – P. 625-629. doi: 10.1136/bjo.82.6.625.
153. Harris, A. Color Doppler imaging of central retinal artery in retinopathy of prematurity / A. Harris, H. Garzosi, M. Harris-Izhak [et al.]. – Text: immediate // Harefuah. – 2000. – Vol.138, №10. – P. 812-815.
154. Hartenstein, S. Blood flow assessed by color Doppler imaging in retinopathy of prematurity / S. Hartenstein, B. Müller, B. Metzke [et al.]. – Text: immediate // J Perinatol. – 2015. – Vol. 35, №9. – P. 745-747. doi: 10.1038/jp.2015.45
155. 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.

- 156.Heath, P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia / P. Heath. – Text: immediate // *Am.J. Ophthalmol.* – 1951. – Vol.34, №9. – P. 1249 – 1259. doi: 10.1016/0002-9394(51)91859-4.
- 157.Hellström, A. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening / A. Hellström, A.L. Hård, E. Engström [et al.]. – Text: immediate // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123, №4. – P.638-645. doi: 10.1542/peds.2008-2697
- 158.Hellstrom, A. New insights into the development of retinopathy of prematurity-importance of early weight gain / A. Hellstrom, D. Ley, I. Hansen-Pupp [et al.]. – Text: immediate // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99. – P. 502–508. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01568.x.
- 159.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.
- 160.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.
- 161.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.
- 162.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.
- 163.Hosal, B.M. Clinical use of ultrasound biomicroscopy in involuntal blepharoptosis / B.M. Hosal, C.J. Pavlin, J.J. Hurwitz. – Text: immediate // *Orbit.* – 1994. – Vol. 13. – P. 167–171.

164. Hoşal, B.M. Ultrasound biomicroscopy of the levator aponeurosis in congenital and aponeurotic blepharoptosis / B.M. Hoşal, N.G. Ayer, G. Zilelioğlu, A.H. Elhan. – Text: immediate // *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 20. – P. 308–311. doi: 10.1097/01.iop.0000129532.33913.e7.
165. Husain, S.M. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity / S.M. Husain, A.K. Sinha, C. Bunce [et al.]. – Text: immediate // *J Pediatr.* – 2013. – published online Jan 23. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.038.
166. Isenberg, S.J. Corneal topography of neonates and infants / S.J. Isenberg, M. Del Signore, A. Chen [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 1767–1777. doi: 10.1001/archophth.122.12.1767.
167. Kaempf, J.W. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity / J.W. Kaempf, A.J. Kaempf, Y. Wu [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 251–257. doi: 10.1038/jp.2010.152
168. Ke, X. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single-center study / X. Ke, R. Ju, J. Zhang [et al.]. – Text: immediate // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2011. – Vol. 31, №12. – P. 1963–1967.
169. Kermorvant-Duchemin, E. Trans-arachidonic acids generated during nitrate stress induce a thrombospondin-1-dependent microvascular degeneration / E. Kermorvant-Duchemin, F. Sennlaub, M. Sirinyan [et al.]. – Text: immediate // *Nat Med.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1339–1345. doi: 10.1038/nm1336.
170. Kermorvant-Duchemin, E. Neonatal hyperglycemia inhibits angiogenesis and induces inflammation and neuronal degeneration in the retina / E. Kermorvant-Duchemin, A.C. Pinel, S. Lavalette [et al.]. – Text: immediate // *PLoS ONE.* – 2013. – 21. – Vol. 8, №11. – P. 79545. doi: 10.1371/journal.pone.0079545.
171. Kermorvant-Duchemin, E. Thresholds of glycemia, insulin therapy, and risk for severe retinopathy in premature infants: A cohort study / E. Kermorvant-Duchemin, G. Le Meur, F. Plaisant [et al.]. – Text: immediate // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17, №12. – P. e1003477. doi: 10.1371/journal.pmed.1003477.

172. 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
173. Kinsey, V.E. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia / V.E. Kinsey, F.M. Hemphill. – Text: immediate // *Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* – 1955. – Vol. 59. – P. 15–24.
174. 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.
175. Kosmala, J. Recommendations for ultrasound examination in ophthalmology. Part I: Ultrabiomicroscopic examination / J. Kosmala, I. Grabska-Liberek, R.S. Ašoklis. – Text: immediate // *J Ultrason.* – 2018. – Vol. 18, №75. – P. 344–348. doi: 10.15557/JoU.2018.0050
176. Lapillonne, A. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants / A. Lapillonne, S. Eleni dit Trolli, E. Kermorvant-Duchemin. – Text: immediate // *Neonatology.* – 2010. – Vol. 98. – P. 397–403. doi: 10.1159/000320159.
177. Laviola, L. Abnormalities of IGF-I signaling in the pathogenesis of diseases of the bone, brain, and fetoplacental unit in humans / L. Laviola, A. Natalicchio, S. Perrini, F. Giorgino. – Text: immediate // *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* – 2008. – Vol. 295. – P. 991–999. doi: 10.1152/ajpendo.90452.2008.
178. 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. doi: 10.1097/IAE.0b013e31821dfa6d.
- 179.Lenis, T.L. Myopia and anterior segment optical coherence tomography findings in laser-treated retinopathy of prematurity eyes / T.L. Lenis, R.C. Gunzenhauser, S.M. Fung [et al.]. – Text: immediate // J AAPOS. – 2020. – Vol. 24, №2. – P. 86.e1-86.e7. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.01.007.
- 180.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, №1. – P. 168-175 doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.021.
- 181.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.
- 182.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
- 183.Ley, D. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants: a phase 2 randomized controlled trial / D. Ley, B. Hallberg, I. Hansen-Pupp, [et al.]. – Text: immediate // J. Pediatr. – 2019. – Vol.206. – P. 56 – 65 doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.033.
- 184.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.
- 185.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: 0.1001/archophthalmol.2009.69.

186. Lois, E.H.S. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant / E.H.S. Lois. – Text: immediate // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol.88, №3. – P. 237-244. doi: 10.1159/000087587.
187. Maldonado, R.S. Dynamics of human foveal development after premature birth / R.S. Maldonado, R.V. O’Connell, N. Sarin [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol.118. – P.2315–2325. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.028.
188. Maldonado, R.S. Spectral-domain 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. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.1846.
189. Maldonado, R.S. Optical coherence tomography in retinopathy of prematurity: looking beyond the vessels / R.S. Maldonado, C.A. Toth. – Text: immediate // *Clinics in perinatology.* – 2013. – Vol. 40. – P. 271–296. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.007.
190. Maldonado, R.S. Three-dimensional assessment of vascular and perivascular characteristics in subjects with retinopathy of prematurity / R.S. Maldonado, E. Yuan, D. Tran-Viet [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121. – P. 1289–1296. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.004.
191. Mannino, G. Ultrasound biomicroscopy of the peripheral retina and the ciliary body in degenerative retinoschisis associated with pars plana cysts / G. Mannino, R. Malagola, S. Abdolrahimzade [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85, №8. – P. 976–982. doi: 10.1136/bjo.85.8.976
192. Mansukhani, S.A. Fluorescein angiography in retinopathy of prematurity: Comparison of infants treated with bevacizumab to those with spontaneous regression / S.A. Mansukhani, A.K. Hutchinson, R. Neustein [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmol Retina.* – 2019. – Vol. 3. – P. 436–443. doi: 10.1016/j.oret.2019.01.016.

- 193.Mao, J. Ultra-wide-field imaging and intravenous fundus fluorescein angiography in infants with retinopathy of prematurity / J. Mao, Y. Shao, J. Lao [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2020. – Vol. 40, №12. – P. 2357-2365. doi: 10.1097/IAE.0000000000002761.
- 194.Martin, C.R. Preventing bioenergetic failure in the preterm infant / C.R. Martin. – Text: immediate // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2016. – Vol. 101, №2. – P. 99-F101. doi: 10.1136/archdischild-2015-308221
- 195.Metz, C.E. Basic principles of ROC analysis /C.E. Metz. – Text: immediate // *Semin Nucl Med.* – 1978. – Vol. 8, №4. – P. 283-298. doi:10.1016/s0001-2998(78)80014-2
- 196.Mirmohammadsadeghi, A. The accuracy of wide-field ultrasound biomicroscopy in localizing extraocular rectus muscle insertions in strabismus reoperations / A. Mirmohammadsadeghi, V. Manuchehri, M.R. Akbari. – Text: immediate // *J AAPOS*. – 2017. – Vol. 21, №6. – P. 463-466. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.07.209.
- 197.Mohamed, S. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity / S. Mohamed, K. Schaa, M.E. Cooper [et al.]. – Text: immediate // *Pediatr Res.* – 2009. – Vol. 65. – P. 193–197. doi: 10.1203/PDR.0b013e31818d1dbd.
- 198.Mohamed, S. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity / S. Mohamed, J.C. Murray, J.M. Dagle, T. Colaizy. – Text: immediate // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – P. 78 doi: 10.1186/1471-2431-13-78.
- 199.Mohsen, L. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity / L. Mohsen, M. Abou-Alam, M. El-Dib [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 453–457. doi: 10.1038/jp.2014.49
- 200.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, T.C. Lee. – Text: immediate //

- Archives of ophthalmology. – 2010. – Vol. 128. – P. 57–62. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.361.
- 201.Nakakura, Sh. Determination of iris thickness development in children using swept-source anterior-segment optical coherence tomography / Sh. Nakakura, Y. Nagata, Y. Shimizu [et al.]. – Text: immediate // PLoS One. – 2019. – Vol.14, №5. – P. e0217656. doi: 10.1371/journal.pone.0217656.
- 202.Narang, S. Optical coherence tomography of fovea before and after laser treatment in retinopathy of prematurity / S. Narang, A. Singh, S. Jain [et al.]. – Text: immediate // Middle East Afr J Ophthalmol. – 2014. – Vol.21. – P. 302–306. doi: 10.4103/0974-9233.142265.
- 203.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.
- 204.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.
- 205.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.
- 206.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
- 207.Nonobe, N. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in children with a history of treatment-requiring retinopathy of prematurity / N. Nonobe, H. Kaneko, Y.Ito [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2019. – Vol. 39. – P. 111–117. doi: 10.1097/IAE.0000000000001937.

208. Novotny, H.R. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina / H.R. Novotny, D.L. Alvis. – Text: immediate // *Circulation*. – 1961. – Vol. 24. – P. 82–86. doi: 10.1161/01.cir.24.1.82.
209. 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.
210. O'Kusky, J. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling / J. O'Kusky, P. Ye. – Text: immediate // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 33. – P. 230–251. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.06.002.
211. 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.
212. Patz, A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia / A. Patz. – Text: immediate // *Trans Am Ophthalmol Soc*. – 1968. – Vol. 66. – P. 940-985.
213. Pawlik, D. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study / D. Pawlik, R. Lauterbach, M. Walczak [et al.]. – Text: immediate // *J. Parenter Enteral Nutr*. – 2014. – Vol. 38. – P. 711–716. doi: 10.1177/0148607113499373.
214. Pavlin, C.J. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye / C.J. Pavlin, M.D. Sherar, F.S. Foster. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 97. – P. 244-250. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32598-8.
215. Pavlin, C.J. Clinical use of ultrasound biomicroscopy / C.J. Pavlin, K. Harasiewicz, M.D. Sherar [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98. – P. 287-295. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32298-x.
216. Pavlin, C.J. Ultrasound biomicroscopy in the assessment of arteriolar scleral disease / C.J. Pavlin, M. Easterbrook, J.J. Hurwits [et al.]. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol*. – 1993. – Vol. 116. – P. 628-635. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73207-6.

- 217.Pavlin, C.J. Ultrasound Biomicroscopy of the Eye. / C.J. Pavlin, F.S. – New York: Foster Springer & Verlag, 1995. – Text: immediate
- 218.Pavlin, C.J. Imaging zonular abnormalities using ultrasound biomicroscopy / C.J. Pavlin, Y.M. Buys, T. Pathamathan. – Text: immediate // Arch. Ophthalmol. –1998. – Vol. 116. – P. 854 – 857. doi: 10.1001/archopht.116.7.854.
- 219.Payne, J. Fluorescein angiography in retrolental fibroplasia / J. Payne, A. Patz. – Text: immediate // Int Ophthalmol Clin. – 1977. – Vol. 17, №2. – P. 121-135.
- 220.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.
- 221.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.
- 222.Penn, J.S. The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygeninduced 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.
- 223.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 Ophthalmic. – 1996. – Vol.114. – P.1219–28 doi: 10.1001/archopht.1996.01100140419009
- 224.Premy, S. Ultrasound biomicroscopy long-term study of filtering belbs / S. Premy, F. Trichet, K. Angioi [et al.]. – Text: immediate // J Fr Ophtalmol. – 2014. – Vol.37, №5. – P.400-406. doi: 10.1016/j.jfo.2014.02.001
- 225.Prousali, E. Iridocorneal angle assessment in children with spontaneously regressed retinopathy of prematurity / E. Prousali, A. Dastiridou, A.B. Haidich [et al.]. – Text: immediate // Int Ophthalmol. – 2021. – Vol.41, №11. – P.3641-3650. doi: 10.1007/s10792-021-01926-7.

- 226.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.
- 227.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.
- 228.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.
- 229.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.
- 230.Rajabi, M.T. Ultrasonographic visualization of lower eyelid structures and dynamic motion analysis / M.T. Rajabi, K. Papageorgiou, S.H. Chang, [et al.]. – Text: immediate // *Int. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol.6. – P.592–595. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.07.
- 231.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.
- 232.Saonanon, P. Differences between single and double eyelid anatomy in Asians using ultrasound biomicroscopy / P. Saonanon, P. Thongtong, T. Wongwuticomjon. – Text: immediate // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2016. – Vol. 5. – P. 335–338. doi: 10.1097/APO.0000000000000185.
- 233.Sapieha, P. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life / P. Sapieha, J.S. Joyal, J.C. Rivera [et al.]. – Text: immediate // *J. Clin Invest.* – 2010. – Vol.120. – P.3022–3032. doi: 10.1172/JCI42142.

- 234.Scott, A.W. Imaging the infant retina with a hand-held spectral-domain optical coherence tomography device / A.W. Scott, S. Farsiu, L.B. Enyedi [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2009. – Vol.147. – P.364–373. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.010.
- 235.Shih, S.C. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity / S.C. Shih, M. Ju, N. Liu [et al.]. – Text: immediate // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 50–57. doi: 10.1172/JCI17808.
- 236.Sjöström, E. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants / E. Sjöström, P. Lundgren, I. Öhlund [et al.]. – Text: immediate // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2016. –Vol.101. – P.108–113. doi: 10.1136/archdischild-2014-306816.
- 237.Slidsborg, C. Early postnatal hyperglycaemia is a risk factor for treatment-demanding retinopathy of prematurity / C. Slidsborg, L.B. Jensen, S.C. Rasmussen [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2018. – Vol.102. – P.14–18. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309187
- 238.Surve, A. Ultrasound biomicroscopy image patterns in normal upper eyelid and congenital ptosis in the Indian population / A. Surve, R. Meel, N. Pushker, M.S. Bajaj. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2018. – Vol.66, №3. – P.383–388. doi: 10.4103/ijo.IJO_915_17.
- 239.Temkar, S. Ultra-widefield fundus fluorescein angiography in pediatric retinal vascular diseases. / S. Temkar, S.V. Azad, R. Chawla [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 67. – P. 788–794. doi: 10.4103/ijo.IJO_1688_18.
- 240.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.
- 241.Terry, T.L. Retrolental fibroplasia / T.L. Terry. – Text: immediate // *J Pediatr.* – 1946. – Vol. 29, №6. – P. 770-773.

242. Thakur, N. Ultrasound Biomicroscopy in Strabismus Surgery: Efficacy in Postoperative Assessment of Horizontal Muscle Insertions / N. Thakur, R. Singh, S. Kaur [et al.]. – Text: immediate // *Strabismus*. – 2015. – Vol. 23, №2. – P. 73-79 doi: 10.3109/09273972.2015.1025987.
243. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. / The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 123, №7. – P. 991-999. doi: 10.1001/archopht.123.7.991.
244. Tin, W. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation / W. Tin, D.W. Milligan, P. Pennefather, E. Hey. – Text: immediate // *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. – 2001. – Vol. 84. – P. 106–110. doi: 10.1136/fn.84.2.f106.
245. Tran, V.T. Value of high-frequency ultrasound biomicroscopy in uveitis / V.T. Tran, P. LeHoang, C. P. Herbort. – Text: immediate // *Eye (Lond)*. – 2001. – Vol. 15 (Pt 1). – P. 23-30. doi: 10.1038/eye.2001.7.
246. 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.
247. Vajzovic, L. Maturation of the human fovea: Correlation of spectral-domain optical coherence tomography findings with histology / L. Vajzovic, A.E. Hendrickson, R.V. O'Connell [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 154. – P. 779–89 doi: 10.1016/j.ajo.2012.05.004.
248. Vanathi, M. Iatrogenic Crystalline Lens Injury in Pediatric Eyes Following Intravitreal Injection for Retinopathy of Prematurity / M. Vanathi, D. Kumawat, R. Singh, P. Chandra. – Text: immediate // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. – 2019. – Vol. 56, №3. – P. 162-167. doi: 10.3928/01913913-20190211-02.
249. Villegas, V.M. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity / V.M. Villegas, H. Capo, K. Cavuoto [et al.]. –

- Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2014. – Vol.158. – P.508–512. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.017.
- 250.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. doi: 10.1167/iovs.10-7155.
- 251.Vinekar, A. Macular edema in premature infants / A. Vinekar, K. Avadhani, M. Sivakumar, [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119. – P. 1288–1289 doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.029.
- 252.Vinekar, A. Macular edema in Asian Indian premature infants with retinopathy of prematurity: Impact on visual acuity and refractive status after 1-year / A.Vinekar, S. Mangalesh, C. Jayadev, [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 63. – P. 432–437 doi: 10.4103/0301-4738.159879.
- 253.Vinekar, A. Retinal imaging of infants on spectral domain optical coherence tomography? / A. Vinekar, S. Mangalesh, C. Jayadev, [et al.]. – Text: immediate // *Biomed Res Int.* – 2015. – P. 782420. doi: 10.1155/2015/782420.
- 254.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. – 20. – P. 271–274 doi: 10.1016/j.jaapos.2016.01.013.
- 255.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.
- 256.Watts, P. Evaluation of the ultrasound biomicroscope in strabismus surgery / P.Watts, D. Smith, L. Mackeen, Kraft S., Buncic J.R., Abdolell M. [et al.]. – Text: immediate // *J AAPOS.* –2002. – Vol. 6, №3. – P. 187-190.

257. 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.
258. Yao, B.Q. Ultrasound biomicroscopic features associated with angle closure in fellow eyes of acute primary angle closure after laser iri-dotomy / B.Q. Yao, L.L. Wu, C. Zhang, X. Wang. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116, №3. – P. 444-448. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.019.
259. York, J.R. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in verylow-birth-weight infants / J.R. York, S. Landers, R.S. Kirby [et al.]. – Text: immediate // *J Perinatol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 82–87.
260. 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.