

KHẢO SÁT PHẢN ỨNG CỦA MẮT VÀ CƠ THỂ TRẺ EM VỚI BEVACIZUMAB

Sidorenko Evgeny Evgenievich^{1,2}, Sidorenko Evgeny Ivanovich¹
Nazarenko Anastasia Olegovna², Petrichenko Anna Viktorovna² và Lê Hoàng Thắng^{1,✉}

¹Đại học Nghiên cứu Y khoa Quốc gia Liên Bang Nga mang tên Pirogov, Bộ Y tế Liên Bang Nga

²Trung tâm Khoa học và Thực hành Chăm sóc Y tế Chuyên khoa Trẻ em mang tên V.F. Voyno-Yasenetsky, Sở Y tế thành phố Moscow

Nghiên cứu phản ứng của cơ quan thị giác và của cơ thể trẻ em có khối u rãn ác tính với liều cao bevacizumab toàn thân (cao hơn 1500 lần so với liều tiêm nội nhãn) để xác định khả năng tiêm nội nhãn bevacizumab với trẻ em trong điều trị bệnh võng mạc trẻ đẻ non. Sau khi bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab, bệnh nhân được xác định mức độ độc tính của thuốc theo các khuyến nghị của CTC – NCIC. Ngoài ra, tất cả bệnh nhân còn được trải qua khám lâm sàng bởi các bác sĩ chuyên khoa sơ sinh và nhãn khoa. Những thay đổi về cơ quan thị giác và toàn thân sau khi sử dụng bevacizumab là rất ít và không nghiêm trọng. Thị lực và nhãn áp không thay đổi so với trước khi điều trị ($p > 0,3$). Nghiên cứu đã nhận thấy sức đề kháng của mô mắt lớn hơn các mô khác trong cơ thể và chất ức chế hình thành tân mạch không gây ra các thay đổi bệnh lý ở mắt. Nghiên cứu này cho phép chúng tôi cân nhắc chuyển sang giai đoạn sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn trong bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non.

Từ khóa: Bevacizumab, bệnh võng mạc (bệnh nhãn khoa) ở trẻ đẻ non, bệnh nhân ung thư, khối u rãn, sức đề kháng của mắt.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh võng mạc trẻ đẻ non (ROP) hiện nay là nguyên nhân quan trọng làm tăng tỉ lệ khuyết tật thị giác ở trẻ và vẫn là một trong những vấn đề nóng của chuyên ngành nhãn nhi tại Liên Bang Nga. ROP là bệnh tăng sinh mạch của võng mạc có liên quan đến thay đổi cung cấp oxy cho võng mạc chưa trưởng thành, được chẩn đoán ở 16 - 40% trường hợp trẻ sinh non. Mặc dù có các bước tiến mới trong chẩn đoán, điều trị ROP nhưng số liệu thống kê cho thấy mỗi 5 trẻ sơ sinh bị bệnh võng mạc trẻ đẻ non thì có 1 trẻ bị mất thị lực và bệnh còn để lại di chứng ở nhiều bệnh nhân 25 - 35 tuổi. Hiện có khoảng 15 triệu trẻ đẻ non được sinh ra trên thế giới mỗi năm, 32.400 trẻ trong số đó bị mù hoặc

giảm thị lực do ROP.¹⁻⁷

Bệnh võng mạc trẻ đẻ non lần đầu tiên được Terry mô tả vào năm 1942, ban đầu được đặt tên là “Bệnh xơ sản sau thể thủy tinh”. Năm 1951, Parker Heath đã đặt ra thuật ngữ “Bệnh võng mạc trẻ đẻ non”. Tuy nhiên, Sidorenko nhận thấy rằng, bệnh còn ảnh hưởng đến các cấu trúc khác của nhãn cầu và sự hình thành xơ gây co kéo võng mạc chỉ là giai đoạn cuối cùng. Vào năm 2000, tác giả đã đề xuất một thuật ngữ mới phản ánh đầy đủ hơn bệnh học căn bệnh mắt trẻ đẻ non này - “Bệnh nhãn khoa trẻ đẻ non”.⁷

Bước đột phá đầu tiên trong điều trị ROP là sử dụng phương pháp lạnh đông võng mạc vô mạch vào năm 1988.¹ Thời gian tiếp theo, quang đông bằng laser đã trở thành “tiêu chuẩn vàng” trong điều trị ROP và hiện nay đây là sự lựa chọn hàng đầu trong điều trị căn bệnh này. Bên cạnh những lợi ích thì đã có rất nhiều báo cáo về hậu quả của các phương pháp này. Gần đây, các

Tác giả liên hệ: Lê Hoàng Thắng

Đại học Nghiên cứu Y khoa Quốc gia Liên Bang Nga

Email: lehoangthang1811@gmail.com

Ngày nhận: 04/12/2022

Ngày được chấp nhận: 01/01/2023

loại thuốc ngăn chặn sự hình thành mạch máu bệnh lý trong võng mạc đã được chứng minh có tác dụng, mở ra khả năng mới trong điều trị ROP.⁸ Pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab và aflibercept đã chứng minh được hiệu quả tốt trong điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già và glôcôm tân mạch ở người lớn. Tuy nhiên, kinh nghiệm sử dụng các thuốc này trong nhãn nhi còn chưa nhiều, các nghiên cứu về vấn đề này còn ít và kết quả thu được không thống nhất. Còn nhiều vấn đề về các phản ứng ở mắt và cơ thể trẻ sinh non với thuốc, loại thuốc, liều lượng thuốc hiệu quả và an toàn nhất... Sử dụng các chất ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (anti-VEGF) cho bệnh nhân ung thư giúp ngăn chặn quá trình hình thành tân mạch và ức chế phát triển của khối u.^{3,9-11} Nhiều tác giả cho rằng khi sử dụng bevacizumab cho bệnh nhân dẫn tới xuất hiện các tác dụng phụ như: thiếu máu, giảm bạch cầu, tăng đường huyết, giảm hemoglobin, hạ kali máu, hạ natri máu, tăng thời gian prothrombin, protein niệu, tăng huyết áp... Đây là những nguy cơ phát triển các biến chứng xuất huyết nội sọ, huyết khối và tắc mạch, hội chứng thận hư, chậm chữa lành vết thương và ức chế tạo máu, thủng đường tiêu hóa và túi mật...^{10,12-14} Tuy nhiên, các nghiên cứu trên chưa mô tả các biến chứng trong mắt do sử dụng bevacizumab liều cao toàn thân.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Nghiên cứu phản ứng của cơ quan thị giác và của cơ thể trẻ em có khối u rần ác tính đã điều trị bevacizumab liều cao toàn thân để xác định khả năng tiêm nội nhãn bevacizumab với trẻ em khi điều trị bệnh võng mạc trẻ đẻ non.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Lựa chọn ngẫu nhiên 25 trẻ em bị ung thư

(50 mắt) có khối u rần ác tính đã được sử dụng bevacizumab tiêm tĩnh mạch trong liệu pháp chống tái phát và giảm nhẹ với liều 5 - 15 mg/kg.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh truyền nhiễm ở mắt, tổn thương nhãn cầu do khối u, u di căn ở mắt, trẻ em đã qua đời, bệnh nhân không được kê đơn bevacizumab như một phần của phương pháp đa trị liệu.

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu

Từ năm 2015 đến năm 2019.

Địa điểm nghiên cứu

Phòng khám tại Trung tâm Khoa học và Thực hành Chăm sóc Y tế Chuyên khoa Trẻ em mang tên V.F. Voyno-Yasenetsky, Sở Y tế thành phố Moscow.

Sau khi bệnh nhân được điều trị bằng bevacizumab, việc xác định mức độ độc tính của thuốc được thực hiện theo các khuyến nghị của CTC – NCIC. Theo đó, các loại tác dụng phụ chính của thuốc chống ung thư như độc tính trên đường tiêu hóa, huyết học, sự hiện diện của hội chứng xuất huyết, gan và độc tính trên thận. Các biểu hiện của ngộ độc đường tiêu hóa khi điều trị với bevacizumab bao gồm buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Độc tính huyết học được đánh giá dưới dạng giảm nồng độ hemoglobin, giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu. Qua đó sẽ đánh giá nguy cơ xuất hiện hội chứng xuất huyết và biến chứng nhiễm trùng. Các biểu hiện nhiễm độc gan ở những bệnh nhân được quan sát là sự thay đổi các thông số sinh hóa của chức năng gan. Biểu hiện của độc tính trên thận khi sử dụng bevacizumab là viêm thận kẽ.

Các phương pháp xét nghiệm được sử dụng bao gồm:

- Xét nghiệm máu trên máy phân tích huyết học Pentra XL 80, Horiba ABX (Pháp).

- Phân tích nước tiểu trên máy phân tích nước tiểu CL-50 Plus (Mỹ). Thử nghiệm Zimnitsky

cũng được thực hiện để xác định tỉ trọng của nước tiểu và chức năng cô đặc của thận.

- Xét nghiệm sinh hóa máu xác định lượng protein, urê, creatinine, axit uric, phosphatase kiềm (ALP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) trong máu, được thực hiện bằng máy phân tích sinh hóa tự động đa chức năng Dimension RxL MAX (Siemens).

- Xét nghiệm điện giải của máu (kali, natri) được nghiên cứu bằng máy phân tích điện giải EasyLyte Plus (Na / K / Cl) với bộ khởi động (Medica Corp., Mỹ).

Ngoài các phương pháp xét nghiệm này, tất cả bệnh nhân còn được trải qua khám lâm sàng bởi các bác sĩ chuyên khoa sơ sinh và nhãn khoa. Các bệnh nhân được:

- Đo huyết áp (xác định mức huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) có sử dụng vòng bao tay phù hợp với lứa tuổi.

- Xác định nhịp tim và nhịp thở.

- Khám nhãn khoa xác định tác dụng phụ trên mắt bao gồm: đo thị lực, đo khúc xạ, đo nhãn áp, soi sinh hiển vi, soi đáy mắt.

III. KẾT QUẢ

Nhóm bệnh nhân gồm 7 trẻ nữ và 18 trẻ nam đều là các trẻ sinh đủ tháng, trung bình trọng lượng cơ thể khi sinh là $3476 \pm 435,45$ gam (từ 2800 đến 4950), chiều cao trung bình là $52,29 \pm 1,73$ cm (từ 49 đến 57).

Tuổi trung bình của các bệnh nhân tại thời điểm điều trị là $9,22 \pm 3,9$ tuổi (từ 3 đến 17). Cân nặng trung bình của bệnh nhân là $57,42 \pm 15,56$ kg (từ 12,9 - 65kg). Các nhóm bệnh chính của bệnh nhân là: u não - 12% (3 bệnh nhân), u xương khớp - 28% (7 bệnh nhân), u cơ vân - 32% (8 bệnh nhân), các khối u cục bộ khác - 28% (7 bệnh nhân). Điều trị bằng bevacizumab được dùng như một phần của phương pháp đa trị liệu

ở hầu hết bệnh nhân (22 trẻ, 88%), và dưới dạng đơn trị liệu ở 3 bệnh nhân (12%). Bevacizumab được sử dụng trong phác đồ CCE, MMSU-99, SIOPEL-5 (HCC-1), VIR, IDox, ICE. Các loại thuốc chính mà bevacizumab được kết hợp là: etoposide, cyclophosphamide, carboplatin, vincristine, epirubicin, cisplatin, doxorubicin, ondansetron, irinotecan, temozolomide, mesna, methotrexate, topotecan và zolofedronic acid.

1. Quan sát tình trạng toàn thân

Thân nhiệt trung bình của bệnh nhân trước khi sử dụng bevacizumab là $36,58 \pm 0,15$ °C (từ 36,2 đến 36,8), nhịp tim $93,88 \pm 17,46$ lần/phút (từ 73 đến 138). Trong quá trình điều trị, nhịp thở trung bình là $21,48 \pm 2,96$ lần / phút (từ 17 đến 28), không phát hiện tăng huyết áp trong nhóm bệnh nhân.

Sau khi điều trị bằng bevacizumab, quan sát thấy 7 bệnh nhân (28%) có độc tính huyết học (hematological toxicity) từ độ 2 đến độ 4. Về độc tính ở cơ quan tiêu hoá: 4 bệnh nhân (16%) có nôn mửa và tiêu chảy (nhiễm độc đường tiêu hóa). Giảm bạch cầu do sốt được quan sát thấy ở 5 bệnh nhân (20%). Hội chứng xuất huyết được quan sát thấy trong 8% trường hợp (ở 2 bệnh nhân), nhiễm độc gan trong 8% trường hợp, nhiễm độc thận trong 4% trường hợp, giảm tiểu cầu trong 4% trường hợp. Như vậy, việc sử dụng bevacizumab toàn thân đi kèm với một phản ứng khá rõ rệt của toàn bộ cơ thể.

2. Khám cơ quan thị giác

Tình trạng cơ quan thị giác của các bệnh nhân được nghiên cứu trước khi sử dụng bevacizumab:

- Tất cả các nhãn cầu của bệnh nhân đều còn nguyên vẹn, bán phần trước và phần phụ của mắt không có thay đổi bệnh lý. Một trẻ bị rung giật nhãn cầu ngang biên độ nhỏ sang hai bên.

- Khi khám thị lực của các bệnh nhân, không phải tất cả trẻ đều có thể xác định chính xác

thị lực, tuy nhiên, không có bệnh nhân bị mù hoàn toàn trong nhóm quan sát. Bốn bệnh nhân (16%) có sự chuyển động chính xác của nhãn cầu theo hướng đồ vật. Một bệnh nhân có thị lực là hướng ánh sáng chính xác. Thị lực của nhóm bệnh nhân dao động từ mức hướng ánh sáng chính xác đến 1,0 (thị lực 0 với LogMar hay 20/20 với Snellen) và được xác định trung bình là $0,71 \pm 0,20$.

- Đa số trẻ em (60%) bị viễn thị mức độ nhẹ (lên đến 1,5 diop), 24% trường hợp cận thị yếu (lên đến 3,0 diop) và 16% trẻ em chính thị.

- Lác đồng thời, luân phiên, phân kỳ, không điều tiết, được quan sát thấy trong 12% trường hợp. Xác định góc lác theo Hirshberg lớn nhất là 5° .

- Soi đáy mắt cho thấy động mạch bị hẹp vừa phải ở 3 bệnh nhân (12%). Một bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là «sarcoma cơ vân phổi ở nền sọ và lan rộng đến nửa bên phải của hố sọ giữa» bị teo một phần dây thần kinh thị giác. Một bệnh nhân có khối u phổi (ETMR) của bán cầu não phải xâm lấn vào não thất bên phải, có các đường viền đĩa thị bị mờ và có nhiều tĩnh mạch võng mạc trung tâm.

- Nhãn áp trung bình là $13,8 \pm 0,9\text{mmHg}$.

Sau khi điều trị bằng bevacizumab:

- Tất cả các bệnh nhân mắt đều yên. Một bệnh nhân bị bệnh sụp mi nhẹ và tự khỏi sau 2 giờ. Một bệnh nhân khác bị rung giật nhãn cầu sang hai bên. Ngoài ra, có một bệnh nhân bị phù kết mạc và phát triển thành viêm kết mạc do vi khuẩn. Giác mạc và bán phần trước của các mắt đều yên. Có một bệnh nhân đồng tử bên phải có đường kính 5 mm và đồng tử bên trái là 3mm, nhưng đồng tử không đều biến mất trong vòng 24 giờ mà không cần điều trị. Môi trường quang học của các nhãn cầu đều trong suốt.

- Thị lực sau khi điều trị dao động từ mức hướng ánh sáng chính xác đến 1,0 và trung bình

được xác định là $0,68 \pm 0,20$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với dữ liệu thị lực trước điều trị ($p > 0,3$).

- Soi đáy mắt cho thấy động mạch bị hẹp vừa phải ở 4 bệnh nhân (16%).

- Nhãn áp thay đổi không đáng kể và trung bình là $13,6 \pm 0,8\text{mmHg}$, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhãn áp trước khi điều trị ($p > 0,5$).

Tóm lại, những thay đổi về cơ quan thị giác khi sử dụng bevacizumab toàn thân là rất ít và không nghiêm trọng: 4% trường hợp có hiện tượng đồng tử không đều nhưng đã khỏi trong ngày, 4% trường hợp phát hiện kết mạc phù nề phát triển thành viêm kết mạc nhiễm khuẩn vào ngày thứ 2 sau khi bắt đầu điều trị tiêm thuốc toàn thân, có thêm 4% số bệnh nhân bị hẹp động mạch võng mạc mức độ trung bình. Thị lực và nhãn áp không thay đổi so với trước khi điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Gần đây, các chất ức chế tăng sinh tân mạch (anti-VEGF) đã được sử dụng thành công để ngăn chặn tân mạch bệnh lý. Mặc dù đã có một số lượng lớn các nghiên cứu về vấn đề này, nhưng hầu hết đều nghiên cứu về hiệu quả của thuốc ở bệnh nhân người lớn và rất ít công trình đã được công bố về việc sử dụng thuốc kháng VEGF ở trẻ em. Vẫn còn những câu hỏi chưa được giải đáp về sự lựa chọn liều lượng thuốc, những tác dụng phụ bên trong cơ thể cũng như ở mắt, các biến chứng sớm và lâu dài của phương pháp điều trị này.^{5,7,8,15-17}

Bevacizumab được sử dụng trong các lĩnh vực y tế khác nhau. Đây là một kháng thể tái tổ hợp nhân bản không chỉ liên kết mà còn vô hiệu hóa các tác động sinh hóa của yếu tố tăng trưởng nội mô, dẫn đến gián đoạn cung cấp máu cho khối u và làm chết các tế bào của nó. Sự ra đời của bevacizumab dẫn đến việc ngăn chặn sự tiến triển di căn của bệnh và giảm tính

thấm vi mạch trong các khối u khác nhau ở người. Bevacizumab thể hiện khả năng trong việc giảm phù nề niêm mạc quanh khối u, giảm nhu cầu sử dụng corticosteroid.^{13,14}

Điều trị khối u bằng bevacizumab bao gồm sử dụng thuốc với liều 5 - 15 mg/kg mỗi 2 - 3 tuần. Liều lượng lớn, được sử dụng như một liều duy nhất và trong một đợt điều trị, gây ra nhiều phản ứng kèm theo. Rất khó đánh giá các biến chứng mà thuốc chống tăng sinh tân mạch gây ra trong các bệnh lý ung bướu nặng, do kéo theo nhiều thay đổi đồng thời trên cơ thể người bệnh.

Manikhas và cộng sự so sánh tần suất và mức độ nghiêm trọng của các biến chứng khác nhau ở những bệnh nhân được hóa trị có và không có bevacizumab. Các tác giả không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tăng huyết áp động mạch là hay gặp nhất (19%) ở các bệnh nhân trong nghiên cứu này.³ Nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, ngộ độc đường tiêu hóa là hay gặp nhất (16%), không ghi nhận bệnh nhân có tăng huyết áp. Cách đánh giá hiệu quả của bevacizumab khi dùng đường toàn thân cho bệnh nhân phụ thuộc vào loại và giai đoạn của bệnh, mức độ nghiêm trọng của những tổn thương thực thể trong cơ thể, liều lượng và phương pháp sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Các nhà nghiên cứu khuyên dùng bevacizumab để điều trị các khối u rắn ở trẻ em. Họ lưu ý rằng việc bổ sung bevacizumab vào hóa trị gây độc tế bào trước phẫu thuật không làm tăng tỉ lệ biến chứng phẫu thuật.

Theo quan sát của chúng tôi, cơ thể trẻ ở giai đoạn sau điều trị trầm trọng hơn do các phản ứng và biến chứng thực thể nói chung, và mặc dù vậy, tình trạng của mắt thực tế vẫn không có thay đổi bệnh lý. Chúng tôi đã ghi nhận sự đề kháng cao của các mô mắt với liều cao tiêm bevacizumab trong máu (liều cao hơn 1500 lần so với liều dùng nội nhãn). Các mô mắt và các

chức năng của nó không bị ảnh hưởng. Mặc dù có nhiều báo cáo ghi nhận về sự tăng cao nồng độ VEGF của bệnh nhân ung thư, cũng như khả năng thay đổi tính thấm của hàng rào máu – mắt của VEGF, tuy nhiên, cần lưu ý đến khả năng thuốc bevacizumab không thâm nhập nội nhãn do hàng rào máu – mắt.¹⁸⁻²⁰ Trong nhãn khoa, khi sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn ở người lớn, các biến chứng nghiêm trọng do độc tính của thuốc thuốc với mắt cũng chưa được ghi nhận.

Khả năng đề kháng cao của các mô mắt trẻ em với bevacizumab cũng có thể là lý do sử dụng thuốc để ngăn chặn tân mạch bệnh lý trong bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non.

V. KẾT LUẬN

Khi sử dụng toàn thân bevacizumab ở trẻ em có khối u ác tính, với liều cao hơn 1500 lần so với liều tiêm nội nhãn, nghiên cứu đã nhận thấy sức đề kháng của mô mắt lớn hơn các mô khác trong cơ thể và chất ức chế hình thành tân mạch không gây ra các thay đổi bệnh lý ở mắt cũng như không gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến các phản ứng toàn thân. Nghiên cứu này có thể có ý nghĩa khi cân nhắc sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn trong bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non. Cần cân nhắc về liều lượng, cũng như độc tính lâu dài của thuốc với hệ thần kinh trung ương.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô, các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên tại Phòng khám của Trung tâm Khoa học và Thực hành Chăm sóc Y tế Chuyên khoa Trẻ em mang tên V.F. Voyno-Yasenetsky, Sở Y tế thành phố Moscow đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo mọi điều kiện cho chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Xin cảm ơn gia đình, bạn bè đã luôn bên cạnh, ủng hộ động viên tinh thần để chúng tôi có thể hoàn thành đề tài nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Astasheva I.B., Bezenina E.V., Ezhova N.Yu., et al. Nghiên cứu dịch tễ tần suất bệnh võng mạc trẻ đẻ non ở Moscow. Nghiên cứu đa trung tâm. *Kỷ yếu hội thảo khoa học "Nevsky Horizons 2018"*. 2018; 172-173. (tiếng Nga)
2. Benesch M., Windelberg M., Sauseng W., et al. Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumor. *Ann Oncol*. 2018; 19(4): 807-813.
3. Manikhas G.M., Korolenko V.O., Al-Negmi A.A., et al. Các biến chứng của hóa trị liệu ung thư đại trực tràng kết hợp với bevacizumab. *Bản tin của học viện quân Y Liên bang Nga*. 2010; 3(31): 39-41. (tiếng Nga).
4. Mesropyan T.Sh. Liệu pháp đích với bevacizumab (avastin) cho ung thư đại trực tràng di căn. Tổng quan tài liệu. *Tạp chí Đại học Y khoa Ural*. 2017; 3(4): 27-30. (tiếng Nga)
5. Sidorenko E.I. Các loại và tần suất của bệnh lý nhãn khoa ở trẻ sinh non. *Clinical issues of ophthalmology, Stavropol*. 1993; 133-134. (tiếng Nga)
6. Sidorenko E.I., Korsunsky A.A., Prityko A.G., et al. Thuật toán công việc của ngành nhãn nhi để phòng chống mù lòa cho trẻ sinh non. *Tạp chí Nhãn nhi Liên bang Nga*. 2015; 4: 45-52. (tiếng Nga)
7. Sidorenko E.I. Khái niệm mới về cơ chế bệnh sinh của bệnh võng mạc ở trẻ sinh non. *Tạp chí Nhãn nhi Liên bang Nga*. 2020; 3: 5-13. (tiếng Nga)
8. Petrov S.Yu. Hội nghị lý luận - khoa học "thảo luận các vấn đề nhãn khoa". *Ophthalmology*. 2011;8(4):66-67. (tiếng Nga)
9. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133(4): 537-543.
10. Zabelin M.V., Gordeev S.S., Petrov O.L., et al. Vai trò của thuốc chống tạo mạch trong điều trị bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. *Oncological coloproctology*. 2018; 1:11-18. (tiếng Nga)
11. Kovalenko E.I., Osmanova L.I., Kononenko I.B., et al. Hóa trị kết hợp với bevacizumab cho bệnh ung thư vú. Kết quả của một nghiên cứu quan sát trong thực hành lâm sàng. *Malignant tumors*. 2017; 7(2): 54-61. (tiếng Nga)
12. Sekacheva M.I., Polishchuk L.O., Bagmet N.N, et al. Kết quả phẫu thuật điều trị ung thư đại trực tràng di căn sau khi điều trị bằng thuốc có bổ sung bevacizumab. *Modern Oncology*. 2012; 14(2): 38-41. (tiếng Nga)
13. Shcherbenko O.I. Bevacizumab (Avastin) trong điều trị khối u não. Tổng quan tài liệu. *Bản tin của Trung tâm Khoa học Nga về X-quang thuộc Bộ Y tế Nga*. 2012; 12(3): 14. (tiếng Nga)
14. Shcherbenko O.I. Dịch tễ học của dị tật não ở trẻ em. Tổng quan tài liệu. *Bản tin của Trung tâm Khoa học Nga về X-quang thuộc Bộ Y tế Nga*. 2012; 1: 10-20. (tiếng Nga)
15. Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Guseva M.R., et al. Rối loạn thần kinh ở trẻ sinh non bị bệnh võng mạc. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(11): 41-46. (tiếng Nga)
16. Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. Thiếu oxy tuần hoàn - cơ sở bệnh sinh của giai đoạn 1 bệnh võng mạc sinh non. *Hội nghị khoa học và thực tiễn liên vùng với sự tham gia quốc tế của các bác sĩ nhãn khoa Khu vực phía Nam Liên bang Nga, các nước Caspi và các nước Biển Đen "Công nghệ đổi mới trong thực hành nhãn khoa khu vực"*. 2017; 49-53. (tiếng Nga)
17. Sidorenko E.I. The term ophthalmopathy

of prematurity more fully reflects the problems in the eye than retinopathy of prematurity. *Internacional Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2021; 7(6): 160-164.

18. Geindreau M, Ghiringhelli F, Bruchard M. Vascular Endothelial Growth Factor, a Key Modulator of the Anti-Tumor Immune Response. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9): 4871.

19. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, et al.

VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(10): 2408-2413.

20. Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. Vascular endothelial growth factor-A. *Curr Eye Res*. 2000; 21(2): 637-645.

Summary

RESISTANCE OF CHILDREN'S EYE AND BODY TISSUES TO BEVACIZUMAB

The aim of the study is to assess the effect of high doses of systemic bevacizumab (a dose 1500 times higher than the intraocular dose) to determine the possibility of intraocular injection of bevacizumab in children in the treatment of retinopathy of prematurity. After the patient was treated with bevacizumab, the patient's toxicity level was determined according to the recommendations of the CTC - NCIC. Additionally, all patients underwent clinical examination by neonatologists and ophthalmologists. Ocular tissue and systemic changes following the use of bevacizumab were minimal. Visual acuity and intraocular pressure did not change compared to before treatment ($p > 0.3$). The resistance of the eye tissue is greater than that of other tissues in the body and neovascularization inhibitors did not induce ocular pathological changes. This study provide evidence of the use of intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity.

Keywords: Bevacizumab, retinopathy (ophthalmopathy) of premature, cancer, solid tumors, the resistance of organ of vision to bevacizumab.