

Взаимодействие высокотехнологичных перинатальных и офтальмологических центров как основа благоприятных исходов ретинопатии недоношенных

A.B. Терещенко^{1,2}, И.Г. Трифаненкова^{1,2}, А.А. Выдрина¹, С.В. Исаев¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс — «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Калужский филиал, Калуга, Россия;
²ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им К.Э. Циолковского», Калуга, Россия

Interaction of high-tech perinatal and ophthalmological centers as the basis for favorable outcomes of retinopathy of prematurity

A.V. Tereshchenko^{1,2}, I.G. Trifanenkova^{1,2}, A.A. Vydrina¹, S.V. Isaev¹

¹Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Kaluga branch, Kaluga, Russia;
²Tsiolkovski Kaluga State University, Kaluga, Russia

Цель исследования. Анализ заболеваемости, структуры и методов лечения активной ретинопатии недоношенных в условиях современного высокотехнологичного перинатального центра специалистами федеральной офтальмологической клиники.

Материалы и методы. Проанализированы результаты офтальмологического мониторинга 979 недоношенных детей с массой тела при рождении 460–2200 г и сроком гестации 22–36 нед, находившихся на выхаживании в условиях перинатального центра «Калужская областная клиническая больница» с 2021 по 2023 г. Показаниями к проведению лечебных мероприятий служило выявление II и III стадий активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения, задней агрессивной ретинопатии недоношенных, ретинопатии недоношенных 1-й зоны.

Результаты. За анализируемый период активная ретинопатия недоношенных зарегистрирована у 125 (12,77%) детей, задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных зарегистрирована в 4 (0,4%) случаях. В структуре заболеваемости на долю ретинопатии недоношенных с благоприятным типом течения пришлось 72% случаев (90 детей). Доля ретинопатии недоношенных II и III стадии с неблагоприятным типом течения, подлежащей лечению, составила 2,4 и 22,4% соответственно, задней агрессивной ретинопатии недоношенных — 3,2%. Проведение того или иного вида лечения активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения потребовалось в 28% случаев. Среди применявшихся методик лечения в 2021 г. лидирующее место принадлежит лазеркоагуляции сетчатки — 72,2%. В 2022 г. методика интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза применялась в 46,2% случаев, а в 2023 г. — в 100%. Эффективность проведенного лечения с достижением регресса ретинопатии недоношенных к 2023 г. составила 100%.

Заключение. Современные высокотехнологичные возможности оказания помощи недоношенным младенцам в перинатальных центрах в комплексе с применением передовых технологий специализированных офтальмологических центров позволяют своевременно проводить высокотехнологичное лечение активной ретинопатии недоношенных, что обеспечивает сведение к минимуму частоты развития тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания.

Ключевые слова: недоношенные дети, ретинопатия недоношенных, перинатальный центр, офтальмологический центр, высокотехнологичное лечение.

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Выдрина А.А., Исаев С.В. Взаимодействие высокотехнологичных перинатальных и офтальмологических центров как основа благоприятных исходов ретинопатии недоношенных. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 86–93. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–86–93

Purpose. To analyze the incidence, structure and methods of treatment of active retinopathy of prematurity (ROP) in a modern high-tech perinatal center by specialists from the federal ophthalmology clinic.

Material and methods. The results of ophthalmological monitoring of 979 premature babies were analyzed. The children's body weight at birth were 460–2200 g. The gestational age of the children was 22–36 weeks. The children were nursed in the perinatal center “Kaluga Regional Clinical Hospital” from 2021 to 2023. Indications for the treatment were the identification of the 2nd and 3rd stages of active ROP with an unfavorable course, aggressive posterior ROP and ROP of the 1st zone.

Results. For the analyzed period, active ROP was registered in 125 children (12.77%), the aggressive posterior ROP was registered in 4 (0.4%) cases. In the structure of morbidity, ROP with a favorable course accounted for 72% of cases (90 children). The proportion of the 2nd and 3rd stages of ROP with an unfavorable course, subject to treatment was 2.4% and 22.4%, respectively, and aggressive posterior ROP was 3.2%. Treatment of active ROP with an unfavorable course was required in 28% of cases. In 2021, among the used treatment methods, the leading place belonged to laser coagulation of the retina — 72.2%. The technique of intravitreal injections of an angiogenesis inhibitor was used in 2022 in 46.2% of cases, and in 2023 it reached 100%. By 2023, the effectiveness of the treatment with achieving regression of ROP was 100% of cases.

Conclusion. Modern high-tech capabilities for providing care to premature infants in Perinatal Centers, combined with the use of advanced technologies from specialized ophthalmological centers, allow for timely high-tech treatment of active ROP, which ensures that the incidence of severe, disabling forms of the disease is minimized.

Key words: prematurity, retinopathy of prematurity, perinatal center, ophthalmological center, high-tech treatment.

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Vydrina A.A., Isaev S.V. Interaction of high-tech perinatal and ophthalmological centers as the basis for favorable outcomes of retinopathy of prematurity. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 86–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–86–93

Эффективное лечение ретинопатии недоношенных продолжает занимать место одного из самых актуальных научных и практических направлений современной офтальмологии. К настоящему времени во всем мире почти 5,26% родов приходится на преждевременные с тенденцией к увеличению этого показателя в странах с низким уровнем развития экономики [1]. Переход на новые критерии живорождения в течение последнего десятилетия обуславливает увеличение доли глубоконедоношенных детей, родившихся до 25-й недели гестации, с отягощенной общесоматической патологией, что в совокупности с необходимостью более расширенного применения респираторной поддержки с высоким содержанием кислорода неуклонно ведет к увеличению числа тяжелых стадий ретинопатии недоношенных [2–6].

Модернизация неонатальной службы в Российской Федерации и организация сети региональных высокотехнологичных перинатальных центров способствуют росту выживаемости глубоконедоношенных детей. Высокая вероятность развития ретинопатии недоношенных у детей этой группы обуславливает, помимо выработки профилактических стратегий, необходимость проведения комплекса лечебных мероприятий, оптимизированных для применения в условиях реанимационного отделения современного перинатального центра с минимизацией продолжительности анестезиологического пособия [7].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения активной ретинопатии недоношенных признана лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки. В течение последнего десятилетия, по данным ряда авторов, отмечается увеличение доли применения анти-VEGF-терапии (антитела к фактору роста эндотелия сосудов) и сокращения лазерной коагуляции в лечении активной ретинопатии недоношенных. В ряде исследований выявлена высокая эффективность интравитреального введения анти-VEGF-препаратов от 74 до 91%, в том числе при примене-

нии в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки [5, 8, 9]. Опубликованы данные сравнительного анализа эффективности лечения активной ретинопатии недоношенных: реактивация заболевания при интравитреальном введении анти-VEGF-препаратов зарегистрировано в 6% случаев, при лазерной коагуляции — в 26% [10]. Применение анти-VEGF-терапии приводило к менее продолжительному регрессу активной ретинопатии недоношенных по сравнению с лазерной коагуляцией аваскулярной зоны сетчатки [11, 12]. Ряд авторов в своих сообщениях отмечают значительное преимущество анти-VEGF-терапии, обусловленное меньшей частотой развития миопии в сравнении с лазерной коагуляцией сетчатки [13].

С 2016 г. в Российской Федерации проводятся клинические испытания, посвященные сравнительному анализу результатов указанных методов в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных. Так, среди ряда учреждений, на базе Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» с 2016 по 2021 г. проходило исследование по оценке безопасности и эффективности применения препарата ранибизумаб в рамках программы RAINBOW. С 2019 г. и по настоящее время проходит клиническая апробация препарата афлиберцепт в исследовании FIREFLY.

По данным ряда зарубежных исследований, на практике доказана более высокая эффективность интравитреального введения анти-VEGF-препаратов по сравнению с лазерной коагуляцией сетчатки [14]. Применение анти-VEGF-терапии у детей с ретинопатией недоношенных в Российской Федерации разрешено с 2020 г. Опубликованы результаты исследований опыта применения анти-VEGF-терапии при лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных, доказана высокая эффективность терапии, в том числе при использовании в случаях прогрессирования заболевания после лазерной коагуляции аваскулярной зоны сетчатки [15].

Исходя из изложенного широкое использование методики интравитреального введения анти-VEGF-препаратов у детей с неблагоприятным течением активной ретинопатии недоношенных на основе нашего опыта целесообразно, в том числе в условиях перинатальных центров РФ. К настоящему времени в доступной литературе отсутствуют результаты анализа заболеваемости и эффективности лечения с применением лазерной коагуляции аваскулярной зоны сетчатки и интравитреального введения анти-VEGF-препаратов детей с активной ретинопатией недоношенных, находящихся на выхаживании в условиях современного высокотехнологичного перинатального центра.

Цель исследования: анализ заболеваемости, структуры и методов лечения активной ретинопатии недоношенных в условиях современного высокотехнологичного перинатального центра специалистами федеральной офтальмологической клиники.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Терещенко Александр Владимирович — д.м.н., дир. Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, проф. кафедры хирургии Медицинского института Калужского государственного университета им. К.Э. Циолковского, ORCID: 0000-0002-0840-2675
Трифаненкова Ирина Георгиевна — д.м.н., зам. дир. по научной работе Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, проф. кафедры хирургии Медицинского института Калужского государственного университета им. К.Э. Циолковского, ORCID: 0000-0001-9202-5181

Выдрина Александра Андреевна — к.м.н., зав. детским офтальмологическим отделением Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, ORCID: 0000-0001-8563-718X

Исаев Сергей Владимирович — к.м.н., врач-офтальмолог высшей категории Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, ORCID: 0000-0002-8391-9498

248007 Калуга, ул. им. Святослава Федорова, д. 5

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы результаты офтальмологического мониторинга 979 недоношенных детей с массой тела при рождении 460–2200 г. и сроком гестации 22–36 нед, находившихся на выхаживании в условиях высокотехнологичного перинатального центра ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» с 2021 по 2023 г.

Все пациенты находились под наблюдением офтальмологов Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» с момента первичного скрининга до полного регресса заболевания в случаях его развития. Динамический мониторинг детей проводили начиная с 30–34-й недели постконцептуального возраста. Скрининговые осмотры осуществляли с использованием налобного офтальмоскопа Omega 500 (Heine, Германия) с линзой +20 дптр и широкопольной цифровой ретинальной педиатрической видеосистемы RetCam (Clarity medical systems, США).

Необходимое лечение (лазеркоагуляцию сетчатки, интравитреальные инъекции ранибизумаба) недоношенным детям проводили выездной бригадой офтальмохирургов Калужского филиала МНТК в боксе отделения реанимации и интенсивной терапии перинатального центра в условиях, максимально приближенных к условиям операционной. В тех случаях, когда состояние пациента позволяло проводить его транспортировку, лечение осуществляли на базе Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза», куда пациента доставляла бригада врачей-реаниматологов перинатального центра. Показанием к проведению лечебных мероприятий служило выявление II и III стадий активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения, задней агрессивной ретинопатией недоношенных, ретинопатии недоношенных I-й зоны.

Лазеркоагуляцию в перинатальном центре выполняли диодным лазером Iridex IQ 810 (IRIDEX, США) с использованием налобного офтальмоскопа. Паттерновую транспупиллярную контактную лазеркоагуляцию сетчатки в условиях Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» осуществляли при помощи навигационной лазерной системы Navilas 577S (Германия); ребенка располагали лежа на боку на специальном столике-приставке. Интравитреальные инъекции ранибизумаба выполняли в дозе 0,2 мг, что соответствует 0,02 мл раствора.

Таблица 1. Динамика рождаемости по высокотехнологичному перинатальному центру
Table 1. Dynamics of birth rates for the high-tech perinatal center

Показатель	Год					
	2021		2022		2023	
Общее число родов	3791		3933		3783	
Доношенные дети	3418	90,1%	3539	90%	3402	90%
Недоношенные дети	373	9,9%	394	10%	381	10%

Последующее наблюдение осуществляли в условиях перинатального центра раз в неделю до наступления регресса ретинопатии недоношенных, либо до момента выписки пациента с последующим наблюдением в детском офтальмологическом отделении и кабинете катамнеза в Детском центре офтальмологии Калужского филиала МНТК.

Результаты

Анализ статистических показателей рождаемости в Калужской области за период 2021–2023 гг. позволил выявить ее повышение, при этом число детей, родившихся недоношенными, в 2023 г. по-прежнему не превышает 10% (табл. 1). Число детей с экстремально низкой массой тела при рождении уменьшилось в 2023 г. до 6,1% (24 ребенка) по сравнению с 2022 г., когда этот показатель составил 9,4% (35 детей).

Анализ распределения детей по сроку гестации показал, что число детей, рожденных на 22–24-й неделе, уменьшилось в 2023 г. до 1,02%. Однако, согласно ранее опубликованным данным, число детей с глубокой степенью недоношенности (22–24-я недели гестации) существенно не изменилось в 2021–2023 гг. по сравнению с периодом 2017–2019 гг. и составило 2,3 и 2,9% соответственно [16]. Распределение детей по массе тела и сроку гестации на момент рождения в указанные периоды представлено в табл. 2.

При анализе результатов скрининговых осмотров 979 недоношенных детей за анализируемый период ретинопатия недоношенных зарегистрирована у 125 (12,77%). При этом в 2021 и 2023 гг. заболеваемость ретинопатией недоношенных в Калужском перинатальном центре не превышала 15%, а в 2022 г. этот показатель снизился до 4,8%. Ретинопатии I, II и III стадии развились у 48 (4,9%), 45 (4,6%) и 28 (2,86%) недоношенных детей соответственно от общего числа осмотренных. Задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных зарегистрирована в 4 (0,4%) случаях. В структуре заболеваемости на долю ретинопатии недоношенных с благоприятным типом течения пришлось 72% случаев (90 детей). При этом частота прогрессирующего благоприятного типа течения ретинопатии недоношенных увеличивалась с 64,7% в 2020 г. до 76,4 и 79% в 2022 и 2023 гг. соответственно.

Частота развития активных стадий ретинопатии недоношенных с прогрессирующим течением в период с 2021 по 2023 г. представлена в табл. 3. Отмечается уменьшение числа больных с неблагоприят-

ным типом течения заболевания, требующими лечения, с 35,3% в 2021 г. до 23,6 и 21% в 2022 и 2023 гг. соответственно.

В группе крайне недоношенных детей (22–27 нед гестации) в 2021–2023 гг. частота развития ретинопатии недоношенных составила 51,5%, неблагоприятный тип течения активной ретинопатии (необходимо лечение) зарегистрирован в 19,6% случаев. При этом у детей с гестационным возрастом на момент рождения 22–24 нед ретинопатия недоношенных с неблагоприятным типом развивалась чаще — в 28,6% случаев. Таким образом, отмечается обратная зависимость между сроком гестации и частотой развития неблагоприятного типа течения активной ретинопатии недоношенных. У детей с гестационным возрастом 28–34 нед в анализируемый период ретинопатия недоношенных выявлена в значительно меньшем проценте случаев — 11,3%, а частота неблагоприятного типа течения патологии составила всего 2,3%. При этом у детей со сроком гестации более 33 нед ретинопатия недоношенных с прогрессирующим течением не зарегистрирована.

Тот или иной вид лечения активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения потребовался у 28% от всех младенцев с ретинопатией

недоношенных. Среди применявшихся методик лечения в 2021 г. лидирующее место принадлежит лазеркоагуляции сетчатки (табл. 4). Однако в 2022 г. методика интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза применялась уже в 46,2% случаев, а в 2023 г. достигла 100%.

Детям, рожденным с крайней степенью недоношенности в срок от 22 нед гестации (за 2021–2023 гг. в среднем $25,3 \pm 2,7$ нед) с экстремально низкой массой тела при рождении, с тяжелой сочетанной общесоматической патологией, находящимся на выхаживании в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, лечение активной ретинопатии недоношенных потребовалось проводить в очень раннем постконцептуальном возрасте — $34,5 \pm 1,9$ нед ($9 \pm 1,8$ нед жизни). Возможности современного перинатального центра позволили его осуществить таким детям в полном объеме на месте.

У пациентов, пролеченных за аналогичный период в условиях Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза», средний срок гестации при рождении был больше, в среднем составив $27,8 \pm 2,6$ нед; лечение пациентов этой группы было проведено также в возрасте $9,2 \pm 3,1$ нед жизни, но в более позднем

Таблица 2. Распределение детей в зависимости от массы тела на момент рождения и срока гестации

Table 2. Distribution of children by body weight at birth and by gestational age

Характеристики	Год					
	2021		2022		2023	
Масса тела при рождении, г						
500–999	32	8,8%	35	9,4%	24	6,1%
1000–1499	51	14,1%	52	13,9%	57	14,5%
1500–1999	76	21,0%	78	20,9%	95	24,1%
>2000	203	56,1%	208	55,8%	218	55,3%
Срок гестации, нед						
22–24	12	3,31%	12	3,22%	4	1,02%
25–27	22	6,08%	24	6,43%	23	5,84%
28–29	29	8,01%	37	9,92%	33	8,38%
30–32	84	23,2%	90	24,13%	87	22,08%
33–34	68	18,78%	75	20,11%	97	24,62%

Таблица 3. Частота развития активных стадий ретинопатии недоношенных (РН) с прогрессирующим течением в период с 2021 по 2023 г.

Table 3. Frequency of development of active stages of retinopathy of prematurity with a progressive course in the period from 2021 to 2023

Показатель	Стадия ретинопатии недоношенных		
	II (неблагоприятный тип)	III (неблагоприятный тип)	задняя агрессивная форма
Масса тела при рождении, г	630 ± 140	956 ± 120	1045 ± 446
Срок гестации, нед	$25,7 \pm 2,0$	$26,1 \pm 1,2$	$28,25 \pm 4,5$
Число детей	3	28	4
% от общего числа недоношенных детей	0,3	2,86	0,4
% в структуре РН	2,4	22,4	3,2

постконцептуальном возрасте — $37 \pm 2,4$ нед. Сравнительные данные пациентов с ретинопатией недоношенных в зависимости от места проведения лечения в период с 2021 по 2023 г. представлены в табл. 5.

Лечение активной ретинопатии недоношенных методом лазеркоагуляции сетчатки в 2021–2023 гг. осуществлялось при выявлении II и III стадий заболевания с неблагоприятным типом течения с локализацией процесса во 2–3-й зоне глазного дна. Вне зависимости от места проведения (калужский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» или перинатальный центр) при первичном лечении лазеркоагуляция сетчатки была выполнена в полном объеме за один сеанс, достигнут полный регресс заболевания в 100% случаев.

При применении интравитреального введения ингибитора ангиогенеза в 2021 г. полный регресс заболевания достигнут в 40% случаев (при задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных III стадии в 1-й зоне). У остальных 60% недоношенных детей (ретинопатия недоношенных III стадия 2-я зона) было вновь зафиксировано прогрессирование ретинопатии, что потребовало проведения второго этапа лечения в более позднем постконцептуальном возрасте и лучшем соматическом состоянии: лазеркоагуляция сетчатки — в 33%, повторного интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза — в 67%. В исходе у всех больных

наступил индуцированный регресс заболевания. Увеличение частоты применения методики интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза при первичном лечении в 2022 г. позволило достичь полного регресса ретинопатии недоношенных в 77,33% случаев, а к 2023 г. эффективность лечения достигла 100% (при задней агрессивной ретинопатией недоношенных и ретинопатии недоношенных в 1-й зоне).

Обсуждение

Согласно протоколу Всемирной организации здравоохранения недоношенным считается ребенок, родившийся живым ранее 37-й полной недели беременности [17]. Частота преждевременных родов во всем мире составляет 10,6%, варьируя от 8,7% до 13,4% в разных регионах с тенденцией к увеличению в большинстве промышленно развитых стран [18, 19]. Существует тесная корреляция между массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка и частотой развития ретинопатии недоношенных.

Частота возникновения ретинопатии недоношенных различна в зависимости от массы тела при рождении. Так, по данным литературы, в Германии частота развития ретинопатии недоношенных в зависимости от массы тела при рождении составляет: до 1000 г — 67%, 1000–1200 г — 35%, 1250–1500 г — 19%, 1500–2000 г — 10%, а при массе 2000–2500 г —

Таблица 4. Динамика показателей применяемых методов лечения за 2021–2023 гг.

Table 4. Dynamics of indicators of used treatment methods for 2021–2023

Показатель	Год					
	2021		2022		2023	
Общее число случаев РН (% от числа недоношенных)	51 (14,1)		55 (14,7)		19 (4,8)	
Число пролеченных больных с РН	18	35,3%	13	23,6%	4	21%
ЛКС	13	72,2%	7	53,8%	0	0
ИВВЛ	5	27,8%	6	46,2%	4	100%

Примечание. РН — ретинопатия недоношенных; ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки; ИВВЛ — интравитреальное введение лекарственных веществ.

Таблица 5. Сравнительные характеристики пролеченных пациентов в зависимости от места проведения лечения

Table 5. Comparative characteristics of treated patients depending on the place of treatment

Показатель	Год					
	2021		2022		2023	
	В КФ МНТК	В ПЦ	В КФ МНТК	В ПЦ	В КФ МНТК	В ПЦ
Масса тела при рождении, г	892,9 \pm 215	508,8 \pm 74,7	1393,3 \pm 249,6	714,9 \pm 191	1370 \pm 169,7	560 \pm 99
Срок гестации, нед	26,6 \pm 2,4	23 \pm 0,8	30 \pm 1,3	26,9 \pm 2,8	29,55 \pm 2,1	24,5 \pm 0,7
ПКВ при проведении лечения	37,1 \pm 2,9	32,75 \pm 2,1	37,3 \pm 1,4	35,4 \pm 1,4	35	34,5 \pm 0,7
Число пролеченных	14 (77,8%)	4 (22,2%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	2 (50%)	2 (50%)
ЛКС	10 (55,5%)	3 (16,7%)	5 (38,5%)	2 (15,3%)	0	0
ИВВЛ	4 (22,2%)	1 (5,6%)	1 (7,7%)	5 (38,5%)	2 (50%)	2 (50%)

Примечание. ПКВ — постконцептуальный возраст; ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки; ИВВЛ — интравитреальное введение лекарственных веществ.

1% [20]. Чем более незрелым рождается ребенок, тем выше вероятность развития ретинопатии недоношенных [21].

Кроме того, заболеваемость ретинопатией недоношенных зависит от уровня ухода за новорожденными и имеющихся ресурсов. В Европейских странах ретинопатия недоношенных развивается примерно у 30% недоношенных детей в возрасте до 31 нед гестации, и только у 5% требуется лечение [22, 23].

Частота выявления ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах и неонатальных отделениях регионов Российской Федерации у детей с массой тела 501–750 г составляет 81%, при массе тела при рождении 751–1000 г — 53%, у новорожденных с массой тела 1001–1250 г — 29%, при массе тела 1251–1500 г ретинопатия недоношенных выявлена в 14% случаев [2].

Анализ результатов данного исследования показал, что с 2021 по 2023 г. число недоношенных детей среди общего числа родившихся соответствует мировому уровню и составляет 9,7%. Как и в мировой практике, за указанные 3 года число детей в Калужском регионе, родившихся с экстремально низкой массой тела, остается высоким и варьирует от 6,1 до 9,4% [2–4].

Частота развития ретинопатии недоношенных у детей группы риска, находящихся на выхаживании в условиях перинатального центра в 2017–2019 гг., составила 9%, в 2021–2023 гг. — 12,77% [16]. Анализ распределения детей по сроку гестации показал, что число крайне недоношенных детей, рожденных на 22–27-й неделе, составляет 10%, из них 2,8% приходится на долю младенцев, рожденных до 24-й недели гестации, что существенно не отличается от периода 2017–2019 гг., когда этот показатель составлял 2,9% [16].

Следует подчеркнуть, что за 3 последовательных года (2021–2023 гг.), проанализированных в ходе исследования, отмечается уменьшение числа пациентов с активными стадиями ретинопатии недоношенных в общей структуре заболеваемости, нуждающихся в лечении, что указывает на повышение уровня выхаживания недоношенных детей в Калужском регионе. Этот показатель уменьшился с 35,3% в 2021 г. до 21% в 2023 г. Однако число детей с неблагоприятным типом ретинопатии недоношенных у глубоконедоношенных младенцев (22–27 нед) остается на высоком уровне — 19,6%. При этом у детей, рожденных до 24-й недели гестации, ретинопатия недоношенных обуславливала необходимость лечения в большем проценте случаев — 28,6%. Данные ряда исследований как в России, так за рубежом также указывают на увеличение количества тяжелых стадий ретинопатии недоношенных в течение последних лет в связи с увеличением числа глубоконедоношенных детей [2, 3]. Согласно опубликованным данным крайне недоношенные дети нуждаются в лечении в 3 раза чаще, чем недоношенные дети, рожденные в сроке более 28 нед (29,7% против 9,9%;

$p < 0,0001$) [24]. В Калужском регионе у детей с гестационным возрастом 28–34 нед за анализируемый период частота выявления неблагоприятного типа ретинопатии недоношенных была также сопоставимо ниже и составляла 2,3%.

Следует отметить, что в группу риска развития ретинопатии недоношенных, согласно федеральным клиническим рекомендациям, входят дети до 35-й недели гестации, однако, по результатам нашего исследования, за 2021–2023 гг. ретинопатия недоношенных не зарегистрирована ни у одного младенца, рожденного после 34-й недели гестации, что является следствием совершенствования технологического уровня реанимационной помощи и интенсивной терапии недоношенных младенцев.

В лечении активной ретинопатии недоношенных лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки по-прежнему считается «золотым стандартом». Однако в последние годы отмечается увеличение доли применения анти-VEGF-терапии в лечении активной ретинопатии недоношенных. В ряде исследований выявлена высокая эффективность интравитреального введения анти-VEGF-препаратов с 74 до 91%, в том числе при применении в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки [5, 8, 9]. Эффективность интравитреального введения препарата ранибизумаб в дозе 0,2 мг составила 82,9–89,3%, эффективность лазерной коагуляции — 87% [25, 26]. В исследованиях, проведенных в последние годы, эффективность интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при активной ретинопатии недоношенных (I, II и III стадии, 1-я зона и задняя агрессивная ретинопатия недоношенных) даже при однократном применении составила 82,2% [27].

При использовании ингибиторов ангиогенеза дальнейшее прогрессирование патологического процесса и необходимость повторной терапии, по сообщениям ряда авторов, наблюдается лишь у 30% детей [28]. При этом наибольшая эффективность анти-VEGF-терапии продемонстрирована при задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных в 1-й зоне [29–31].

В представленном нами исследовании первичная монотерапия ингибиторами ангиогенеза также была высокоэффективна в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных 1-й зоны. Прогрессирование ретинопатии недоношенных после первичной инъекции анти-VEGF-препарата в 2021 г. составило 60% при III стадии во 2-й зоне, регресса заболевания удалось достичь в 40% случаев (при задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных III стадия в 1-й зоне). Первичная терапия анти-VEGF-препаратом в 2022 г. позволила достичь полного регресса ретинопатии недоношенных в 77,33% случаев, а в 2023 г. эффективность лечения составила 100% (при задней агрессивной ретино-

пации недоношенных, II и III стадиях ретинопатии недоношенных в I-й зоне).

Проведение лечения в ранние сроки при выявлении неблагоприятного типа течения ретинопатии недоношенных также обеспечивает его высокую эффективность. Согласно данным литературы у крайне недоношенных детей ретинопатия недоношенных диагностируется раньше, в среднем на 33,6-й неделе постконцептуального возраста (от 33,4 до 33,9 нед), чем у недоношенных с гестационным возрастом более 28 нед, — в среднем на 36,0-й неделе постконцептуального возраста [24]. Результаты проведенного исследования показали, что условия современного перинатального центра исключили необходимость транспортировки ребенка в специализированный офтальмологический центр и позволили осуществить раннее лечение методом интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза детям в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с экстремально низкой массой тела при рождении, со средним сроком гестации $23 \pm 0,8$ нед, постконцептуальный возраст на момент лечения составил $32,75 \pm 2,1$ нед. Так, в течение 3 лет прогрессивно увеличилась доля пациентов, которые получили офтальмологическое лечение активной ретинопатии недоношенных в условиях современного перинатального центра.

Интравитреальное введение анти-VEGF-препарата — малоинвазивный метод лечения активной ретинопатии недоношенных с минимальной продолжительностью наркозного пособия недоношенному ребенку с тяжелой сопутствующей соматической патологией, сохраняет возможности для продолжения роста физиологической сосудистой сети сетчатки, что некоторые авторы относят к ее преимуществам перед лазеркоагуляцией сетчатки [22, 26, 32].

Исходя из изложенного широкое использование методики интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у детей с неблагоприятным течением активной ретинопатии недоношенных, на основе нашего опыта, является целесообразным. Ранняя анти-VEGF-терапия при определении первых при-

знаков прогрессирующего течения заболевания у глубоко недоношенных детей в условиях высокотехнологичного современного перинатального центра обеспечивает снижение вероятности развития далеко зашедших стадий ретинопатии недоношенных. Проведенный анализ показал, что применение этой методики в ранние сроки в условиях перинатального центра позволило полностью исключить развитие тяжелых стадий ретинопатии недоношенных.

Данные, полученные при анализе изменений заболеваемости и структуры активной ретинопатии недоношенных у детей, находящихся на выхаживании в условиях современного высокотехнологичного центра, показали необходимость дальнейшей оценки эффективности методов лечения ретинопатии недоношенных (лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки и интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза) и объективного всестороннего изучения течения заболевания в послеоперационном периоде.

Заключение

Модернизация неонатальной службы и организация в субъектах Российской Федерации высокотехнологичных перинатальных центров, обладающих новейшими технологиями выхаживания, способствуют росту выживаемости глубоко недоношенных детей, вследствие чего моменты манифестации и необходимости проведения лечения ретинопатии недоношенных наступают в более ранние сроки после рождения ребенка. Современные высокотехнологичные возможности оказания помощи недоношенным младенцам в перинатальных центрах в комплексе с применением передовых технологий специализированных офтальмологических центров позволяют своевременно проводить высокотехнологичное лечение активной ретинопатии недоношенных, что обеспечивает сведение к минимуму частоты развития тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания, как, например, в Калужской области, где на протяжении 10 лет не было ни одного случая инвалидизации вследствие тяжелой ретинопатии недоношенных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cao G., Liu J., Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990–2019. *JAMA Pediatr* 2022; 8(176): 787–796. DOI: 10.1001/jama-pediatrics.2022.1622
2. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Чаша Т.Ю., Чуракова Е.В., Межинский С.С. Частота и исходы ретинопатии у глубоко недоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(5): 51–54. [Shilova N.A., Kharlamova N.V., Fisyuk Yu.A., Chasha T.Yu., Churakova E.V., Mezinsky S.S. Frequency and outcomes of retinopathy in very premature newborns in the context of specialized medical care. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(5): 51–54. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–51–54
3. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., Chiang M.F. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance. *Surv Ophthalmol* 2018; 63(5): 618–637. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002
4. Raghuvveer T.S., Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *Neoreviews* 2020; 21(4): 249–263. DOI: 10.1542/neo.21–4–e249
5. Chang E.T., Josan A.S., Purohit R., Patel C.K., Xue K.A. Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2022; 129(12): 1389–1401. DOI: 10.1016/j.opht.2022.06.042
6. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2. *Российский вестник*

- перинатологии и педиатрии 2017; 62(4): 43–48. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. Prematurity as a medical and social health problem. Part 2. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62(4): 43–48. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–37–42
7. Daruich A., Bremond-Gignac D., Behar-Cohen F., Kermorvant E. Retinopathy of prematurity: from prevention to treatment. *Med Sci (Paris)* 2020; 36(4): 900–907. DOI: 10.1051/medsci/2020163
 8. Dammann O., Hartnett M.E., Stahi A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65(5): 625–631. DOI: 10.1111/dmcn.15468
 9. Ahmed S.B., Higham A., Mulvihill A., Chan T.K.J., Adams G., Patel C.K. The UK practice of Anti-VEGF therapy for treatment of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2021; 35(9): 2451–2453. DOI: 10.1038/s41433–021–01543–9
 10. Tran K.D., Cernichiaro-Espinosa L.A., Berrocal A.M. Management of Retinopathy of Prematurity--Use of Anti-VEGF Therapy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7(1): 56–62. DOI: 10.22608/APO.2017436
 11. Gundlach B.S., Kokhanov A., Altendahi M., Sun S.Y., Fung S., Demer J. et al. Real-World Visual Outcomes of Laser and Anti-VEGF Treatments for Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol* 2022; 238: 86–96. DOI: 10.1016/j.ajoph.2021.11.015
 12. Barnett J.M., Hubbard G.B. Complications of Retinopathy of Prematurity Treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(5): 475–481. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000783
 13. Tsiropoulos G.N., Seliniotaki A.K., Haidich A.B., Ziakas N., Mataftsi A. Comparison of adverse events between intravitreal anti-VEGF and laser photocoagulation for treatment-requiring retinopathy of prematurity: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2023; 43(3): 1027–1062. DOI: 10.1007/s10792–022–02480–6
 14. Stahl A., Suken E., Wu W.C., Lepore D., Nakanishi H., Maze-la J. et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The Firefleye Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 4(328): 248–359. DOI: 10.1001/jama.2022.10564
 15. Сидоренко Е.Е., Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка. *Вестник оренбургского государственного университета* 2014; 12(173): 240–243. [Sidorenko E.E., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. Use of a vascular endothelial growth factor inhibitor for abnormal proliferative angioretinopathy in a premature infant. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2014; 12(173): 240–243. (in Russ.)]
 16. Исаев С.В., Новикова М.В. Оптимизация мониторинга недоношенных детей в условиях современных высокотехнологичных перинатальных центров. *Современные технологии в офтальмологии* 2020; 4(35): 211–212. [Isaev S.V., Novikova M.V. Optimization of monitoring of premature babies in modern high-tech perinatal centers. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* 2020; 4(35): 211–212. (in Russ.)] DOI: 10.25276/2312–4911–2020–4–211–212
 17. World Health Organization. Preterm birth. Published February 19, 2018. Accessed January 1, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> / Ссылка активна на 22.02.2024.
 18. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7(1): e37–e46. DOI: 10.1016/S2214–109X(18)30451–0
 19. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9606): 75–84. DOI: 10.1016/S0140–6736(08)60074–4
 20. Seiberth V., Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214(2): 131–135. DOI: 10.1159/000027482
 21. Quinn G. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye and Brain* 2016; 8: 31–36. DOI: 10.2147/EB.S94436
 22. Chan H., Cougnard-Grégoire A., Korobelnik J.F., Delyfer M.N., Touboul D., Coste V. et al. Screening for retinopathy of prematurity by telemedicine in a tertiary level neonatal intensive care unit in France: review of a six-year period. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41: 926–932. DOI: 10.1016/j.jfo.2018.02.020
 23. Holmström G., Tornqvist K., Al-Hawasi A., Nilsson Å., Wallin A., Hellström A. Increased frequency of retinopathy of prematurity over the last decade and significant regional differences. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2): 142–148. DOI: 10.1111/aos.13549
 24. Venincasa V.D., Bugg V., Dvorak J., Ding K., Bhatti F., Siatkowski R.M. Temporal profile of retinopathy of prematurity in extremely premature compared to premature infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019; 56(2): 116–123. DOI: 10.3928/01913913–20190205–01
 25. Barnett J.M., Hubbard G.B. Complications of Retinopathy of Prematurity Treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(5): 475–481. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000783
 26. Chang E., Josan A.S., Purohit R., Patel C.K., Xue K. A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2022; 129(12): 1389–1401. DOI: 10.1016/j.ophtha.2022.06.042
 27. Stahl A., Sukgen E.A., Wu W.C. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLEYE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 328(4): 348–359. DOI: 10.1001/jama.2022.10564
 28. Wood E.H., Chang E.Y., Beck K., Hadfield B., Quinn A., Harper 3rd C. et al. 80 Years of vision: preventing blindness from retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2021; 41(6): 1216–1224. DOI: 10.1038/s41372–021–01015–8
 29. Gunay M., Sukgen E.A., Celik G., Kocluk Y. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Curr Eye Res* 2017; 42(3): 462–469. DOI: 10.1080/02713683.2016.1196709
 30. Chow S.C., Lam P.Y., Lam W.C., Fung N.S.K. The role of anti-vascular endothelial growth factor in treatment of retinopathy of prematurity—a current review. *Eye (Lond)* 2022; 36(8): 1532–1545. DOI: 10.1038/s41433–021–01922–2
 31. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1): CD009734. DOI: 10.1002/14651858
 32. Sato T., Wada K., Arahori H., Kuno N., Imoto K., Iwahashi-Shima C., Kusaka S. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(2): 327–333. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.005

Поступила: 14.03.24

Received on: 2024.03.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.