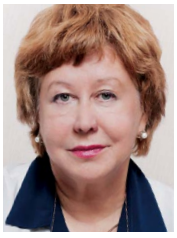
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-136-142

поступила 15.10.19
was received 15.10.19

Особенности клинического течения активной ретинопатии недоношенных и результаты анти-VEGF терапии



Л.А. Катаргина Е.Н. Демченко Л.В. Коголева

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(1):136–142**

Клиническое течение активной ретинопатии после анти-VEGF терапии, возможность и сроки развития рецидивов заболевания, анатомические и функциональные исходы широко обсуждаются в печати, окончательно не изучены и актуальны. **Цель исследования:** изучить клинические особенности течения активной ретинопатии недоношенных после анти-VEGF терапии и клинико-функциональные исходы. **Пациенты и методы.** Дети с активной ретинопатией недоношенных, обратившиеся в кабинет недоношенного ребенка после проведения анти-VEGF терапии, обследованы при помощи непрямой бинокулярной офтальмоскопии и на цифровой ретинальной камере. Дети находились под наблюдением от 1,5 до 6 лет (в среднем 2,94 ± 1,47 года). Всем детям выполнено рутинное обследование, 4 детям старше 3 лет проведена оптическая когерентная томография. **Результаты.** Во всех случаях после анти-VEGF терапии отмечено уменьшение сосудистой активности и продолженная васкуляризация сетчатки. Рецидивы заболевания, потребовавшие проведения дополнительного лечения, выявлены на 11 (42,3 %) глазах в сроки 6–22 недели (13,33 ± 5,57) после введения анти-VEGF препарата. Лазеркоагуляция сетчатки выполнена у 4 детей (7 глаз) и повторное введение анти-VEGF препарата у 2 детей (4 глаза), что привело к регрессу заболевания. В отдаленном периоде у всех 13 (100 %) детей отмечены благополучные исходы. **Заключение.** При плюс-болезни 1-й зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношенных анти-VEGF терапия эффективна. К ее достоинствам относятся возможность лечения ретинопатии при ее локализации в задней части 1-й зоны, отсутствие «блокады» периферической сетчатки с возможностью продолжения роста сосудов на периферию, меньшая частота и степень миопии. К недостаткам следует отнести возможность развития рецидивов заболевания, что требует длительного регулярного мониторинга.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов, рецидив ретинопатии, задняя агрессивная ретинопатия, плюс-болезнь

Для цитирования: Катаргина Л.А., Демченко Е.Н., Коголева Л.В. Особенности клинического течения активной ретинопатии недоношенных и результаты анти-VEGF терапии. *Офтальмология.* 2021;18(1):136–142. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-136-142

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Clinical Course and Results of Anti-VEGF Therapy of Retinopathy of Prematurity

L.A. Katargina, E.N. Demchenko, L.V. Kogoleva
Helmgoltz National Medical Research Centre of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(1):136–142**

The clinical course of active retinopathy after anti-VEGF therapy, the possibility and timing of recurrence of the disease, anatomical and functional outcomes of treatment are widely discussed in the press, not fully studied and relevant. **Purpose:** to study the clinical course of active retinopathy of prematurity after anti-VEGF therapy and clinical and functional outcomes. **Patients and Methods.** Children with active retinopathy of prematurity, who turned to the Helmgoltz National Medical Research Centre of Eye Diseases after anti-VEGF therapy, examined by indirect binocular ophthalmoscopy and digital retinal camera (RetcamShuttle). Children were monitored from 1.5 to 6 years (average 2.94 ± 1.47). All children underwent routine examination, 4 children older than 3 years underwent optical coherence tomography. **Results**. In all cases, after anti-VEGF therapy, there was a decrease in vascular activity and continued vascularization of the retina. Recurrence of the disease requiring additional treatment, were detected in 11 (42.3 %) eyes within 6–22 weeks (in average 13.33 ± 5.57) after intravitreal anti-VEGF therapy. Laser coagulation of the retina was carried out in 4 children (7 eyes) and repeated administration of anti-VEGF drug — 2 children (4 eyes), which led to regression of the disease. In the long-term period, all 13 (100 %) children had successful outcomes. **Conclusion**. Anti-VEGF therapy is effective in plus-zone 1 disease and posterior aggressive retinopathy of prematurity. Its advantages include the ability to treat retinopathy in zone 1 posterior, the absence of "blockade" of the peripheral retina with the possibility of continued growth of blood vessels to the periphery, lower frequency and severity of myopia. The disadvantages include the possibility of recurrence of the disease, which requires long-term regular monitoring.

Keywords: retinopathy of prematurity, inhibitors of vascular endothelial growth factor, recurrence of retinopathy, aggressive posterior retinopathy of prematurity, plus disease

For citation: Katargina L.A., Demchenko E.N., Kogoleva L.V. Clinical Course and Results of Anti-VEGF Therapy of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(1):136–142. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-136-142

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

There is no conflict of interests

Успехи современной неонатологии привели к увеличению числа детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и ранним гестационным возрастом (ГВ) при рождении и, соответственно, росту частоты тяжелых прогрессирующих форм ретинопатии недоношенных (РН) с локализацией в центральных зонах глазного дна, часто резистентных в отношении лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки. В последние годы при таких формах многими исследователями применяется патогенетически обоснованная анти-VEGF терапия как в единичных случаях, так и в рамках многоцентровых исследований [1, 2]. Влияние этой терапии на течение РН, возможность и сроки рецидивирования заболевания, а также отдаленные результаты лечения широко обсуждаются в современной зарубежной литературе, однако до конца не изучены. Единичные работы о применении отечественными офтальмологами анти-VEGF препаратов при активной РН освещают лишь отдельные аспекты этой проблемы [3, 4].

Цель исследования: изучить клинические особенности течения ретинопатии недоношенных после анти-VEGF терапии и анатомо-функциональные исходы заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 13 детей с активной РН, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ в 2012–2017 гг. после интравитреального введения анти-VEGF препаратов в различных медицинских учреждениях г. Москвы. Во всех случаях проводилось введение анти-VEGF препарата без дополнительной лазеркоагуляции сетчатки.

ГВ при рождении составил 23–28 нед. (25,84 ± 1,57 недели), масса тела при рождении — 600–1350 г (918,13 ± 279,54 г). Сведения об исходной форме и стадии РН, возрасте проведения анти-VEGF терапии получены из медицинской документации, находившейся у родителей пациентов.

Гестационный возраст на момент рождения, постконцептуальный возраст (ПКВ) на момент введения анти-VEGF препарата и клиническая характеристика проявлений РН на момент интравитреальной инъекции представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, в большинстве случаев (11 детей, 84,6 %) тяжелые формы РН развились у детей, рожденных на сроке 24–27 недель. У 2 детей, рожденных в 28 недель ГВ, ЗАРН и плюс-болезнь 1-й зоны развились на фоне выраженной соматической отягощенности.

Клинические проявления активной РН были следующими: ЗАРН с локализацией процесса в 1-й зоне глазного дна выявлена у 7 детей (14 глаз), плюс-болезнь с локализацией процесса в 1–2-й зонах — у 6 детей (12 глаз). При ЗАРН в большинстве случаев (12 глаз) лечение было проведено на 1-й стадии заболевания: при появлении четкой границы между аваскулярной сетчаткой и васкуляризованной зоной в виде сосудистых аркад и шунтов,

Таблица 1. Клиническая характеристика активной РН на момент введения анти-VEGF препарата

Table 1. Disease classification, clinical parameter and treatment detailes of the enrolled infants

Дети / Children	Глаз / Eye	Гестационный возраст на момент рождения (нед.) / Gestational age at birth (weeks)	Зона развития РН / Premature Retinopathy Development Zone	Форма / The form	Стадия / Stage	ПКВ*** введения анти-VEGF препарата / Post conceptual age anti-VEGF	Вводимый препарат / Drug
1.	OD	28	1 задняя* posterior	ЗАРН / posterior aggressive RP	3	33	Бевацизумаб / Bevacizumab
	OS		1 задняя		1		
2.	OD	24	1 задняя	ЗАРН	1	34	Афлиберцепт / Aflibercept
	OS		1 задняя		3		
3.	OD	27	1 задняя	ЗАРН	1	36	Афлиберцепт/ Aflibercept
	OS		1 задняя		1		
4.	OD	28	1	Плюс-болезнь / Plus disease	3 послепороговая / 3 after the threshold	36	Бевацизумаб/ Bevacizumab
	OS		1		3 после пороговая		
5.	OD	27	1	ЗАРН	1	35	Бевацизумаб/ Bevacizumab
	OS		1		1		
6.	OD	25	1 задняя	ЗАРН	1	34	Бевацизумаб/ Bevacizumab
	OS		1 задняя		1		
7.	OD	26	2 задняя**	Плюс-болезнь	3	36	Бевацизумаб/ Bevacizumab
	OS		2 задняя		3		
8.	OD	23	1	Плюс-болезнь	2	35	Афлиберцепт / Aflibercept
	OS		1		2		
9.	OD	27	1 задняя	ЗАРН	1	34	Афлиберцепт / Aflibercept
	OS		1 задняя		1		
10.	OD	27	1 задняя	ЗАРН	1	35	Бевацизумаб/ Bevacizumab
	OS		1 задняя		1		
11.	OD	25	2 задняя	Плюс-болезнь	3	39	Афлиберцепт/ Aflibercept
	OS		2 задняя		2		
12.	OD	24	1	Плюс-болезнь	2	36	Афлиберцепт/ Aflibercept
	OS		1		1		
13.	OD	26	1	Плюс-болезнь	3	34	Афлиберцепт/ Aflibercept
	OS		1		3		

Примечание: * — круг вокруг ДЗН и радиусом, равным расстоянию диск — фовеола; ** часть второй зоны, ограниченная окружностью, проведенной из центра ДЗН и равной трем расстояниям диск — фовеола; *** — постконцептуальный возраст.
Note: * — a circle around the optic disc and a radius equal to the distance of the disk — foveola; ** part of the second zone bounded by a circle drawn from the center of the optic disc and equal to three distances of the disk — foveola; *** — post-conceptual age.

кровоизлияний. В 2 случаях была выявлена начальная экстраретинальная пролиферация. У 6 детей (12 глаз) процесс был локализован в задней части 1-й зоны (сосуды не переросли через центр макулы). У 6 детей (12 глаз) с плюс-болезнью стадии РН распределились следующим образом: 1-я стадия заболевания отмечена на 1 глазу, 2-я стадия — на 4 глазах, 3-я стадия — на 5 глазах и послепороговая 3-я стадия с круговым ростом экстраретинальной ткани — на 2 глазах. ПКВ, при котором вводили анти-VEGF препарат, варьировал от 31 до 39 нед. (35,2 ± 1,52 нед.).

Обследование детей в возрасте до 6 месяцев включало в условиях мидриаза непрямую бинокулярную офтальмоскопию (налобный бинокулярный офтальмоскоп, OmegaHeine 200, Германия) и/или осмотр на ретинальной педиатрической камере RetcamShuttle (Retcam, США) в условиях мидриаза, полученного при помощи однократной инстилляции 0,1 % сульфата атропина. Детям 6 месяцев и старше проводили полное офтальмологическое обследование, в том числе оценку остроты зрения методом ориентировочного взора, при возможности — определение остроты зрения по таблицам Орловой, скиаскопию или рефрактометрию (авторефрактометр Retinomax K-plus 3, Righton), непрямую бинокулярную офтальмоскопию в условиях мидриаза. 4 детям в возрасте старше 3 лет была выполнена оптическая когерентная томография (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg System).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети, включенные в данное исследование, были осмотрены спустя 3–10 дней после интравитреальной

инъекции анти-VEGF препарата и далее находились под наблюдением в течение 1,5–6 лет (2,94 ± 1,47 года) с различными интервалами в зависимости от возраста и клинического течения РН. На повторном осмотре у пациентов через 7 дней во всех случаях (13 детей, 26 глаз) выявлена положительная динамика — уменьшение сосудистой активности, а на глазах с 3 стадией РН — уменьшение высоты и плотности экстраретинальной ткани (рис. 1A, B).

В ходе дальнейшего наблюдения отмечена постепенная полная резорбция экстраретинальной пролиферации и постепенное увеличение площади васкуляризованной сетчатки (рис. 1C).

Стабилизация состояния и стойкий регресс РН наблюдались у 8 детей на 15 глазах (у одного ребенка только на 1 глазу). На 12 из 15 глаз с безрецидивным течением полная васкуляризация на периферии сетчатки отмечена на сроке 54–64 недели ПКВ (59,4 ± 3,78 нед.). На 3 глазах у 2 детей до конца наблюдения (19 месяцев жизни) мы отмечали остаточные аваскулярные зоны сетчатки на височной периферии сетчатки, на одной из которых на границе с аваскулярной зоной визуализировались анастомозы между верхними и нижними височными аркадами.

Рецидив заболевания отмечен у 6 детей на 11 глазах (42,3 %) (табл. 2). Клиническая картина реактивации РН во всех случаях характеризовалась возвращением сосудистой активности с последующим ростом экстраретинальной пролиферации (спустя 2–6 недель после появления признаков сосудистой активности, в среднем 3,83 ± 1,47 нед.).

Сроки появления экстраретинальной пролиферации при реактивации РН после введения анти-VEGF препарата составили от 6 до 22 недель (13,33 ± 5,57 нед.). Экстраретинальная ткань на 8 глазах (4 ребенка) располагалась во 2-й зоне и на 3 глазах (2 ребенка) — в 3-й зоне. Закономерно, что интервал от введения анти-VEGF препарата до рецидива РН был более длительным при росте экстраретинальной пролиферации в 3 зоне (16 и 22 нед.), чем при ее локализации во 2 зоне (6–16 недель, 10,5 ± 3,7 нед.).

ПКВ детей на момент рецидивирования РН с развитием 3-й стадии составил 39–61 неделю (46,67 ± 7,61 нед.). На нашем материале прослеживалась связь сроков рецидива РН и ПКВ ребенка на момент введения ингибитора ангиогенеза: чем в меньшем возрасте была проведена инъекция, тем раньше наблюдалась реактивация заболевания.

Появление экстраретинальной пролиферации служило показанием для проведения дополнительного лечения.

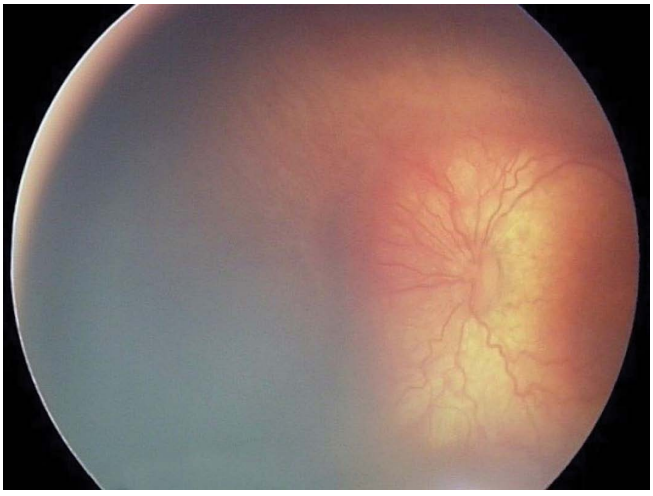


Рис. 1A. Активная ретинопатия недоношенных, 3-я стадия плюс-болезнь I зона. 3 дня после анти-VEGF терапии. Высокая сосудистая активность в области заднего полюса, экстраретинальная пролиферация

Fig. 1A. Retinopathy of prematurity stage 3+ zone I. 3 days after anti-VEGF therapy. High vascular activity in the posterior pole, extraretinal proliferation

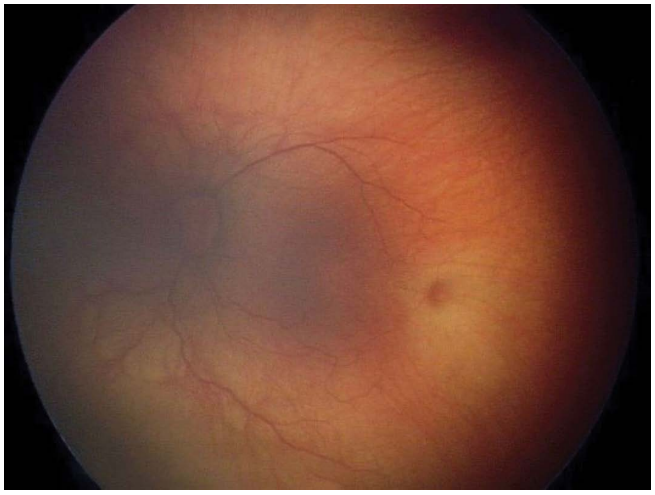


Рис. 1B. 10 дней после анти-VEGF терапии. Уменьшение сосудистой активности и резорбция экстраретинальной пролиферации

Fig. 1B. 10 days after anti-VEGF therapy. Decreased vascular activity and resorption of extraretinal proliferation

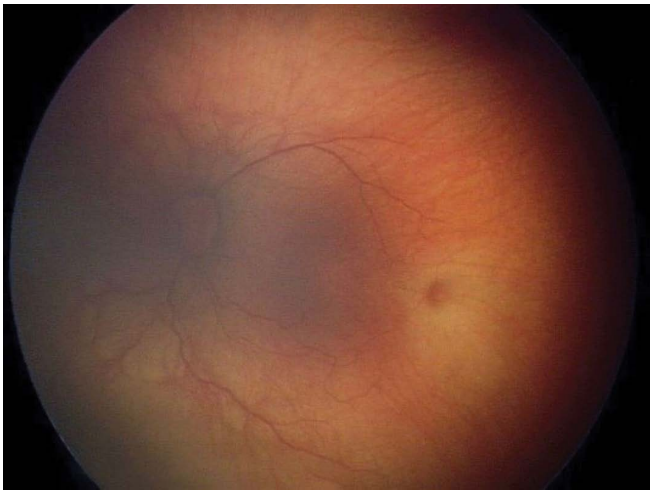


Рис. 1C. 2 мес. 3 нед. после анти-VEGF терапии. Продолженный рост сосудов на периферию сетчатки

Fig. 1C. 2 months 3 weeks after anti-VEGF therapy. Continued vessel growth into the peripheral retina

Таблица 2. Сроки развития и локализация рецидивов активной РН после введения анти-VEGF препарата

Table 2. Time and zone of recurrence retinopathy of prematurity

Дети/ Children	Зона локализации РН на момент введения антиVEGF препарата / PR localization at the anti-VEGF drug administration	ПКВ введения антиVEGF препарата / Post conceptual age anti VEGF	ПКВ появления экстраретинальной пролиферации при рецидиве РН / Post conceptual age extraretinal proliferation with recurrence of PR	Временной интервал после введения до рецидива РН (нед/) / The time interval after administration to relapse of the PR (weeks)	Зона рецидива РН / PR recurrence Zone
1.	1 задняя / posterior	33	39	6	2
2.	1 задняя	35	53	16	3
3.	1 задняя	34	47	13	2
4.	1	34	48	14	2
5.	2 задняя	39	61	22	3
6.	1 задняя	35	44	9	2

Лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки была проведена у 4 детей (7 глаз) и повторное введение анти-VEGF препарата (по желанию родителей) — у 2 детей (4 глаза). Независимо от вида лечения рецидива РН, у всех детей отмечен регресс экстраретинальной пролиферации без тракционной деформации заднего полюса глаза. Выраженная извитость магистральных сосудов сохранилась у 2 детей (4 глаза) после лечения репролиферации за счет повторной инъекции анти-VEGF препарата.

У одного из 2 детей, получивших повторную инъекцию анти-VEGF препарата, полная васкуляризация сетчатки отмечена в 68 недель ПКВ. У второго ребенка на 2 глазах в течение всего периода наблюдения (до 21 месяца жизни) сохранялась аваскулярная зона на височной периферии, на границе с которой до 19 месяцев жизни визуализировался демаркационный вал. Во всех случаях (4 ребенка, 7 глаз) после проведения лазеркоагуляции сетчатки удалось добиться стойкого регресса заболевания.

Таким образом, у всех пациентов (13 детей, 26 глаз) после введения анти-VEGF препарата как с безрецидивным течением РН (8 детей, 15 глаз), так и в результате лечения на фоне реактивации заболевания (6 детей, 11 глаз) отмечены благоприятные анатомические исходы. Остаточная аваскулярная зона на височной периферии глазного дна отмечена на 5 из 19 глаз детей (26,3 %), получавших только анти-VEGF терапию.

При дальнейшем наблюдении у всех детей в возрасте 1 год 6 мес. — 2 года 9 мес. отмечено хорошее предметное зрение. В возрасте 4 года 7 мес. — 6 лет 3 мес. корригированная острота зрения составила 0,2–0,8. Аномалии рефракции отмечены в 84,6 % случаев (11 детей, 22 глаза). В большинстве случаев выявлена миопия с астигматизмом (16 глаз у 8 детей, 61,5 %), из них у 6 детей (12 глаз) средней и у 2 (4 глаза) — высокой степени. У 3 детей (6 глаз) определен миопический и у 2 детей (4 глаза) — гиперметропический астигматизм. Сферический эквивалент составил от +1,0 до -7,0D (-2,02 ± 2,67D). Сопутствующая патология глаз в виде частичной нисходящей атрофии зрительного нерва и сходящегося паралитического косоглазия отмечена у 2 детей.

По данным ОКТ у 3 из 4 детей отмечено нарушение формирования фовеолярной депрессии. Из них у 2 детей (4 глаза) выявлена сглаженность фовеолярной депрессии и у 1 ребенка (2 глаза) — ее отсутствие. Сохраняющееся эмбриональное строение макулы согласуется с ранним сроком рождения и нарушением дифференцировки макулы. У 1 ребенка (2 глаза) отмечена сформированная фовеолярная депрессия и сохраненная структура нейроэпителия в макулярной зоне. Следует отметить, что на нашем материале не выявлено тракционных изменений в центральной зоне сетчатки после введения анти-VEGF препарата, несмотря на тяжесть заболевания и его исходную локализацию в центральных зонах глазного дна, что предполагает хороший функциональный прогноз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о выборе метода лечения тяжелых центральных форм РН в настоящее время остается открытым. Эффективность лазеркоагуляции сетчатки при плюс-болезни 1-й зоны и ЗАРН не превышает 55–77 % [5–7], а при локализации заболевания в задней части 1-й зоны — существенно ниже и составляет 21 % [8]. В случае успешного проведения лазеркоагуляции у пациентов отмечаются обширные рубцовые изменения сетчатки с выраженным сужением поля зрения [9], миопия высокой степени [10, 11], а также нарушения развития переднего отдела глаза [11–13]. После анти-VEGF терапии при 1-м типе РН и ЗАРН частота благоприятных исходов оценивается по частоте рецидивов заболевания и составляет 76–100 %, при этом неблагоприятные анатомические исходы являются единичными [7, 14, 15].

Безрецидивное течение после инъекции препарата может приводить к продолженной васкуляризации сетчатки, длящейся, как правило, до 65 недель ПКВ [16]. Однако в случае регресса РН после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, как и после проведения лазеркоагуляции сетчатки, существует риск реактивации заболевания. Частота рецидивов после интравитреального введения анти-VEGF препарата, по данным литературы, существенно колеблется от 0 до 30 % [1, 15] и сопоставима с частотой рецидивов после проведения лазеркоагуляции сетчатки — 1,4–26,0 % [2, 17]. Более частую реактивацию отмечают при исходной локализации РН в 1 зоне и особенно при ЗАРН — до 75 % [14–16].

Клиническим предвестником развития рецидива РН является медленное уменьшение сосудистой активности после введения анти-VEGF препарата [18], медленная васкуляризация глазного дна или остановка роста сосудов [16, 18]. По нашим данным, рецидивы заболевания отмечены в 46,2 % случаев, и большинство пациентов, у которых они развились, имели в анамнезе ЗАРН (83,3 %) и исходную локализацию процесса в 1-й зоне.

Реактивация РН в сроки больше месяца после лечения отмечается практически всеми исследователями и считается поздней (late recurrence). Поздняя реактивация РН после введения бевацизумаба отмечена в 45,7–64,9 недели ПКВ (в среднем 51,2 нед.) и у 90,0 % детей — в сроки 45–55 недель ПКВ [16] (в среднем в 44–49,3 нед.) [14, 19]. Самый поздний рецидив заболевания по данным литературы отмечен в 69 недель ПКВ [19]. Полученные нами данные о сроках развития рецидивов РН согласуются с данными зарубежных исследователей: репролиферация выявлена нами в 39, 44, 47, 48, 53 и 61 неделю ПКВ соответственно, спустя 6, 9, 13, 14, 16 и 22 недели после инъекции. Из-за возможности реактивации РН в отдаленные сроки рекомендуется проводить длительное регулярное наблюдение за пациентами после анти-VEGF терапии до полной васкуляризации сетчатки [19], или до 70 недель [16, 19], или даже до 80 недель ПКВ [20, 21]. Мы придерживаемся следующей схемы наблюдения за детьми после введения анти-VEGF препарата, поддерживаемой рядом авторов: при продолжающейся васкуляризации сетчатки до 50 недель постконцептуального возраста — еженедельно, с 50 до 60 недель — 1 раз в две недели, после 60 недель — 1 раз в три недели [22]. При остановке роста сосудов и появлении сосудистой активности необходимы еженедельные осмотры.

При тяжелых центральных формах активной РН после проведения анти-VEGF терапии многие исследователи отмечают менее частое развитие миопии высокой и средней степени, чем после проведения лазеркоагуляции [1, 7, 23], что подтвердилось нашими исследованиями. Так, средний сферический эквивалент у наших пациентов в возрасте 1,5–6 лет составил -2,02 ± 2,67D, несмотря на исходную локализацию патологического процесса в центральных зонах глазного дна.

Выявленные нами нарушения дифференцировки макулы в виде сглаженности или отсутствия фовеолярной депрессии, а также увеличение толщины сетчатки в этой зоне у 3 из 4 обследованных с помощью ОКТ пациентов могут быть обусловлены выраженной незрелостью детей на момент рождения, а также тяжестью перенесенной РН [24, 25].

Ограничение исследования

Наше исследование не было скрининговым. Группа детей, получавших анти-VEGF терапию в связи с тяжелыми формами РН с локализацией в центральных отделах глазного дна, была небольшой, что могло повлиять на частоту реактивации РН, количество благополучных исходов и частоту выявления остаточных аваскулярных зон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненным достоинством анти-VEGF терапии при использовании ее по показаниям являются высокая эффективность при плюс-болезни 1-й зоны и ЗАРН, возможность эффективного лечения 1-го типа РН при локализации заболевания в задней части 1-й зоны, отсутствие «блокады» периферической сетчатки с возможностью продолжения роста сосудов на периферию, меньшая частота и выраженность миопии, а также относительная быстрота процедуры, возможность лечения пациентов с трудностью визуализации глазного дна (ригидный зрачок, нарушенная прозрачность глазных сред) и соматически отягощенных пациентов, которым противопоказан длительный наркоз, применяемый для проведения лазеркоагуляции сетчатки. Полагаем, что ингибиторы ангиогенеза в качестве терапии первой линии должны применяться только у пациентов с центральными формами РН. Целесообразность применения ингибиторов ангиогенеза при «классической» РН периферии глазного дна вызывает большие сомнения в связи с возможностью развития рецидивов заболевания в отдаленном периоде и необходимостью длительного технически сложного последующего регулярного частого наблюдения. В настоящее время еще многие вопросы проведения анти-VEGF терапии нуждаются в решении. Необходимо дальнейшее изучение отдаленных результатов лечения и системного статуса недоношенных детей после анти-VGEF терапии. Применение анти-VEGF препаратов возможно только после получения подробного информированного согласия родителей и при условии последующего долгосрочного наблюдения за детьми с целью выявления возможных побочных эффектов препарата.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Катаргина Л.А. — научное редактирование;
Коголева Л.В. — научное редактирование, сбор и анализ материала;
Демченко Е.Н. — написание текста, сбор и анализ материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Isaac M., Mireskandari K., Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J AAPOS*. 2015;19(2):140–144. DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.01.009
2. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb17;364(7):603–615.
3. Левина Н.С., Сидоренко Е.Е. Исследование внутриглазного давления после интравитреального введения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста при ретинопатии недоношенных. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;4(24):178–180. [Levina N.S., Sidorenko E.E. The study of intraocular pressure after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in retinopathy of premature infants. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2018*;4(24):178–180 (In Russ.)].
4. 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;2:16–20. [Sidorenko E.E., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I., Prityko A.G., Vaganova Z.M. Experience with the use of angiogenesis blocker for posterior aggressive retinopathy of premature infants with exudative retinal detachment. Russian ophthalmology of children = *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2017;2:16–20 (In Russ.)].

5. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности течения и результаты лечения ретинопатии недоношенных первой зоны. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(3):14–19. [Neroyev V.V., Kogoleva L.V., Katargina L.A. Features of the course and treatment results of premature retinopathy first zone. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2013;129(3):14–19 (In Russ.)].
6. Good W.V., Hardy R.J., Dobson V., Palmer E.A., Phelps D.L., Tung B., Redford M. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):663–671. DOI: 10/1001/archophthalmol.2010.72
7. Yoon J.M., Shin D.H., Kim S.J. Outcomes after laser versus combined laser and bevacizumab treatment for type 1 retinopathy of prematurity in zone1. *Retina*. 2017;37(1):88–96. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001125
8. Katoch D., Dogra M.R., Aggarwal K., Sanghi G., Samanta R., Handa S., Dogra M. Posterior zone I retinopathy of prematurity: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(1):87–93. DOI: 10.1016//j.jcjo.2018.03.005
9. Quinn G.E., Dobson V., Hardy R.J., Tunq B., Palmer E.A., Good W.V.; Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Visual field extent at 6 years of age in children who had high-risk prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(2):127–132. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.360
10. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Мамакаева И.Р. Особенности рефрактогенеза у детей с ретинопатией недоношенных в первые годы жизни. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2011;1:12–15. [Katargina L.A., Kogoleva L.V., Mamakayeva I.R. Features of refractogenesis in children with retinopathy premature in the first years of life. Russian Pediatric Ophthalmology = *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2011;1:12–15 (In Russ.)].
11. Quinn G.E., Dobson V., Davitt B.V., Wallace D.K., Hardy R.J., Tung B., Lai D., Good W.V. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. *J AAPOS*. 2013;17(2):124–128. DOI: 10.1016/j.jaapos.2012.10.025
12. Chen Y.H., Chen S.N., Lien R.I., Shih C.P., Chao A.N., Chen K.J., Hwang Y.S., Wanq N.K., Chen Y.P., Lee K.H., Chuanq C.C., Chen T.L., Lai C.C., Wu W.C. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye (Lond)*. 2014;28(9):1080–1086; quiz 1087. DOI: 10.1038/eye.2014.172
13. Hwang C.K., Hubbard G.B., Hutchinson A.K., Lambert S.R. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008–1015. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.017
14. Garsia Gonzales J.M., Snider L., Blair M., Rohr A., Shapiro M., Greenwald M. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopaty of prematurity. *Retina*. 2018 Apr;38(4):764–772. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001581
15. Lorenz B., Stieger K., Jager M., Mais C., Stieger S., Andrassi-Darida M. Retinal vascular development with 0,312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity. A longitudinal fluorescein angiographic study. *Retina*. 2017;37(1):97–111. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001126
16. Mintz-Hittner H.A., Geloneck M.M., Chuang A.Z. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity following intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845–1855. DOI: 10/1016/j.ophtha.2016.04.028
17. Karkhaneh R., Khodabande A., Riazi-Eafahani M., Roohipoor R., Ghassemi F., Imani M., Dastjani Farahani A., Ebrahimi Adib N., Torabi H. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):e417–e420. DOI: 10.1111/aos.13008
18. Lyu J., Zhang Q., Chen C.-L., Xu Y., Ji X.-D., Li J.-K., Huang Q.-J., Zhao P.-Q. Reccurence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: timing and risk factors. *IOVS*. March 2017;58(3):1719–1725.
19. Hu J., Blair M.P., Shapiro M.J., Lichtenstein S.J., Galasso J., Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1000–1006.
20. Hartnet M.E. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv. Ophthalmol*. 2017;62(3):257–276.
21. Hapsari D., Sitorus R.S. Intravitreal Bevacizumab in Retinopathy of Prematurity: Inject or Not? Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2014 Nov-Dec;3(6):368–378. DOI: 10.1097/APO.0000000000000039
22. Nagiel A., Espiritu M.J., Wong R.K., Lee T.C., Lauer A.K., Chiang M.F., Chan R.V. Retinopathy of prematurity residency training. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2644–2645.e1–2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.015
23. Hwang C.K., Hubbard G.B., Hutchinson A.K., Lambert S.R. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008–1015.
24. Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л. Структурно-функциональное состояние макулы при ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии*. 2011;6:85–86. [Kogoleva L.V., Katargina L.A., Rudnitskaya Ya.L. Structural and functional state of the macula with retinopathy of prematurity. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2011;6:85–86 (In Russ.)].
25. Lee Y.S., See L.C., Chang Sh., Wang N.K., Hwang Y.S., Lai C.C., Chen K.J., Wu W.C. Macular Structures, Optical Components, and Visual Acuity in Preschool Children after intravitreal bevacizumab or laser treatment. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:20–30. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.002

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4857-0374

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Коголева Людмила Викторовна
доктор медицинских наук, заведующая детским консультативным поликлиническим отделением
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2768-0443

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Демченко Елена Николаевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6523-5191

ABOUT THE AUTHORS

Helmgoltz National Medical Research Centre of Eye Diseases
Katargina Ludmila A.
MD, Professor, deputy director
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4857-0374

Helmgoltz National Medical Research Centre of Eye Diseases
Kogoleva Ludmila V.
MD, head of the Children's advisory polyclinic department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2768-0443

Helmgoltz National Medical Research Centre of Eye Diseases
Demchenko Elena N.
PhD, researcher of the Department of children's ocular pathology
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6523-5191