



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74>

Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных)

Л.А. Катаргина, Е.Н. Демченко✉

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, 105062, Москва, Россия

Недостаточная эффективность лазеркоагуляции (ЛК) аваскулярных зон сетчатки при плюс-болезни I зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) обосновала поиск новых подходов к лечению, основанных на регуляции ангиогенеза сетчатки, и применение ингибиторов эндотелиального сосудистого роста (антиVEGF-препаратов) при этом заболевании. Первым крупным рандомизированным исследованием антиVEGF-терапии при РН стало исследование BEAT-ROP, доказавшее большую эффективность бевацизумаба по сравнению с ЛК сетчатки при III стадии плюс-болезни I зоны. Проспективное рандомизированное исследование RAINBOW доказало эффективность ранибизумаба при плюс-болезни I, II и III стадии в I зоне и III стадии во II зоне, а также ЗАРН и позволило рекомендовать препарат к применению у детей с РН. Полученная высокая эффективность антиVEGF-терапии при РН согласуется с нашими данными. АнтиVEGF-терапия открывает новые возможности в лечении строго определенных форм РН. Достоинствами антиVEGF-терапии являются: более высокая клиническая эффективность лечения РН I типа с локализацией в заднем полюсе глаза (I и задняя II зона), отсутствие «блокады» периферической сетчатки, меньшая частота развития миопии и ее степень, относительная быстрота процедуры, возможность лечения пациентов с трудностью визуализации глазного дна и соматически ослабленных пациентов, которым противопоказан длительный наркоз, применяемый для проведения ЛК сетчатки. Следует обратить внимание на повышенные риски прогрессирования пролиферации и развития отслойки сетчатки при применении антиVEGF-препаратов в постпороговых стадиях заболевания. Недоношенные дети с регрессом РН после проведения антиVEGF-терапии требуют увеличения длительности регулярного и частого наблюдения до 70 нед постконцептуального возраста в связи с риском развития рецидива и экстраретинальной пролиферации в отдаленные сроки.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Демченко Е.Н. Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 70-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74>

New opportunities in management of patients with retinopathy prematurity (literature review and analysis of own data)

Ludmila A. Katargina, Elena N. Demchenko✉

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
dddemchenko@yandex.ru

Insufficient effectiveness of laser coagulation of the avascular retinal areas in retinopathy of prematurity (ROP) plus-disease in zone I and aggressive posterior retinopathy of prematurity (APROP) requires new treatment approaches, based on the regulation of retinal angiogenesis and anti-VEGF drugs use. The BEAT-RAP study, which was the first major randomized study of anti-VEGF therapy in ROP, revealed

a higher effectiveness of bevacizumab compared to retinal laser coagulation in stage 3 plus-disease of zone I. A prospective randomized trial, RAINBOW, demonstrated the effectiveness of ranibizumab in plus-disease stages 1, 2 and 3 in zone I and stage 3 in zone II and in APROP, so that the drug may be recommended for use in children with ROP. The demonstrated high effect of anti-VEGF therapy in ROP is consistent with our own data. Anti-VEGF therapy opens up new possibilities in the treatment of a particular class of ROP forms. The advantages of anti-VEGF therapy include higher clinical effectiveness of treatment of ROP type I with localization in the posterior pole (I and posterior II zone), absence of "blockage" of the peripheral retina, lower frequency of myopia development and degree, relative fastness of the procedure, the acceptability for patients whose fundus is difficult to visualize, and somatically burdened patients who are contraindicated for prolonged anesthesia used for retinal laser coagulation. When using anti-VEGF drugs in the post-threshold stages of the disease, one should take account of an increased risk of proliferation progression and retinal detachment development. Premature infants with retinopathy regression after anti-VEGF therapy require a longer duration of regular and frequent follow-up (up to 70 weeks of postmenstrual age) due to the risk of relapse and extraretinal proliferation in future.

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

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Katargina L.A., Demchenko E.N. New opportunities in management of patients with retinopathy prematurity (literature review and analysis of own data). Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 70-4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74>

Ретинопатия недоношенных (РН) — вазопротиферативное заболевание глаз недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структур глаза, в частности сетчатки, к моменту преждевременного рождения ребенка. РН является одной из наиболее распространенных предупреждаемых причин слепоты в развитых странах [1, 2]. Ежегодно в мире у 28 300—45 600 новорожденных диагностируются необратимые нарушения зрения вследствие РН. 25-летний опыт применения лазеркоагуляции (ЛК) аваскулярных зон сетчатки продемонстрировал возможности ее влияния на прогрессирование заболевания и предотвращение развития слепоты. При «классическом» течении РН проведенная в пороговой стадии ЛК останавливает прогрессирование заболевания в 98—100 %, а при плюс-болезни I зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) эффективность ЛК ниже и не превышает 55—77 % [3, 4]. В случае ее успешного проведения при тяжелых формах у пациентов отмечаются обширные рубцовые изменения сетчатки с выраженным сужением поля зрения и миопией высокой степени (рис. 1). Эти особенности лечения центральных форм ретинопатии заставляют вести поиск новых подходов к лечению, основанных на регуляции ангиогенеза сетчатки.

Прогрессирование заболевания является следствием неконтролируемой неоваскуляризации сетчатки, которая, в свою очередь, вызывается локальной секрецией VEGF в ишемизированных тканях сетчатки. Обоснованием для проведения антиVEGF-терапии у детей с РН является возможность нормализации уровня VEGF и восстановления физиологического гомеостаза и ретинального ангиогенеза, а также уменьшение патологической вазопротиферации в результате блокады VEGF.

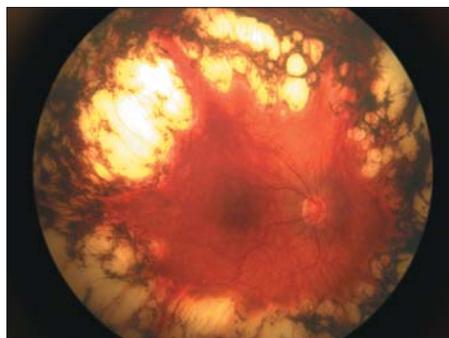


Рис. 1. Регресс ретинопатии I зоны после сливной лазеркоагуляции сетчатки

Fig. 1. Regression of zone I retinopathy after retinal laser coagulation

По сравнению с лазерной терапией данная терапевтическая оп-

ция имеет ряд преимуществ, связанных с относительной простотой и меньшей длительностью процедуры интравитреальной инъекции, и не требует длительной анестезии [2].

В мировой практике антиVEGF-терапия применяется при РН *off-label* более 10 лет, и уже накоплены вопросы, касающиеся таких аспектов применения в детской практике, как оценка эффективности, выбор препарата и дозы, потребность в повторной терапии [5—8]. В то же время интравитреальные инъекции антиVEGF-препаратов сопровождаются риском интраокулярных инфекций [9] и требуется выяснение аспектов безопасности в ходе более длительного и частого наблюдения [10], изменений сетчатки [11], а также потенциальных локальных и системных воздействий на развитие ребенка [8]. В свете нерешенных вопросов имеется острая потребность в систематизированных результатах как клинических исследований, проведенных в контролируемых условиях, так и в реальной клинической практике.

Стандартом терапии РН является ЛК сетчатки, поэтому существенное значение приобретает сравнительная оценка антиVEGF- и лазерной терапии с точки зрения эффективности и безопасности. Несмотря на большое количество публикаций по антиVEGF-терапии РН, хорошо контролируемых исследований насчитывается немного.

Первым крупным рандомизированным исследованием антиVEGF-терапии при РН стало исследование BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity), результаты которого опубликованы в 2011 г. [12]. В исследование были включены 150 детей с III стадией плюс-болезни в I или II зоне, 75 из них в оба глаза интравитреально вводили бевацизумаб, 75 проводили ЛК аваскулярных зон сетчатки. В качестве основного критерия успешности лечения оценивалась частота рецидивов заболевания, потребовавших дополнительной терапии до 54 нед постконцептуального возраста (ПКВ). Показаны преимущества бевацизумаба перед лазерной абляцией сетчатки при РН I зоны. Так, частота рецидивирования заболевания в зоне I в группе бевацизумаба была существенно ниже (6 %), чем в группе с ЛК сетчатки (42 %); при изменениях зоны II значимых отличий не регистрировалось.

Таким образом, в этом исследовании выявлена нетипично высокая частота рецидивов после проведения ЛК сетчатки. Отслойка сетчатки отмечена в единичных случаях как после антиVEGF-терапии, так и в результате

проведения ЛК сетчатки (по 2 глаза), несмотря на наличие III стадии плюс-болезни I зоны у половины пациентов в обеих группах. В то же время тракционная деформация макулы выявлена после антиVEGF-терапии только на двух, а после проведения ЛК сетчатки — на 22 глазах. Поскольку частота рецидивов использовалась в качестве основного исхода, рандомизированные прямые сопоставления результатов данного исследования, например, с другим крупным исследованием, ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study) [13], где в качестве основного критерия оценивалась острота зрения, а дополнительным результатом являлись анатомические параметры. Необходимо отметить, что в исследованиях антиVEGF-терапии, как и в BEAT-ROP, принято использовать в качестве основного критерия частоту рецидивирования заболевания. Возможно, это обусловлено крайне низкой частотой неблагоприятных анатомических исходов, несмотря на исходно тяжелые формы РН.

На нашем материале (20 детей, 40 глаз) у пациентов после проведения антиVEGF-терапии благополучные анатомические исходы без тракционных изменений глазного дна при использовании препарата по показаниям отмечены в 100 % случаев.

Единственным проспективным рандомизированным исследованием другого антиVEGF-препарата — Пегаптанаба является исследование R. Aufrata и соавт. [14], однако в нем сравнивалась эффективность комбинированной терапии (ЛК в сочетании с введением пегаптанаба 0,3 мг) с ЛК сетчатки (с криотерапией или без нее). Более обнадеживающие результаты наблюдались в группе комбинированной терапии.

Одним из наиболее значимых крупных исследований эффективности и безопасности антиVEGF-терапии у детей с активной РН стало проспективное рандомизированное открытое интервенционное исследование применения ранибизумаба RAINBOW. Ранибизумаб (Луцентис®) представляет собой Fab-фрагмент гуманизированного рекомбинантного моноклонального антитела к эндотелиальному фактору роста, который с высокой степенью связывает и нейтрализует все изоформы VEGF-A, эффективно подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию сетчатки и уменьшая проницаемость сосудов.

Исследование RAINBOW [2] включало 225 недоношенных детей с РН, родившихся ранее 32 нед гестационного возраста с массой тела при рождении менее 1500 г. У всех детей наблюдалась двусторонняя активная РН I, II или III стадии с плюс-болезнью в зоне I, III стадии с плюс-болезнью в зоне II либо ЗАРН. Все дети были разделены на 3 примерно одинаковые по численности группы: в 1-й группе интравитреально вводили ранибизумаб в дозе 0,2 мг, во 2-й группе вводили ранибизумаб в дозе 0,1 мг, в 3-й группе выполнялась ЛК аваскулярных зон сетчатки. Наиболее эффективным оказалось интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,2 мг (таблица). Именно в группе применения ранибизумаба

в дозе 0,2 мг частота терапевтической эффективности, определяемой как отсутствие активной РН и неблагоприятных структурных изменений через 24 нед, составила 80 %. Терапевтическая эффективность в группе применения ранибизумаба в дозе 0,1 мг достигнута в 75 %, а в группе ЛК — в 66 % ($p = 0,051$ при сравнении ранибизумаба в дозе 0,2 мг и ЛК). Различия в эффективности между терапией ранибизумабом и ЛК было клинически значимым с отношением шансов 2,19 (95%-ный ДИ 0,9932, 4,8235). Кроме того, в 75 % случаев достигнуто разрешение плюс-болезни в течение 8 дней при применении 0,2 мг ранибизумаба. После проведения ЛК сетчатки подобный эффект развивался в течение 22,5 дня.

Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови после интравитреального введения 0,2 мг составляла 7,82 пкг/мл и к 29-му дню после инъекции снижалась до 1,07 пкг/мл, в то же время системный уровень VEGF в сыворотке крови в первые 15 дней после инъекции снижался незначительно: со 136 до 130 пкг/мл — и возвращался к исходному уровню к 29-му дню. Таким образом, не отмечалось признаков супрессии системного VEGF, а также отсутствовали различия между тремя группами терапии [2].

Полученные результаты позволили рекомендовать ранибизумаб к применению у детей с активной РН. Согласно инструкции, у недоношенных детей препарат показан для лечения РН I+, II+, III или III+ стадии в зоне I, III+ стадии в зоне II и ЗАРН. Рекомендуемая доза препарата Луцентис® у недоношенных детей составляет 0,2 мг, что соответствует 0,02 мл раствора, в виде интравитреальной инъекции. Лечение РН начинают с введения одной дозы, при этом инъекции можно проводить в оба глаза в один день. В течение 6 мес после начала лечения при признаках активности заболевания может быть проведено до 3 инъекций в каждый глаз. В клинических исследованиях большинству пациентов (78 %) было произведено однократное введение препарата в каждый глаз. Проведение более 3 инъекций в один глаз не изучалось. Промежуток между введениями двух доз в один глаз должен составлять не менее 4 нед [15]. Таким образом, в инструкции ранибизумаба отражена возможность повторного введения препарата в случае рецидива РН. Однако на сегодняшний день тактика лечения рецидивов РН после антиVEGF-терапии является предметом активной дискуссии. Повторные инъекции антиVEGF-препаратов используются для лечения реактивации заболевания [16, 17], но большинство исследователей предпочитают ЛК аваскулярных зон сетчатки [10, 16, 18, 19]. Сочетание этих методов используется при очень высокой сосудистой активности, сопровождающей реактивацию заболевания [18]. Необходимо учитывать, что повторное введение антиVEGF-препарата чаще приводит к остановке продолженной васкуляризации сетчатки, поэтому лечение рецидива заболевания этим методом целесообразно только при наличии высокой сосудистой

Таблица. Показатели частоты терапевтической эффективности ранибизумаба и ЛК сетчатки в зависимости от зон РН в группах лечения
Table. Indicators of the frequency of therapeutic effectiveness of ranibizumab and laser coagulation depending on the ROP zones in the treatment groups

Зона РН Zone ROP	Ранибизумаб 0,2 мг Ranibizumab 0,2 mg n/N (%)	Ранибизумаб 0,1 мг Ranibizumab 0,1 mg n/N (%)	Лазерная терапия Laser therapy n/N (%)
Зона I Zone I	19/28 (68)	21/30 (70)	14/23 (61)
Зона II Zone II	37/42 (88)	36/46 (78)	31/45 (70)

Примечание. n — количество пациентов, достигших терапевтической эффективности, N — количество пациентов в каждой подгруппе.
Note. n — number of patients achieved therapeutic effectiveness, N — the number of patients in each subgroup.

активности по типу ЗАРН или росте экстраретинальной пролиферации с локализацией процесса в центральной зоне глазного дна. При рецидивах с локализацией демаркации на периферии глазного дна более целесообразно проведение ЛК аваскулярных зон сетчатки [20].

Вопрос определения наиболее подходящей для лечения РН дозы ранибизумаба поднимался и в другом исследовании — CARE-ROP. Оно представляло собой рандомизированное двойное слепое проспективное исследование эффективности и безопасности применения двух доз ранибизумаба (0,12 и 0,20 мг) у 19 младенцев с РН. В начале исследования все дети получили инъекцию ранибизумаба в оба глаза. В случае рецидива ретинопатии проводили повторные инъекции. Основным критерием эффективности было количество детей, которым не потребовалась повторная инъекция в течение 24 нед. Из 19 включенных в исследование детей зарегистрировано 3 смертельных исхода, не связанных с исследуемым лечением. Среди выживших 16 детей безрецидивное течение РН отмечено у 8 детей в группе применения ранибизумаба в дозе 0,12 мг (17 глаз, 94,4 %) и у 6 детей в группе применения ранибизумаба в дозе 0,20 мг (13 глаз, 92,9 %). У двух детей на 2 глазах потребовалось проведение дополнительной терапии, при этом в парных глазах у этих детей рецидива заболевания не наблюдалось. Таким образом, обе дозы ранибизумаба были одинаково эффективны с точки зрения контроля острой РН. Физиологическая интравитреальная васкуляризация преобладала в группе применения ранибизумаба в дозе 0,12 мг (11 глаз по сравнению с 3 глазами). Средние уровни VEGF в плазме крови оставались неизменными в обеих группах, что указывает на ограниченное системное воздействие ранибизумаба при всех изучаемых дозах препарата [21]. Мы полагаем, что вопрос о дозе препарата с точки зрения нормального ангиогенеза сетчатки требует дальнейшего изучения.

Некоторые исследователи отмечают более высокую частоту рецидивов РН после интравитреального введения ранибизумаба, чем после проведения ЛК сетчатки. Так, в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном G. Zhang и соавт. [22], 50 младенцев (100 глаз) разделили на 2 группы: монотерапии ранибизумабом в дозе 0,3 мг и ЛК сетчатки. В конце периода наблюдения рецидив РН отмечен у 13 детей (26 глаз) в группе применения ранибизумаба и у одного ребенка (2 глаза) в группе ЛК сетчатки.

Среди наших пациентов с регрессом ретинопатии после антиVEGF-терапии рецидивы заболевания отмечены в 37,5 % в сроки от 6 до 22 нед (ср. $11,21 \pm 5,67$) после интравитреального введения антиVEGF-препарата. Полученная нами частота рецидивов РН соответствует данным литературы. Так, на большом клиническом материале (629 глаз 331 пациента) после введения 0,25 мг ранибизумаба реактивация заболевания отмечена в 39 % случаев [23].

В настоящее время проводится продленное нерандомизированное открытое исследование RAINBOW, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения ранибизумаба у пациентов с РН, получавших лечение в основном исследовании до 5-летнего возраста. Задачи исследования будут выполнены при сравнении результатов применения ранибизумаба и ЛК у пациентов, которые получили лечение РН в основном исследовании (RAINBOW). Данное ис-

следование направлено на более детальную оценку функциональных показателей и соматического состояния, вплоть до 5-летнего возраста. Ключевым показателем эффективности в данном исследовании является острота зрения лучше видящего глаза. В число ключевых дополнительных показателей входят: частота развития нежелательных явлений, острота зрения глаза с более низким зрением, отсутствие активной РН и офтальмологических структурных изменений, а также наличие рецидивов РН в анамнезе. Завершение исследования планируется к концу 2022 г. [24].

Таким образом, антиVEGF-терапия открывает новые возможности в лечении строго определенных форм РН. К несомненным достоинствам антиVEGF-терапии относятся: более высокая клиническая эффективность лечения РН I типа с локализацией в заднем полюсе глаза (I и задняя II зона) и ЗАРН (рис. 2, 3), отсутствие «блокады» периферической сетчатки с возможностью продолжения роста сосудов и созревания сетчатки, меньшая частота развития и степень миопии, относительная быстрота процедуры, возможность лечения пациентов с трудностью визуализации глазного дна и соматически ослабленных пациентов, которым противопоказан наркоз, применяемый для проведения ЛК [20]. Необходим тщательный отбор пациентов для проведения антиVEGF-терапии. Полагаем, что ингибиторы ангиогенеза в качестве терапии первой линии должны применяться только у пациентов с центральными формами РН и соответствующими стадиями. Следует обратить внимание на повышенные риски прогрессирования пролиферации и развития отслойки сетчатки при применении антиVEGF-препаратов в постпороговых стадиях заболевания [25]. Необходимо помнить, что недоношенные дети с регрессом ретинопатии после проведения антиVEGF-терапии требуют увеличения длительности регулярного частого наблюдения до 70 нед ПКВ в связи с риском развития рецидива и экстраретинальной пролиферации в отдаленные сроки.

Литература/References

1. Solebo A.L., Teoh L., Rahi J. Epidemiology of blindness in children. Arch. Dis. Child. 2017; 102: 853–7. doi:10.1136/archdischild-2016-310532
2. Stahl A., Lepore D., Fielder A., et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. The Lancet. 2019; 394 (10208): 1551–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
3. The early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol. 2010 June; 128(6): 663–71. doi:10.1001/archophthalmol.2010.72
4. Yoon J.M., Shin D.H., Kim S.J., et al. Outcomes after laser versus combined laser and bevacizumab treatment for type 1 retinopathy of prematurity in zone 1. Retina. 2017; 37 (1): 88–96. doi:10.1097/IAE.0000000000001125

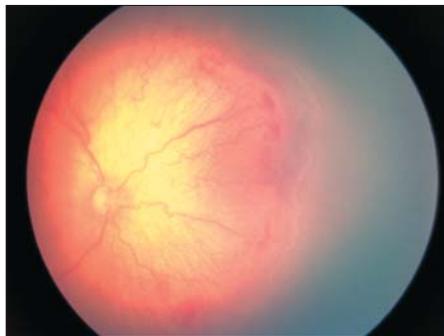


Рис. 2. Активная ретинопатия недоношенных, плюс-болезнь, III стадия, I зона
Fig. 2. Active retinopathy of prematurity plus-disease stage 3 zone I



Рис. 3. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных
Fig. 3. Aggressive posterior retinopathy of prematurity

5. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 1: CD009734. doi:10.1002/14651858.CD009734.pub3
6. Kennedy K.A., Mintz-Hittner H.A. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2018; 22: 61–5. doi:10.1016/j.jaapos.2017.10.006
7. Lien R., Yu M.H., Hsu K.H., et al. Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment. *PLoS One* 2016; 11: e01480. doi:10.1371/journal.pone.0148019
8. Morin J., Luu T.M., Superstein R., et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2016; 137: e20153218. doi:10.1542/peds.2015-3218
9. Storey P.P., Tauqeer Z., Yonekawa Y., et al. The impact of prefilled syringes on endophthalmitis following intravitreal injection of ranibizumab. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 199: 200–8. doi:10.1016/j.ajo.2018.11.023
10. Lyu J., Zhang Q., Chen C.L., et al. Recurrence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: timing and risk factors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58: 1719–25. doi:10.1167/iovs.16-20680
11. Lepore D., Quinn G.E., Molle F., et al. Follow-up to age 4 years of treatment of type 1 retinopathy of prematurity intravitreal bevacizumab injection versus laser: fluorescein angiographic findings. *Ophthalmol.* 2018; 125: 218–26. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.005
12. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. Group B-RC. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2011 Feb 17; 364 (7): 603–15. doi: 10.1056/NEJMoa1007374
13. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch. Ophthalmol.* 2003 Dec; 121 (12): 1684–94. doi: 10.1001/archophth.121.12.1684
14. Atrata R., Krejcirova I., Senkova K., et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur. Jour. Ophthal.* 2012; 22 (5): 687–94. doi:10.5301/ejo.5000166
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лусцентис® ЛСР-004567/8 от 15.06.2020. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> [Lucentis®: Medical Guidelines. LSR-004567/8, 15.06.2020. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (In Russian)].
16. Gonzales J.M.G., Snider L., Blair M., et al. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2018; 38 (4): 764–72. doi:10.1097/IAE.0000000000001581
17. Wallace D.K., Dean T.W., Hartnett M.E., et al. A dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2018 Dec; 125 (12): 1961–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.001
18. Chan J.J., Lam C.P., Kwok M.K., et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep.* 2016; 6: 27082. doi: 10.1038/srep27082
19. Moshfeghi D.M. Systemic solutions in retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol.* 2018 Sep; 193:xiv-xviii. doi: 10.1016/j.ajo.2018.05.013
20. Катаргина Л.А., Демченко Е.Н. Медикаментозное лечение активной РН (антиVEGF-терапия активной РН). В кн.: Нероев В.В., Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных. Москва: Издательство ИКАР, 2020. [Katargina L.A., Demchenko E.N. Medicament therapy of active retinopathy of prematurity (anti-VEGF therapy of retinopathy of prematurity). V kn.: V.V. Neroyev, L.A. Katargina. Retinopathy of prematurity. Moscow: Izdatel'stvo IKAR. 2020 (in Russian)].
21. Stahl A., Krohne T.U., Eter N., et al. Comparing alternative Ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics.* 2018; 172 (3): 278–86. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4838>
22. Zhang G., Yang M., Zeng J., et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone ii treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina.* 2017; 37 (4): 710–7. <http://dx.doi.org/10.1097/iae.0000000000001241>
23. Feng J., Qian J., Jiang Y., et al. Efficacy of primary intravitreal ranibizumab for retinopathy of prematurity in China. *Ophthalmology.* 2017 March; 124 (3): 408–9. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.032
24. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. NCT02640664. Rainbow Extension Study (Rainbow Ext). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640664>
25. Yonekawa Y., Wu W.-C., Nitulescu C.E., et al. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Retina.* 2018; 38: 1079–83. doi:10.1097/IAE.0000000000001685

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — научное редактирование; Е.Н. Демченко — сбор и анализ литературы и собственного материала, написание статьи.

Author's contribution: L.A. Katargina — scientific editing; E.N. Demchenko — literature and own data collection and analysis, writing the article.

Поступила: 06.10.2020

Переработана: 18.10.2020

Принята к печати: 19.10.2020

Originally received: 06.10.2020

Final revision: 18.10.2020

Accepted: 19.10.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, 105062, Москва, Россия

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора

Елена Николаевна Демченко — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

Для контактов: Елена Николаевна Демченко, ddddemchenko@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogyzskaya St., Moscow, 105062, Russia

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

Elena N. Demchenko — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology

Contact information: Elena N. Demchenko, ddddemchenko@yandex.ru