

© СИДОРЕНКО, 2018

УДК 617.7-092:612.13]-053.32

*Сидоренко Е.И.***ПРОБЛЕМЫ АНГИОГЕНЕЗА В ГЛАЗУ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЁНКА**

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра офтальмологии педиатрического факультета, 117997, г. Москва

♦ Цель исследования – изучение патогенеза первой доклинической стадии ретинопатии недоношенных детей. Материал и методы. Обследовано 642 недоношенных ребёнка. Гестационный возраст на момент рождения был до 30 нед, масса – до 1500 г (ОНМТ – очень низкая масса тела). Исследование включало: непрямую офтальмоскопию; цифровую ретиноскопию на широкопольной ретинальной педиатрической камере; калибromетрию сосудов сетчатки. Произведено прижизненное исследование биохимического состава стекловидного тела у 74 детей с ретинопатией и 45 животных (крольчата породы шиншилла). Интравитреальное введение ингибиторов VEGF проведено более чем 300 недоношенным детям.

Результаты. Ретинопатия недоношенных детей является ведущей причиной слепоты. Работа посвящена изучению в основном патогенеза I доклинической фазы ретинопатии недоношенных, которая практически мало изучена. Нами установлено, что патологический ангиогенез сетчатки запускает участок сетчатки с сосудами, которая стимулирует работу системы борьбы с гипероксигенацией и задерживает нормальный путь ангиогенеза. Незрелая ауторегуляция сосудов сетчатки неадекватно реагирует на кислород, вызывая выраженный ангиоспазм и большие циркуляторные расстройства в васкуляризированной сетчатке, усугубляя общую гипоксию. Эти процессы задерживают почти на месяц ангиогенез, с большой задержкой начинают накапливаться гипоксинуцированные факторы HIF1.2,3 и стимулировать выработку сосудистого эндотелиального фактора роста.

Заключение. Изучение патогенеза I фазы ретинопатии недоношенных открывает возможности воздействовать на патогенетические звенья заболевания и предупредить слепоту и слабовидение у недоношенных детей.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; ауторегуляция сосудов; ангиоспазм сосудов сетчатки; ангиогенез.

Для цитирования: Сидоренко Е.И. Проблемы ангиогенеза в глазу недоношенного ребёнка. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(3): 124-128. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-124-128>

Для корреспонденции: Сидоренко Евгений Иванович, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. каф. офтальмологии педиатрического факультета «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117437, г.Москва, E-mail: sidorenkoei@mil.ru

*Sidorenko E.I.***THE PROBLEMS OF ANGIOGENESIS IN THE EYE OF PREMATURE CHILD**

«The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ The purpose of study is to investigate pathogenesis of the first pre-clinical stage of retinopathy in premature children. Materials and methods. The sampling for examination included 642 premature born children. At the moment of birth, the gestation age was up to 30 weeks, body mass up to 1500 g (very low body mass). The study included: indirect ophthalmoscopy; digital retinoscopy using wide-field retinal pediatric camera; calibermetry of retinal vessels. The intravitreal analysis of biochemical composition of vitreous body in 74 children with retinopathy and 45 animals (young rabbits chinchilla). The intravitreal injection of inhibitors VEGF was applied to more than 300 premature born children.

The results. The retinopathy of premature born children is a leading cause of blindness. The article is devoted to mainly studying pathogenesis of only pre-clinical phase I of retinopathy of premature born children that is factually explored insufficiently. It is established that pathological angiogenesis of retina triggers an area of retina with vessels that stimulates functioning of system of struggle with hyper oxygenation and delays a normal development of angiogenesis. The immature auto-regulation of vessels of retina inadequately reacts to oxygen causing expressed angiospasm and developed circulatory disorders in vascularized retina aggravating total hypoxia. These processes delay angiogenesis almost for a month. The hypoxia-induced factors HIF1.2,3 began with significant delay both to be cumulated and to stimulate production of vascular endothelial growth factor.

Conclusion. The study of pathogenesis phase I of retinopathy of premature born children open opportunity to effect pathogenic sections of disease and to prevent blindness and visual impairedness in premature born children.

Keywords: retinopathy; premature born children; auto-regulation; vessels; angiospasm of vessels of retina; angiogenesis.

For citation: Sidorenko E.I. The problems of angiogenesis in the eye of premature child. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(3): 124-128. (In Russ.)

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-124-128>

For correspondence: Evgeny I. Sidorenko, doctor of medical sciences, professor, RAS corresponding member, the head of the Chair of Ophthalmology of the Pediatric Faculty «The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: sidorenkoei@mil.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.01.18

Accepted 20.03.18

Ретинопатия недоношенных (РН) является одной из важных проблем современной офтальмологии, приводящих к слепоте или слабовидению у большого числа детей и взрослых. У недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000 г РН развивается в 68–70%, и в 75–90% при массе тела менее 750 г. Сегодня её называют «трагедией на всю жизнь» или «всеобщей про-

блемой медицины». Несмотря на успехи детской офтальмологии каждый 4–5-й ребёнок с РН имеет низкое зрение или слепоту. Более того, часть пациентов к 25–35 годам также теряют зрение от последствий РН в виде высокой миопии, дистрофических изменений сетчатки, сужений полей зрения, отслойки сетчатки. Эти осложнения показывают, что, несмотря на значительные успехи

в лечении активных форм ретинопатии, ещё остаются большие претензии к фундаментальным исследованиям патогенеза, к методам диагностики и лечения.

Несмотря на активные исследования, посвящённые изучению патогенеза РН, проблема так и не решена и в первой доклинической фазе РН ребенок предоставлен сам себе, а врачи лишь осматривают его, выжидая появления РН. Пассивность врачей в этот период обусловлена тем, что знания ещё не позволяют эффективно корректировать патогенез РН. Между тем в глазу ребёнка происходит острая проблема кислородного обеспечения сетчатки: 2/3 ее гибнет от гипоксии, а 1/3 от гипероксии. Исследования нашей кафедры, проведённые под моим руководством, позволяют говорить об этом уверенно.

Целью исследования являлось изучение патогенеза первой доклинической стадии РН детей.

Дизайн исследования: нерандомизированное, клиническое (*in vivo*), проспективное, моноцентровое.

Критериями эффективности лечения являлись: 1) нормальный ангиогенез в бессосудистой части сетчатки, 2) отсутствие патологического ангиогенеза, транссудации, геморрагий, отслойки сетчатки.

Материал и методы

В нашей клинике с 1978 г. изучаются проблемы гипоксии тканей, ауторегуляции сосудов глаза, которые легли в основу этой публикации [1–4]. Г.В. Николаевой обследовано 642 недоношенных ребенка [5–8]. Гестационный возраст на момент рождения был до 30 нед, масса до 1500 г (ОНМТ – очень низкая масса тела). Офтальмологический мониторинг проводился с 28–30-й недели постконцептуального гестационного возраста (ПКВ). Исследование включало: непрямую офтальмоскопию; цифровую ретиноскопию на широкопольной ретинальной педиатрической камере; калиброметрию сосудов сетчатки. Исследовано на газоанализаторе Radiometer ABL800 FLEX парциальное давление кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) в капиллярной крови (нормальные уровни pO_2 40–60 мм рт. ст., pCO_2 35–45 мм рт. ст. Проведены доплерографические исследования кровотока в сосудах ЦНС и в глазной артерии у 28 детей (56 глаз). Впервые в офтальмологии нами (Ахманицкая Л.И.) произведено прижизненное исследование биохимического состава стекловидного тела у 74 детей с РН и животных (у 45 крольчат породы шиншилла) [9, 10]. Е.Е. Сидоренко проведено лечение интравитреальным введением ингибиторов VEGF более чем 300 недоношенным детям [11]. Все положения Хельсинкской декларации были соблюдены.

Эти исследования и последние достижения офтальмологии [12, 13] позволили мне проследить патогенез первой доклинической фазы РН.

Результаты

Наши исследования показали, что 1 фаза РН обусловлена неадекватной реакцией незрелых механизмов ауторегуляции кровотока, которые должны обеспечивать стабильный уровень кислорода в тканях. Установлено, что чем меньше гестационный возраст ребенка, тем менее совершенны механизмы ауторегуляции гемодинамики. Извращённая реакция ауторегуляции приводит к выраженному ангиоспазму, увеличивая зону гипоксии, приводящую к патологическому ангиогенезу.

Нами отмечено, что у детей с РН артериоспазм сетчатки в доклиническом периоде выявлялся в 82% слу-

чаев. У детей без РН спастическое состояние артерий сетчатки отмечено только в 40% случаев.

Прослежена связь состояния сосудов сетчатки с длительностью проведения дополнительной оксигенации. Так, у детей, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) более 20 дней, артериоспазм сетчатки выявлялся в 100% случаев. При проведении оксигенотерапии методом ИВЛ от 10 до 20 дней артериоспазм сетчатки был отмечен в 69,5% случаев. При длительности ИВЛ от 5 до 10 дней артериоспазм зарегистрирован в 45,8% случаев. Таким образом, отмечено явное ухудшение гемодинамики в сосудистом участке сетчатки после кислородовспоможения.

Выявлено, что у детей с ранним гестационным сроком (24–26 нед), артериоспазм сетчатки отмечен в 100% случаев. У более зрелых детей, рождённых на 29–30-й неделе гестации, артериоспазм выявлялся только в 40% случаев. Степень ангиоспазма была тем выше, чем меньше был гестационный возраст ребёнка, сопровождающийся незрелыми механизмами ауторегуляции сосудов. Для исключения влияния возраста на размер сосудов мы исследовали их изменения в сравнении с ростом дика зрительного нерва (отношение диаметра сосудов к диаметру диска зрительного нерва). По мере взросления ребёнка и созревания механизмов ауторегуляции ангиоспазм уменьшался. У детей, рождённых на 25–26-й неделе гестационного возраста, артерии были меньше ($0,026 \pm 0,004$) по сравнению с таковыми у детей, рождённых на 27–28-й неделе ($0,035 \pm 0,006$), $p = 0,02$. К 29–30-й неделе, когда созревание системы ауторегуляции сосудов достигает нормы, отмечается адекватная её реакция на кислород и исчезает ангиоспазм ($0,044 \pm 0,005$), $p = 0,004$ [5–8].

Таким образом, исследования показали, что ауторегуляция в области глазного дна, имеющей сосуды, незрелая и их реакция на кислород неадекватная. В группе детей, у которых в последующем развилась РН, выраженная спастическая реакция артерий отмечалась даже на фоне сниженных значений парциального давления кислорода капиллярной крови (менее 40 мм рт. ст.). Но ауторегуляция постепенно зреет к сроку рождения доношенного ребенка и по нашим данным уже к 30-й неделе гестационного возраста механизмы сохранения гомеостаза (ауторегуляция сосудов) адекватно реагируют на кислород и ангиоспазм, выступающий как защита тканей от кислорода, и вызванное им нарушение гемодинамики исчезают (циркуляторные расстройства).

Для развития РН важен не столько ангиоспазм, сколько степень его выраженности, т.е. степень нарушения гемодинамики. Степень артериоспазма сетчатки соотносится с вероятностью развития РН. Нами установлен критический доплерографический показатель индекса резистентности в глазной и передней мозговой артериях, он выше 0,8, что является предвестником развития РН и патологического ангиогенеза.

Впервые нами показано, что стекловидное тело является резервуаром для кислорода и агрессивной средой для сетчатки в условиях гипероксигенации организма. Установлено, что при неадекватных параметрах оксигенации на ранних этапах выхаживания недоношенных детей в стекловидном теле резко повышается содержание кислорода и остаётся высоким ещё в течение нескольких часов после отмены оксигенотерапии. После прекращения оксигенации кислород стекловидного тела

продолжает отрицательно воздействовать на сетчатку в течение 3–6 ч.

Неадекватная работа ауторегуляции у недоношенных детей, незрелость гипероксического драйва, недостаточная работа гиперкапнического драйва (снижающая ангиоспастический эффект кислорода) приводят к преваляированию ангиоспазма у недоношенных детей. Учитывая неустойчивую работу лёгких, сердца, ферментных систем, неадекватная ауторегуляция усугубляет гипоксию тканей глаза. Нами установлено, что чем меньше гестационный возраст ребенка, тем менее совершенны эти драйвы, тем более выражены ангиоспазм и ухудшение гемодинамики, тем больше угроза развития РН. При этом необходимо учитывать агрессивную роль стекловидного тела. В таких сложных условиях развивается ангиогенез в сетчатке недоношенного ребенка.

Обсуждение

Недоношенный ребенок рождается не готовым к жизни в атмосфере воздуха, и окружающая среда является для него агрессивной. Он попадает в условия относительной гипероксии по сравнению с внутриматочной средой, степень которой возрастает в результате кислородотерапии, применяющейся при выхаживании недоношенных детей.

Кислород крайне необходим для жизни, но повышение или снижение его уровня в крови и тканях может быть причиной патологии вплоть до гибели. Постоянство кислорода очень важно для жизни человека и животных.

В организме есть две системы, направленные против гипероксии и гипоксии. Их баланс обеспечивает гомеостазис живого организма, в том числе и тканей глаза.

К сожалению, в глазу недоношенного ребенка уникальная, трагическая обстановка – есть «две сетчатки» с двумя противоположными проблемами: одна гибнет от гипероксии, другая – от гипоксии. Два процесса протекают в глазу недоношенного ребенка одновременно, стимулируя одновременно две системы сохранения гомеостазиса с противоположным действием. Доминирование одной из них направляет ангиогенез по разным направлениям.

При преждевременном рождении ребёнка васкуляризация сетчатки не завершена и аваскулярная зона может занимать до 65% [14]. В 70% случаев васкуляризация сетчатки завешается успешно.

Нормальный путь ангиогенеза, по нашему мнению, протекает если гипоксия в аваскулярной сетчатке занимает доминирующее место в глазу и начинает стимулировать систему борьбы с циркуляторной гипоксией. Это приводит к возрастанию гипоксиндуцированного фактора (HIF-1 α , 1 β), который стимулирует выработку VEGFxxx, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и плацентарного фактора – происходит блокировка трансаминазы и деполитаризация стенки сосудов, повышение активности эндотелиальных клеток, образование новых сосудов. При достаточной плотности сосудов, когда парциальное напряжение кислорода в клетках достигает нормы, вырабатывается VEGFxxx β , который тормозит ангиогенез.

Патологический ангиогенез, как показали наши исследования, вызывает сосудистая часть сетчатки, где незрелая ауторегуляция сосудов неадекватно жёстко борется с кислородом, приводя к выраженному ангиоспазму, циркуляторным расстройствам, запустеванию сосу-

дов, задерживая ангиогенез в бессосудистой сетчатке, которая гибнет от циркуляторной гипоксии. В 1 фазу РН кислород (гипер- и/или даже нормооксия) воздействует на сетчатку с сосудами и стимулирует систему, борющуюся с гипероксигенацией. Это приводит при наличии незрелой ауторегуляции этих сосудов (она созревает к 30-й неделе постконцептуального возраста) к выраженному неадекватному ангиоспазму вплоть до ишемических инфарктов, запустевает часть сосудов. Задерживается ангиогенез, и циркуляторная гипоксия становится тотальной и в сосудистой и бессосудистой сетчатке, расширяется зона гипоксии, и с большой задержкой начинают накапливаться гипоксиндуцированные факторы HIF1, 2, 3. При РН задыхается большая часть сетчатки, а гипероксигенация в маленьком отрезке глаза с сосудами разрушает гипоксиндуцированный фактор (альфа HIF1, чрезвычайно неустойчивый к кислороду, и в аэробных условиях происходит его деградация), что задерживает запуск системы нормального ангиогенеза.

Затягивается физиологический восстановительный ангиогенез до тех пор, пока проблема не достигает огромного кризисного прорыва, ведущего к мощному выбросу VEGF. Работы Л.А. Катаргиной, Н.А. Осиповой [12, 13] показали, что в период гипероксии отмечен очень низкий уровень сосудистого эндотелиального фактора, запускающего ангиогенез. Практически только через месяц (доклинический период) его уровень достигает критического уровня и происходит включение неадекватного и патологического ангиогенеза, который не останавливается по достижении нормы кислородного снабжения тканей. Продолжается избыточный ангиогенез, стимулируемый VEGFxxx, и не тормозится ферментом VEGFxxx β .

Ангиогенез начинается с запозданием, и к этому времени происходит разрастание веретенообразных и мезенхимальных клеток сетчатки в виде вала, который направляет новообразованные сосуды по патологическому пути - в стекловидное тело. 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 нарушения зрительных функций, вплоть до слепоты [15–17].

И здесь возникает третья проблема первой фазы РН – кислородная агрессия стекловидного тела на сетчатку, установленная нами, стимулирующая работу системы борьбы с гипероксией.

Ангиогенез при РН (Сидоренко Е.И. 2016–2017 гг.)

I. Доклиническая фаза – гипероксия, неадекватная работа системы защиты от гипероксигенации.

- ◆ Гипероксигенация
- ◆ Разрушение HIF – задержка ангиогенеза
- ◆ Незрелая ауторегуляция сосудов сетчатки
- ◆ Выраженный ангиоспазм – циркуляторные расстройства
- ◆ Усугубление циркуляторной гипоксии – формирование вала из веретенообразных и мезенхимальных клеток в сетчатке.
- ◆ Агрессивная роль кислорода стекловидного тела.

II. Вторая фаза – **вазопролиферации. Гипоксия** – работа системы борьбы с циркуляторной гипоксией.

1. Нарастание количества HIF1, 2, 3
2. Стимуляция выработки VEGF, IGF

3. Взаимодействие между VEGF и рецептором эндотелия активирует остаток тирозина, находящегося в интрацитоплазматической части рецептора и запускает различные сигнальные каскады в эндотелиальных клетках, такие как пролиферация, миграция и увеличение сосудистой проницаемости.

4. Образование новых сосудов из уже существующих является сложным многоклеточным феноменом, включающим пролиферацию капиллярных эндотелиальных клеток, инвазию их в сосудистый матрикс и образование капиллярных трубок.

5. 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 нарушения зрительных функций, вплоть до слепоты.

Таким образом, глаз недоношенного ребёнка разрывается двумя противоположными процессами: аваскулярная зона требует кислорода, другая страдает и борется с гипероксигенацией и сдерживает оксигенацию тканей всей сетчатки, усугубляя гипоксию бессосудистой сетчатки. Если побеждает система борьбы с циркуляторной гипоксией, то в 70–80% случаев завершается нормальный ангиогенез.

Если доминирует система борьбы с кислородом, в силу недоразвития ауторегуляции, неоваскуляризация задерживается, прорывается выстрелом и принимает патологическое течение. Превалирование системы борьбы с гипероксигенацией приводит к подавлению системы борьбы с циркуляторной гипоксией, задержке выработки VEGF и начала ангиогенеза, расширению зоны гипоксической сетчатки. Не исключено, что в это время разрастание веретенообразных и мезенхимальных клеток создаёт вал, препятствующий нормальному росту сосудов и способствующий переходу их в стекловидное тело.

В заключение хочется отметить, что большинство исследований патогенеза посвящено острой 2-й фазе РН, хотя вся проблема закладывается в доклиническом периоде, которому мы уделяем большое внимание. В этот критический период, который занимает почти месяц, никто не помогает ребёнку и даже вынуждены, спасая жизнь ребёнку, вредить кислородовспоможением. Нам думается, что понимание механизма патологического развития РН поможет разрабатывать пути коррекции этих проблем.

Благодарность выражаю своим сотрудникам: доцентам кафедры Г.В. Николаевой, Е.Е. Сидоренко, ассистенту кафедры Л.И. Амханицкой.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Е.И., Косточкина И.А., Зернова И.Н. Изменение гемодинамики глаза при ингаляции кислорода и карбогена в эксперименте. *Офтальмологический журнал*. 1978; (1): 62-5.
2. Сидоренко Е.И. Эффективность различных способов повышения оксигенации тканей глаза. *Вестник офтальмологии*. 1979; (4): 103-5.
3. Сидоренко Е.И. Оксигенотерапия в офтальмологии. М.; 1995.
4. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза как фактор риска развития РН. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007; (4): 7-10.

5. Николаева Г.В. Формирование ауторегуляции кровотока сетчатки у недоношенных новорожденных. *Российская детская офтальмология*. 2013; (1): 13-6.
6. 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): 90-3.
7. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Роль изменения кровотока в глазной артерии в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Российская детская офтальмология*. 2015; (4): 20-5.
8. 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): 240-3.
9. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Амханицкая Л.И., Аксенова И.И., Кузнецова Ю.Д. Роль стекловидного тела в патогенезе ретинопатии недоношенных. В кн.: Нероев В.В., ред. *V Российский общенациональный офтальмологический форум*. Сборник научных трудов. Том 2. М.; 2012: 660-2.
10. 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): 53-5.
11. Сидоренко Е.Е., Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Притыко А.Г., Ваганова З.М. Опыт применения блокатора ангиогенеза при задней агрессивной ретинопатии недоношенных с экссудативной отслойкой сетчатки. *Российская детская офтальмология*. 2017; (2): 16-9.
12. Кагаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А. Роль системного дисбаланса цитокинов в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; (4): 16-20.
13. Кагаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Осипова Н.А., Виттер Б.В. Экспериментальное исследование роли окислительного стресса в патогенезе ретинопатии недоношенных как перспективное направление поиска новых медикаментозных подходов к ее профилактике и лечению. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9(1): 68-73.
14. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Ранняя витреоретинальная хирургия задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2007; (1): 42-6.
15. Трояновский Р.Л., Синявский О.А., Солонина С.Н., Баранов А.В., Черепов Д.В., Сергиенко А.А. и др. Ретинопатия недоношенных как пожизненная болезнь: предупреждение и лечение отслоек сетчатки у детей и взрослых. В кн.: *Материалы научной конференции офтальмологов «Невские горизонты – 2014»*. СПб.; 2014: 207-10.
16. Дегтярев Д.Н. Частота и тяжесть проявлений ретинопатии у недоношенных детей в зависимости от уровня организации перинатальной и неонатологической помощи. В кн.: *Ретинопатия недоношенных 2013*: Сборник научно-практической конференции с международным участием. М.; 2013: 57-61.
17. Hellström A., Smith L.E., Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013; 382(9902): 1445-57.

REFERENCES

1. Sidorenko E.I., Kostochkina I.A., Zernova I.N. Change in hemodynamics of the eye with inhalation of oxygen and carbogen in the experiment. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 1978; (1): 62-5. (in Russian)
2. Sidorenko E.I. Effectiveness of various methods of increasing oxygenation of eye tissues. *Vestnik oftal'mologii*. 1979; (4): 103-5. (in Russian)
3. Sidorenko E.I. *Oxygentherapy in Ophthalmology [Oksigenoterapiya v oftal'mologii]*. Moscow; 1995. (in Russian)
4. Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V. Biochemical autoregulation of blood vessels in the eyes as a risk factor for the development of PH. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2007; (4): 7-10. (in Russian)
5. Nikolayeva G.V. Formation of autoregulation of retinal blood flow in premature infants. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2013; (1): 13-6. (in Russian)

6. 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. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114(10-1): 90-3. (in Russian)
7. Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. The role of blood flow changes in the ophthalmic artery in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2015; (4): 20-5. (in Russian)
8. Nikolaeva G.V., Sidorenko E.E., Sidorenko E.I. The Use of inhibitor of vascular endothelial growth factor in the abnormal proliferation of angioretinopathia a premature baby. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 12(173): 240-3. (in Russian)
9. Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V., Amkhanitskaya L.I., Aksenova I.I., Kuznetsova Yu.D. The role of the vitreous in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. In: Neroev V.V., ed. *The V Russian National Ophthalmologic Forum. Collection of Scientific Papers. Volume 2 [V Rossiyskiy obshchenatsional'nyy oftal'mologicheskiy forum. Sbornik nauchnykh trudov. Tom 2]*. Moscow; 2012: 660-2. (in Russian)
10. 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 from the position of vitreous body homeostasis. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2012; 5(3): 53-5. (in Russian)
11. Sidorenko E.E., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Prityko A.G., Vaganova Z.M. Experience in the use of a blocker of angiogenesis in the posterior aggressive retinopathy of prematurity with exudative retinal detachment. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2017; (2): 16-9. (in Russian)
12. Katargina L.A., Slepova O.S., Demchenko E.N., Osipova N.A. The role of systemic imbalance of cytokines in the pathogenesis of prematurity retinopathy. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2015; (4): 16-20. (in Russian)
13. Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Osipova N.A., Viter B.V. Experimental study of the role of oxidative stress in the pathogenesis of retinopathy of prematurity as a promising trend in the search for new drug approaches to its prevention and treatment. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2016; 9(1): 68-73. (in Russian)
14. Tereshchenko A.V., Belyy Yu.A., Trifanenkova I.G. Early vitreoretinal surgery of posterior aggressive retinopathy of prematurity. *Oftal'mokhirurgiya*. 2007; (1): 42-6. (in Russian)
15. Troyanovskiy R.L., Sinyavskiy O.A., Solonina S.N., Baranov A.V., Cherepov D.V., Sergienko A.A., et al. Retinopathy of prematurity as a lifelong disease: prevention and treatment of retinal detachments in children and adults. In: *Materials of the Scientific Conference of Ophthalmologists «Nevsky Horizons – 2014» [Materialy nauchnoy konferentsii oftal'mologov «Nevskie gorizonty – 2014»]*. St. Petersburg; 2014: 207-10. (in Russian)
16. Degtyarev D.N. The frequency and severity of retinopathy in preterm infants, depending on the level of organization of perinatal and neonatological care. In: *Retinopathy of Prematurity 2013: Collection of a Scientific-Practical Conference with International Participation [Retinopatiya nedonoshennykh 2013: Sbornik nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem]*. Moscow; 2013: 57-61. (in Russian)
17. Hellström A., Smith L.E., Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013; 382(9902): 1445-57.

Поступила 17.01.18
Принята к печати 20.03.18