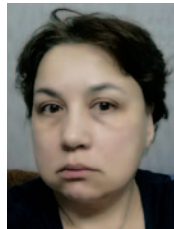


Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных



Е.И. Сидоренко



Г.В. Николаева



Е.Е. Сидоренко

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):160–166

Цель: изучить особенности патогенеза ретинопатии недоношенных. **Пациенты и методы.** Обследовано 642 недоношенных ребенка, рожденных до 30-й недели гестации с массой до 1500 граммов. Исследование включало: непрямую офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию, калиброметрию сосудов сетчатки, доплерографию, анализ парциальных давлений кислорода и углекислого газа в капиллярной крови. **Результаты. Первая фаза** ретинопатии недоношенных (РН) обусловлена незрелостью механизмов ауторегуляции кровотока и неадекватной реакцией незрелых сосудов сетчатки на кислород. Установлено, что чем меньше гестационный возраст ребенка, тем менее совершенны механизмы ауторегуляции гемодинамики. Извращенная реакция ауторегуляции приводит к выраженному артериоспазму, увеличивая зону гипоксии и запуская патологический ангиогенез. У морфологически незрелых детей чаще выявляется артериоспазм сетчатки, а степень сужения сосудов выражена больше. У родившихся со сроком гестации 25–27 недель артериоспазм присутствует в 82 %, со сроком 28–29 недель — в 67 %, 30–32 недели — в 54 %. У детей с РН в доклиническом периоде заболевания ангиоспазм сетчатки имеет место при значениях pO_2 в капиллярной крови менее 40 мм рт. ст. и при превышающих верхнюю границу нормы значениях pCO_2 (норма pO_2 40–60 мм Hg, pCO_2 — 35–45 мм Hg), ауторегуляция кровотока — незрелая и неадекватная. В группе без развития РН до 30-й недели постконцептуального гестационного возраста (ПКВ) выявлена спастическая реакция артерий сетчатки на фоне субнормальных значений pO_2 в капиллярной крови, биохимическая ауторегуляция кровотока является еще незрелой. С 30-й недели ПКВ артериоспазм сетчатки формируется при значениях pO_2 45 мм Hg и выше ($p < 0,05$). Нормальный калибр артерий сетчатки у детей без развития РН выявляется на фоне средних значений pO_2 ниже 45 мм Hg и значений pCO_2 не ниже 42 мм Hg до 30-й недели ПКВ, выше 45 мм рт. ст. — с 30-й недели ПКВ. Таким образом, у детей без РН с 30-й недели гестационного возраста функционирует биохимическая ауторегуляция кровотока. Для развития РН важна степень выраженности ангиоспазма. Установлен доплерографический критический показатель нарушения кровотока в глазной и передней мозговой артериях. Индекс резистентности (IR), превышающий 0,8, является предвестником развития РН и патологического ангиогенеза. В группе детей с РН IR в передней мозговой артерии в среднем составил $0,84 \pm 0,02$; IR в глазной артерии — $0,83 \pm 0,03$. Чем выше был индекс (до 0,9–1), тем с большей активностью протекал патологический процесс в глазу.

Ключевые слова: циркуляторная гипоксия, недоношенные дети, ауторегуляция кровотока, доплерография, индекс резистентности, ретинопатия недоношенных

Для цитирования: Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е. Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2018;15(2):160–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-160-166>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Е.И. Сидоренко, Г.В. Николаева, Е.Е. Сидоренко

Контактная информация: Сидоренко Евгений Иванович sidorenkoei@mail.ru

Роль циркуляторной гипоксии в развитии ретинопатии недоношенных

Role of Circulatory Hypoxia in the Development of Retinopathy of Prematurity

E.I. Sidorenko, G.V. Nikolaeva, E.E. Sidorenko

Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):160–166

Purpose: to study the pathogenesis of retinopathy of prematurity. **Patients and methods.** 642 preterm infants born before 30 weeks gestation with the weight less 1500 grams were examined. The study included: indirect ophthalmoscopy; digital retinoscopy; calibrometry of retinal vessels; dopplerography; analysis of partial pressure of oxygen and carbon dioxide in the capillary blood. **Results.** The first phase of retinopathy of prematurity (ROP) occurred due to the immaturity of the mechanisms of autoregulation of the blood flow and the inadequate reaction of immature retinal vessels to oxygen. It was established: the less gestational age of a child, so there are less mechanisms of autoregulation of hemodynamics. The perverse reaction of autoregulation leads to pronounced arteriospasm, increasing the zone of hypoxia, and triggering pathological angiogenesis. In morphologically immature children, arteriospasm of retina vessels is more often detected, and narrowing degree of vessels is higher. Arteriospasm is defined in 82 % of children born at the age of gestation from 25 to 27 weeks, in 67 % — at a period from 28 to 29 weeks, in 54 % — from 30 to 32 weeks. In children with ROP in the preclinical period of the disease, retinal angiospasm is noted at values of pO_2 in capillary blood less than 40 mm Hg or exceeding the upper limit of the norm values of pCO_2 (the norm values of pO_2 are 40–60 mmHg, pCO_2 are 35–45 mm Hg). Autoregulation of blood flow is immature and inadequate. In the group before 30 weeks of post-conceptual gestational age without development of ROP, a spastic reaction of retinal arteries was revealed at the background of subnormal pO_2 values in capillary blood. Biochemical autoregulation of blood flow is still immature. But from the 30 week of post-conceptual gestational age arteriospasm of retina is formed at values of pO_2 of 45 mm Hg or higher ($p < 0.05$). The normal caliber of retinal arteries in children without development of ROP is revealed at the background of mean values of pO_2 below 45 mm Hg and values of pCO_2 below 42 mm Hg before 30 weeks of post-conceptual gestational age, and above 45 mm Hg from the 30th week of post-conceptual gestational age. In children without ROP from 30 weeks of gestational age biochemical autoregulation of blood flow functions. It is important the degree of an angiospasm for the development of ROP. Dopplerographic critical index of blood flow disturbance in the ophthalmic and anterior cerebral arteries has been established — the index of resistance (IR) exceeding 0.8. It is a precursor of the development of ROP and pathological angiogenesis. In the group of children with ROP, the IR of the anterior cerebral artery is 0.84 ± 0.02 (in av.). The IR of the ocular artery was 0.83 ± 0.03 . In higher index (up to 0.9–1), the process in the eye was more active.

Keywords: circulatory hypoxia, premature infants, blood flow autoregulation, dopplerography, resistance index, retinopathy of prematurity

For citation: Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.E. Role of Circulatory Hypoxia in the Development of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):160–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-160-166>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Недоношенный ребенок рождается не готовым к жизни в атмосфере, и окружающая среда является для него агрессивной, он попадает в условия относительной гипероксии, степень которой усугубляет дополнительная оксигенация.

Кислород крайне необходим для жизни, но критическое повышение или понижение его уровня в крови и тканях может быть причиной развития патологии и даже гибели организма. Баланс комплекса реакций, направленных против гипероксии и гипоксии, обеспечиваяет гомеостаз организма.

Гипероксия — избыточное поступление кислорода — нарушает работу ферментных системы организма, повреждает биологические мембраны за счет образования перекисей липидов и свободных радикалов, а также за счет подавления окислительного фосфорилирования. Гипероксия снижает возбудимость хеморецепторов сосудов, передачу сигнала от них в вегетативные центры ствола головного мозга. В результате замедляется дыхание и сердечный ритм, уменьшается объем легочной вентиляции, систолический и минутный объем сердца,

кровь депонируется в паренхиматозных органах, а объем циркулирующей крови уменьшается. Часть альвеол в легких спадает, и кровь, проходящая через них, имеет величину парциального давления кислорода (pO_2) равную величине венозной крови. При нарастании поступления кислорода включается следующий механизм: до 30–40 % венозной крови по шунтам, которыми богаты легкие, поступает непосредственно в артериальную систему, что может компенсировать избыточное поступление кислорода к тканям. Если эти механизмы недостаточны, подключаются процессы сосудистой ауторегуляции: при гипероксии уменьшается просвет сосудов, исчезает ряд капилляров, что сокращает приток крови к тканям и поступление кислорода к ним, а это снижает кислородную «атаку» при сохранении постоянного парциального напряжения кислорода в тканях, то есть срабатывают механизмы, обеспечивающие гомеостаз [1].

Наиболее изученными являются механизмы биохимической и биомеханической ауторегуляция кровотока глаза, которые в нашей стране изучали А.Я. Бунин (1971), Е.И. Сидоренко (1977), И.М. Корниловский (1982) [1–3].

E.I. Sidorenko, G.V. Nikolaeva, E.E. Sidorenko

Contact information: Sidorenko Evgenii I. sidorenkoei@mail.ru

Role of Circulatory Hypoxia in Development of Retinopathy of Prematurity

Е.И. Сидоренко показал в своих экспериментально-клинических исследованиях, что сосуды глаза обладают ауторегуляцией, подобной сосудам мозга [1, 4–8]. Биохимическая ауторегуляция обеспечивается двумя драйвами: кислородным — гипероксическим и гиперкапническим, управляемым двуокисью углерода (CO_2). Гипероксический драйв, охраняя ткани от избыточного поступления кислорода, сужает артериолы, ограничивая приток крови и регулируя постоянный уровень кислорода в тканях, а гиперкапнический драйв расширяет артериолы и облегчает поступление крови к тканям, способствуя вымыванию CO_2 из тканей, повышению диссоциации оксигемоглобина и усвоению кислорода тканями [1, 4–8]. Распространение O_2 путем диффузии невелико, поэтому важным является процесс кровообращения.

Dollery С.Т. и соавт. отмечают, что вдыхание чистого кислорода сокращает сосуды сетчатки и уменьшает объем циркулирующей крови в два раза [9]. Werkmeister R.M., Shahidi A.M., Pechauer A.D., Rose K., используя современные методики исследования, подтвердили эффект вазоконстрикции ретинальных сосудов при вдыхании 100 % кислорода в течение 5–10 минут [10–13].

При вдыхании чистого кислорода в большом количестве выводится CO_2 , развивается гипокапния, которая резко ухудшает диссоциацию оксигемоглобина и переход O_2 из крови в ткани. Для механизмов ауторегуляции кровотока характерна различная индивидуальная чувствительность к O_2 и CO_2 [1].

Гипероксия нередко приводит к резкому ухудшению гемодинамики за счет выраженного ангиоспазма, а также к снижению кислородного снабжения тканей вплоть до гипоксии. На основании наших исследований мы считаем, что стержнем патогенеза ретинопатии недоношенных является циркуляторная гипоксия [8, 14–16].

Различают два типа гипоксии.

1. Гипоксия вследствие понижения парциального давления во вдыхаемом воздухе.

2. Гипоксия при патологических процессах в организме:

- дыхательная (легочная): из-за нарушения проходимости дыхательных путей (бронхоспазм), уменьшения дыхательной поверхности (отек), затруднения расправления легких (пневмоторакс, экссудат), нарушения вентилиционно-перфузионного отношения вследствие изменения легочного кровотока и альвеолярной вентиляции, избыточного шунтирования венозной крови, нарушения возбудимости дыхательного центра, нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;

- сердечно-сосудистая (циркуляторная);

- гемическая, то есть возникающая при уменьшении кислородной емкости вследствие кровопотери, анемии, гидремии и нарушений в связывании гемоглобином кислорода. При ацидозе сродство гемоглобина к кислороду снижается;

- тканевая, возникающая в результате угнетения биологического окисления различными ингибиторами

и ферментами при гипофункции гипофиза, щитовидной и половых желез;

- смешанная, возникающая при комбинации нескольких форм гипоксии (шок, кровопотеря) [1].

Постоянно колеблющиеся потребности в кислороде при гипоксии компенсируются путем увеличения минутного объема кровотока (учащение сердцебиения), ускорения кровотока, снижения периферического сопротивления сосудов, углубления и учащения дыхания, выхода эритроцитов из депо крови, усиления гемопоэза.

В последние годы большой интерес исследователей привлекает роль факторов ангиогенеза в устранении циркуляторной гипоксии. Например, после инсульта, инфаркта мощное развитие новых сосудов в поврежденной ткани способствует улучшению гемодинамики. Вопросам гипероксии, гипоксии при РН посвящено данное исследование.

Цель исследования состояла в изучении вопросов патогенеза ретинопатии недоношенных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 642 недоношенных ребенка в период 2005–2016 годов на базе Перинатального центра ГУЗ ГКБ № 24 г. Москвы. Гестационный возраст на момент рождения составлял до 30 недель, масса — до 1500 граммов (ОНМТ — очень низкая масса тела). Офтальмологический мониторинг проводили с 28–30-й недели постконцептуального гестационного возраста (ПКВ). Исследование включало непрямую офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию с помощью широкопольной ретинальной педиатрической камеры, калибromетрию сосудов сетчатки. С 28-й по 35-ю неделю ПКВ проведен анализ зависимости состояния артерий сетчатки от уровня парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$) и углекислого газа ($p\text{CO}_2$) капиллярной крови по данным исследования с использованием газоанализатора Radiometer ABL800 FLEX. Референтными значениями считали уровень $p\text{O}_2$ 40–60 мм Hg, $p\text{CO}_2$ — 35–45 мм Hg [17].

В исследовании учитывали данные доплерографического исследования кровотока в сосудах ЦНС. Проведено доплерографическое исследование кровотока в глазной артерии у 28 детей (56 глаз).

Выделено три группы детей: с ангиоспазмом и развитием РН (313 детей); с ангиоспазмом сетчатки, но без РН (213 детей); с нормальным калибром артерий сетчатки и без РН (116 детей).

Статистическая обработка материала проведена с использованием ППП Statistica 6.0. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было отмечено, что чем меньше степень зрелости ребенка, тем чаще выявляется артериоспазм сетчатки, степень сужения сосудов выражена больше. У родившихся со сроком гестации 25–27 недель артериоспазм был вы-



Рис. Средние значения pO_2 и pCO_2 в группе с ангиоспазмом и развитием РН

Fig. Mean values of pO_2 and pCO_2 in the group with angiospasm and development of RP

явлен в 82 %, на сроке 28–29 недель — в 67 %, на сроке 30–32 недели — в 54 % случаев.

У недоношенных детей с развитием РН в период с 28–29-й по 35-ю неделю ПКВ спазм артерий сетчатки отмечен в 88 % случаев (276 детей). Ауторегуляция сосудов была незрелой и неадекватной, с извращенной реакцией на кислород. Ангиоспазм сетчатки отмечался даже при значениях pO_2 менее 40 мм Hg и при превышающих верхнюю границу нормы значениях pCO_2 (норма pO_2 — 40–60 мм Hg, pCO_2 — 35–45 мм Hg, что отражает разлад в работе обоих драйвов, неадекватную защиту тканей от кислорода и усугубление циркуляторной гипоксии (см. рис.).

У детей с выявленным артериоспазмом сетчатки, но без развития РН (2-я группа) на ранних сроках ПКВ (до 30-й недели) спастическая реакция артерий была отмечена на фоне уровня pO_2 в крови, соответствующем нижней границе нормы. Начиная с 30-й недели ПКВ артериоспазм сетчатки формировался при значениях pO_2 45 мм Hg и выше ($p < 0,05$). Значения pCO_2 не превышали верхней границы нормы (45 мм Hg). По мере увеличения ПКВ показатели pCO_2 изменялись незначительно ($p > 0,05$). Можно сделать вывод, что с 30-й недели ПКВ на развитие спазма артерий сетчатки у детей без РН влияет повышение парциального давления кислорода (выше 45 мм Hg), что обусловлено улучшением функции формирующегося гипероксического механизма ауторегуляции кровотока.

В 3-й группе было 116 детей (22,9 %) с нормальным соотношением сосудов сетчатки и без развития РН. Ауторегуляция здесь была устойчивая, адекватная, обеспечивающая сохранение гомеостаза при колебаниях pO_2 и pCO_2 . Средние значения pCO_2 составили $42,7 \pm 4,5$ мм Hg, pO_2 — $42,5 \pm 3,5$ мм Hg. Нормальный калибр артерий сетчатки у детей без развития РН формируется на фоне средних значений pO_2 ниже 45 мм Hg и pCO_2 не ниже 42 мм Hg до 30-й недели ПКВ, и pCO_2

выше 45 мм рт. ст. с 30-й недели ПКВ. Даже при более высоком уровне кислорода мы не отмечали ангиоспазма в связи с выраженной работой гиперкапнического драйва. Таким образом, очень важно содержание в крови не только pO_2 , но и pCO_2 .

Результаты проведенного анализа офтальмоскопической картины (на 32–34-й неделе ПКВ) у детей, рожденных на разных сроках гестации, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Состояние артерий сетчатки у недоношенных детей

Table 1. The state of retinal arteries in premature infants

Гестационный возраст при рождении, недель Gestational age at birth, weeks	Гестационный возраст на момент осмотра, недель Gestational age at the moment inspection, weeks $M \pm m$	Артериоспазм сетчатки, % Arteriospasm of retina, %	Соотношение калибра артерий к диаметру ДЗН Ratio caliber arteries to diameter optic nerve head $M \pm m$	p
24–26	$33,5 \pm 0,8$	100	$0,027 \pm 0,005$	$p_{13} < 0,05$
27–28	$32,5 \pm 0,9$	68	$0,038 \pm 0,01$	
29–30	$33,3 \pm 1,2$	40	$0,046 \pm 0,007$	

Из таблицы видно, что ангиоспазм чаще выявлялся и был более выражен у детей с меньшим гестационным возрастом при рождении. Чем меньше был срок гестации детей при рождении, тем ниже были значения отношения калибра артерий к диаметру ДЗН и, соответственно, меньше калибр артерий на момент офтальмологического обследования. Это подтверждает зависимость состояния механизмов ауторегуляции кровотока от степени зрелости ребенка.

Исследования показали, что важно не столько наличие ангиоспазма, сколько степень его выраженности. Спастический характер кровотока в артериях глаза у детей с развитием РН подтвержден данными доплерографического исследования кровотока.

Выявлено соответствие между показателями гемодинамики глазной артерии ($IR_{га}$) и доплерографическими показателями мозгового кровотока — индексом резистентности передней мозговой артерии ($IR_{пма}$) (табл. 2).

Высокая резистентность (спазм) сосудов мозга и глазной артерии коррелирует со снижением скорости кровотока (нормальные значения $IR_{пма}$ лежат в пределах 0,68–0,72) [18]. При нормальном соотношении сосудов сетчатки $IR_{пма}$ в среднем составил $0,67 \pm 0,02$, при артериоспазме — $0,77 \pm 0,02$.

Выявлено преобладание высокого индекса резистентности кровотока у наиболее недоношенных детей с низкой массой тела. При гестационном возрасте 25–26 недель $IR_{пма}$ в среднем составил $0,8 \pm 0,02$, 28 недель — $0,78 \pm 0,03$, 30–31 неделя — $0,74 \pm 0,02$, 32 недели — $0,69 \pm 0,04$. Отмечено, что накануне развития и на фоне активного течения РН индексы резистентности глазной артерии, а также средней и передней мозговых артерий достигали критических значений — были выше 0,8 ($IR_{пма}$ в среднем составил $0,84 \pm 0,02$; $IR_{га}$ — $0,83 \pm 0,03$). Причем чем индекс был выше (до 0,9–1), с тем большей активностью протекал процесс в сетчатке. При затянувшихся нарушениях гемодинамики возрастает угроза развития ретинопатии недоношенных.

Таблица 2. Сравнительная характеристика кровотока в глазной ($IR_{га}$) и передней мозговой артерии ($IR_{пма}$) у недоношенных детей с РН и без РН

Table 2. Comparative characteristics of blood flow in the ophthalmic and anterior cerebral arteries in premature infants with retinopathy of prematurity and without retinopathy of prematurity

Параметры Options	РН Retinopathy of prematurity	Без РН No retinopathy of prematurity	p
$IR_{га}$ <i>IR a. ophthalmic</i>	$0,83 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,02$	<0,05
$IR_{пма}$ <i>IR a. cerebri anterior</i>	$0,84 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,03$	<0,05

Таким образом, индекс резистентности сосудов мозга и глазной артерии 0,8 и выше по данным доплерографии является критическим показателем угрозы РН у недоношенного ребенка (патент RU 2441593, 10.02.2012). Полученные результаты исследования открывают новые возможности в диагностике и отборе недоношенных детей с риском РН. При отсутствии возможности контроля состояния глазного дна показатели индекса резистентности сосудов мозга или глазной артерии позволяют уже на ранних сроках определить угрозу развития РН.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе этих обсуждений лежит наша концепция. Ретинопатия недоношенных является сосудисто-пролиферативным процессом. Процесс нормального развития сосудов сетчатки включает две фазы: васкулогенез и ангиогенез [19–21]. Патология ангиогенеза часто становится

причиной развития РН, потери зрения у недоношенных детей.

Васкулогенез осуществляется внутриутробно с 16-й примерно до 22-й недели гестации и характеризуется формированием сосудов из эндотелиальных клеток-предшественников в пределах центральной сетчатки. В процессе васкулогенеза образуются четыре сосудистые аркады сетчатки [19, 20].

Васкулогенез является «кислороднезависимым» процессом, и тканевая гипоксия, стимулирующая выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), не играет ключевой роли для данной стадии развития ретинальных сосудов в отличие от ангиогенеза [19–21].

Ангиогенез лежит в основе повышения сосудистой плотности и периферической васкуляризации поверхностных слоев сетчатки, а также формирования наружного сплетения и радиальных перипапиллярных капилляров. В процессе ангиогенеза происходит развитие кровеносных сосудов из уже существующих [19–21].

Процесс патологического развития сосудов сетчатки при РН условно принято разделять на две фазы: фазу задержки роста сосудов сетчатки и гипоксию и фазу вазопротиферации.

Основной патогенеза 1-й фазы РН является циркуляторная гипоксия высоких степеней, вызывающая нарушение гемодинамики за счет выраженного ангиоспазма, достигающего вплоть до ишемического инсульта [8, 14–16]. После рождения недоношенный ребенок попадает в условия относительной гипероксии по сравнению с внутриутробной средой. Степень гипероксии возрастает в результате кислородотерапии, применяющейся при выхаживании недоношенных детей.

При неадекватном воздействии кислорода на сетчатку у недоношенных детей стекловидное тело выступает в качестве депо кислорода и агрессивной среды в связи с накоплением в нем кислорода, продолжающего изнутри «атаковать» сетчатку кислородом продолжительностью до 6 часов после прекращения ингаляций [22, 23].

Повышение метаболических потребностей развивающейся сетчатки и нарастающие циркуляторные расстройства, а также гипоксия смешанного типа стимулируют выработку ангиогенных факторов, что приводит к возникновению патологического роста сосудов. Наступает следующая — вазопротиферативная фаза, результатом которой часто является неконтролируемая неоваскуляризация.

В этот период важную роль в развитии патологической вазопротиферации играют фактор, индуцированный гипоксией (HIF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1). Факторы HIF-1a, 1b постоянно синтезируются организмом, но они неустойчивы к кислороду и быстро разрушаются. При гипоксии эти факторы сохраняются, накапливаются, нарастают и начинают стимулировать выработку VEGF [19, 20, 24].

Изучению роли VEGF посвящено большое количество работ в кардиологии, терапии, гинекологии, нефрологии, при диабете, атеросклерозе, инфаркте. Открыт широкий спектр процессов, в которых участвует VEGF, подчас с противоположным эффектом.

Доказана важная роль факторов роста в развитии как нормального, так и патологического (в случае их дисбаланса) ангиогенеза. Имеется положительный опыт применения анти-VEGF препаратов при различных внутриглазных неоваскулярных процессах у взрослых и детей [24, 25].

Новые сосуды вследствие несовершенства их закладки и развития не способны обеспечивать сетчатку необходимым количеством кислорода, питательных веществ и часто являются причиной трансудативных выпотов и геморрагий, приводя к дегенеративным изменениям фоторецепторов и ганглиозных клеток сетчатки, развитию пролиферации.

Далее может происходить спонтанный регресс — запускание новообразованных сосудов, что способствует благоприятному исходу активной фазы заболевания.

В случае прогрессирования РН наблюдается прорастание новообразованных сосудов в стекловидное тело (интравитреальная неоваскуляризация), что при отсутствии адекватного и своевременного лечения либо при агрессивном течении РН является причиной развития отслойки сетчатки и необратимого снижения зрительных функций вплоть до слепоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вскрыта сущность фактора риска — «гестационный возраст». Ауторегуляция сосудов у доношенного ребенка обеспечивает гомеостаз с адекватной реакцией на кислород. Незрелость организма недоношенного ребенка, незрелость механизмов ауторегуляции кровотока

приводит к неадекватной реакции сосудов на кислород, вызывая ангиоспазм и циркуляторную гипоксию, стимулирующую патологический ангиогенез. Установлено, что чем меньше гестационный возраст ребенка, тем менее совершенны эти драйвы.

Ангиоспазм сосудов сетчатки у недоношенных детей вызван неадекватным, незрелым процессом сосудистой ауторегуляции, что приводит к циркуляторной гипоксии. Такая неадекватная реакция на кислород может проявляться даже при его небольшой концентрации во вдыхаемой смеси. Учитывая неустойчивую работу легких, сердца, ферментных систем, неадекватная ауторегуляция усугубляет гипоксию тканей.

У недоношенных детей целесообразно контролировать не только парциальное напряжение кислорода, но и рСО₂ до 31-й недели посконцептуального возраста, стараясь сохранить уровень рО₂ не выше 44 мм Hg и рСО₂ не ниже 42 мм Hg.

Важным является не столько спазм сосудов, сколько его степень. Был установлен критический доплерографический показатель состояния ангиоспазма и гипоксии, при котором появляется угроза развития РН. При индексе резистентности сосудов мозга и глазной артерии 0,8 и выше возникает угроза развития РН.

Наиболее физиологическим методом профилактики и лечения РН являются анти-VEGF препараты.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Сидоренко Е.И. — научное руководство и консультирование, существенный вклад в замысел исследования, написание и подготовка статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Николаева Г.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, их анализ и интерпретация, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, подготовка статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования. Публикация выполняется в рамках диссертационной работы;

Сидоренко Е.Е. — сбор данных, подготовка статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко Е.И. Оксигенотерапия в офтальмологии. Москва. 1995. [Sidorenko E.I. Oxygen therapy in ophthalmology. Moscow. 1995. (In Russ).]
2. Бунин А.Я. Гемодинамика глаза и методы ее исследования. Москва: Медицина. 1971. [Bunin A.Ya. Ocular hemodynamics and methods of its research. Moscow: Medicine. 1971. (In Russ).]
3. Корниловский И.М. Роль нарушений ауторегуляции внутриглазного кровообращения в развитии дистрофических изменений в тканях глаза. *Офтальмологический журнал*. 1982;8:477–480. [Kornilovskiy I.M. The role of disorders of autoregulation of intraocular circulation in the development of dystrophic changes in the tissues of the eye. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)=Ovtal'mologitschekij zhurnal*; 1982;8:477–480. (In Russ).]
4. Сидоренко Е.И., Косточкина И.А., Зернова И.Н. Изменение гемодинамики глаза при ингаляции кислорода и карбогена в эксперименте. *Офтальмологический журнал*. 1978;1:62. [Sidorenko E.I., Kostotschkina I.A., Zernova I.P. Change in hemodynamics of the eye with inhalation of oxygen and carbogen in the experiment. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)=Ovtal'mologitschekij zhurnal*; 1978;1:62. (In Russ).]
5. Сидоренко Е.И., Зернова И.П., Косточкина И.А. Карбогенотерапия в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 1979;2:51. [Sidorenko E.I., Zernova I.P., Kostotschkina I.A. Carboxytherapy in ophthalmology. *Annals of ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 1979;2:51. (In Russ).]
6. Сидоренко Е.И., Парцхалава М.А. Гипербарическая оксигенация в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 1979;4:42–44. [Sidorenko E.I., Parzchalawa M.A. Hyperbaric oxygenation in ophthalmology. *Annals of ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 1979;4:42–44. (In Russ).]
7. Сидоренко Е.И., Кенарская Е.Е. Карбогенотерапия при высокой миопии у детей. *Вестник офтальмологии*. 2004;120(3):16–18. [Sidorenko E.I., Kenarskaya E.E. Carboxytherapy in children with high myopia. *Annals of ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 2004;120(3):16–18. (In Russ).]
8. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза как фактор риска развития РН. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;4:7–10. [Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V. Biochemical autoregulation of the eye vessels as a risk factor of retinopathy of prematurity. *Journal Russian pediatric Ophthalmology=Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2007;4:7–10. (In Russ).]
9. Dollery C.T., Buljutt C.J., Kohner E.M. Oxygen Supply to the Retinal Choroidal at Normal and Increased Arterial Oxygen Tensions. *Invest. Ophthalmol*. 1969;8(6):588–94.
10. Werkmeister R.M., Palkovits S., Told R., Gröschl M., Leitgeb R.A., Garhöfer G., Schmetterer L. Response of retinal blood flow to systemic hyperoxia as measured with dual-beam bidirectional Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2012;7(9):e45876. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.4611.x
11. Shahidi A.M., Patel S.R., Huang D., Tan O., Flanagan J.G., Hudson C. Assessment of total retinal blood flow using Doppler Fourier Domain Optical Coherence Tomography during systemic hypercapnia and hypocapnia. *Physiol Rep*. 2014 Jul 18;2(7). pii: e12046. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304814
12. Pechauer A.D., Tan O., Liu L., Jia Y., Hou V., Hills W., Huang D. Retinal Blood Flow Response to Hyperoxia Measured With En Face Doppler Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT141–5. DOI: 10.1167/iovs.15-18917
13. Rose K., Kulasekara S.I., Hudson C. Intervisit Repeatability of Retinal Blood Oximetry and Total Retinal Blood Flow under Varying Systemic Blood Gas Oxygen Saturations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jan 1;57(1):188–97. DOI: 10.1167/iovs.15-17908
14. Николаева Г.В. Формирование ауторегуляции кровотока сетчатки у недоношенных новорожденных. *Российская детская офтальмология*; 2013;1:13–16.

- [Nikolaeva G.V. Formation of auto-regulation of retinal blood flow in premature infants. Russian ophthalmology of children=Rossiiskaya detskaya oftalmologiya. 2013;1:13–16. (In Russ).]
15. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Бабак О.А. Изучение биохимической ауторегуляции кровотока в системе внутренней сонной артерии у недоношенных детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10–1):90–93. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Guseva M.R., Babak O.A. The study of biochemical autoregulation of blood flow in the vascular basin of the inner carotid artery in premature children. *Journal of Neurology and Psychiatry*. C.C. Korsakov=Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2014;114(10):90–93. (In Russ).]
 16. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Роль изменения кровотока в глазной артерии в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Российская детская офтальмология*. 2015;4:20–25. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. The role of blood flow changes in the ophthalmic artery in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian ophthalmology of children=Rossiiskaya detskaya oftalmologiya*. 2015;4:20–25. (In Russ).]
 17. Фомичев М.В. Респираторная поддержка в неонатологии. Екатеринбург: Уральское издательство; 2002. [Vomitschew M.W. Respiratory support in neonatology. Ekaterinburg: Ural'ckoe isdatel'stvo; 2002. (In Russ).]
 18. Зубарева Е.А., Дворяковский И.В., Зубарев А.Р., Сурак А.В. Доплерография перинатальных поражений головного мозга. Москва: Видар, 1999. [Zubareva E.A., Dvoryakovskii I.V., Zubarev A.R., Sugak A.B. Dopplerography of perinatal brain lesions. Moscow: Vidar, 1999. (In Russ).]
 19. Cavallaro G., Filippi L., Bagnoli P., La Marca G., Cristofori G., Raffaelli G., Padriani L., Araimo G., Fumagalli M., Groppo M., Dal Monte M., Osnaghi S., Fiorini P., Mosca F. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmologica*. 2014;92(1): 2–20. DOI: 10.1111/aos.12049
 20. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:200–10. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.050
 21. Hellström A., Smith L. E.H., Dammann O., Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6
 22. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Амханицкая Л.И., Соколова Н.А., Павлова Т.В., Кузнецова Ю.Д. Новые аспекты патогенеза ретинопатии недоношенных с позиции гомеостаза стекловидного тела. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(3):53–55. [Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V., Amkhanitskaya L.I., Sokolova N.A., Pavlova T.V., Kuznetsova Yu.D. New aspects of the pathogenesis of retinopathy of prematurity: involvement of vitreous body homeostasis. *Russian ophthalmological journal=Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2012;5(3):53–55. (In Russ).]
 23. Николаева Г.В., Амханицкая Л.И., Соколова Н.А. Изменение содержания кислорода в крови и стекловидном теле при проведении анестезиологического пособия у детей с ретинопатией недоношенных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;58(6):38–41. [Nikolaeva G.V., Amkhanitskaya L.I., Sokolova N.A. Vitreous body and blood oxygen changes during anesthesia in children with retinopathy of prematurity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics=Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2013;58(6):38–41. (In Russ).]
 24. Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е., 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. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.E., Sidorenko E.I. Use of inhibitor of a vascular endothelial factor of growth at an abnormal proliferative angioretinopathy at the premature child. *Annals of Orenburg State University=Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;12(173):240–243. (In Russ).]
 25. Сидоренко Е.Е., Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Притыко А.Г., Варанова З.М. Опыт применения блокатора ангиогенеза при задней агрессивной ретинопатии недоношенных с экссудативной отслойкой сетчатки. *Российская детская офтальмология*. 2017;2:16–19. [Sidorenko E.E., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Prityko A.G., Vaganova Z.M. Experience in application of a blocker of angiogenesis in aggressive posterior retinopathy of prematurity with exudative retinal Detachment. *Russian ophthalmology of children=Rossiiskaya detskaya oftalmologiya*. 2017;2:16–19. (In Russ).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сидоренко Евгений Иванович
доктор медицинских наук, чл.-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии педиатрического факультета
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0002-9648-5625

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Николаева Галина Викторовна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0003-1894-132X

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сидоренко Евгений Евгеньевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
ведущий научный сотрудник ГБУЗ ННЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы
ул. Авиаторов, 38, Москва, 119620, Российская Федерация
Orchid ID: 0000-0002-2177-5134

ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University
Sidorenko Evgenii I.
MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, head of the department of ophthalmology, pediatric faculty
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia
Orchid ID: 0000-0002-9648-5625

Pirogov Russian National Research Medical University
Nikolaeva Galina V.
PhD, associate professor of the department of ophthalmology of the pediatric faculty
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia
Orchid ID: 0000-0003-1894-132X

Pirogov Russian National Research Medical University
Sidorenko Evgenii E.
PhD, associate professor of the department of ophthalmology of the pediatric faculty
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia
leading researcher the V.F. Voyno-Yasenetsky Center of specialized medical care for children of the health department of Moscow
Aviators str., 38, Moscow, 119620, Russia
Orchid ID: 0000-0002-2177-5134