

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 617.735-053,32-092:612.017.1

Кузнецова Ю.Д.¹, Балашова Л.М.², Быковская С.Н.²**ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
В РАЗВИТИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**¹ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, 117997, Москва, РФ;²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, РФ

Ретинопатия недоношенных – одно из самых тяжелых многофакторных заболеваний глаз глубоко недоношенных детей, связанное с общей и локальной морфофункциональной незрелостью и вазопролиферацией, нередко приводящее к слепоте и слабослышанию и прогрессирующее в течение всей жизни. Данная обзорная статья посвящена роли иммунологических факторов в развитии ретинопатии недоношенных. Полученные разными авторами данные и дальнейшие исследования по изучению роли иммунологических показателей в патогенезе ретинопатии недоношенных и разработка, на основании этого, патогенетически обусловленных методик иммунокоррекции для профилактики возникновения и прогрессирования данного заболевания, остаются в настоящее время актуальной проблемой.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; патогенез; иммунологические факторы.

Для цитирования: Кузнецова Ю.Д., Балашова Л.М., Быковская С.Н. Значение иммунологических факторов в развитии ретинопатии недоношенных (обзорная статья). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13(2): 81-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-81-86>

Для корреспонденции: Кузнецова Юлия Дмитриевна, врач-офтальмолог отделения офтальмологии ФГБУ «РДКБ» Минздрава РФ. 117997, Москва. E-mail: kuznecovay@mail.ru

Kuznetsova Y.D.¹, Balashova L.M.², Bykovskaya S.N.²**IMPORTANCE OF IMMUNOLOGICAL FACTORS
IN THE DEVELOPMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY**¹ Russian children's Clinical Hospital Russian Ministry of Health, Moscow, 117997, Russian Federation;² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health, Moscow, 117997, Russian Federation

Retinopathy of prematurity is one of the most severe multifactorial diseases eye deeply in preterm infants is associated with general and local morfofunkcional'noj immaturity and vazoproliferation, often leading to blindness and low vision project and progressing during the entire life. Our review article focuses on the role of immunological factors in the development of retinopathy of prematurity. The data obtained and further research to study the role of immunological parameters in the pathogenesis of retinopathy of prematurity and develop, on the basis of this, it caused by correction techniques to prevent the occurrence and progression of the disease remain a burning issue at present.

Keywords: retinopathy of prematurity; pathogenesis; immunological factors.

For citation: Kuznetsova Y.D., Balashova L.M., Bykovskaya S.N. Importance of immunological factors in the development of retinopathy of prematurity (review article). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)* 2018; 13(2): 81-86. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-81-86>

For correspondence: Kuznetsova Julia Dmytrievna, «Russian children's Clinical Hospital Russian Ministry of Health, doctor of oftalmology department, The Highest category doctor, Moscow, 117997. E-mail: kuznecovay2011@mail.ru

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgements:** The study had no sponsorship.

Received 30 June 2017

Accepted 08 October 2017

Ретинопатия недоношенных (РН) – одно из самых тяжелых многофакторных заболеваний глаз глубоко недоношенных детей, связанное с общей и локальной морфо-функциональной незрелостью и вазопролиферацией, нередко приводящее к слепоте и слабослышанию и прогрессирующее в течение всей жизни. Впервые это заболевание было описано Терри Т.Л. в 1942 году [1] и названо

«ретролентальная фиброплазия», но до сих пор открываются все новые аспекты его патогенеза и на основании этого совершенствуются тактики его лечения.

Данная обзорная статья посвящена роли иммунологических факторов в развитии РН.

В настоящее время накоплены данные о нарушениях иммунитета у преждевременно родив-

шихся детей, особенно при появлении признаков патологии [2–5] и о наличии связи между возникновением и характером течения РН и усугублением иммунологических сдвигов (дисбаланс продукции ряда цитокинов и ростовых факторов, изменения в системе комплемента, изменение соотношения нейтрофилы/лимфоциты (NLR) в сыворотке крови недоношенных с РН (по сравнению с недоношенными без РН), появление антиретиальных аутоантител и др.) [6–10]. В проведенных исследованиях выявлена ассоциация возникновения и прогрессирования заболевания с нарушением таких показателей, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) – ростовых факторов, определяющих эмбриональный васкулогенез сетчатки, гранулоцито-колониестимулирующий фактор роста (G-CSF), системы комплемента, Е-селектина и др. [7, 8, 11, 12]. Для обнаружения риска развития РН проводятся работы по скрининговому исследованию таких иммунологических показателей, как сывороточного IGF-1 [13, 14], плазменного Е-селектина [15]. В настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению и внедрению в практику методик лечения РН с помощью анти-VEGF препаратов, IGF-1, G-CSF и др. [16–19].

При прогрессировании РН во время второй фазы в условиях гипоксии значительно увеличивается секреция VEGF. Известно, что при таких тяжелых формах, как задняя агрессивная ретинопатия и ретинопатии 1-й зоны, повышенные уровни VEGF присутствуют не только в сетчатке, но и в стекловидном теле [8, 11, 17, 20]. С 2007 года началось применение ингибиторов VEGF для лечения тяжелых форм ретинопатии недоношенных (авастин, люцентис и др.). Анти-VEGF терапия используется как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки [20–23].

IGF-1 играет важную роль в развитии плода во время беременности. Уровни IGF-1 значительно повышаются в течение 3-го триместра беременности. Этот цитокин контролирует VEGF-опосредованный рост сосудов в сетчатке. [24]. После преждевременных родов уровень IGF-1 быстро падает, что является неблагоприятным фактором и способствует возникновению РН [17]. В настоящее время проводятся исследования по внутривенному введению рекомбинантного IGF-1 (rhIGF-1) с его связывающим белком 3 (rhIGFBP-3) недоношенным детям для предупреждения развития РН [18, 25].

Работы Sood B.G. и соавт. [26] посвящены изучению цитокинов в первые три недели жизни и связи с дальнейшим развитием РН. Было выявлено

различие по 8 цитокинам из 20: изменение на ранних сроках количества интерлейкинов IL-6, IL-17, трансформирующего фактора роста (TGF- β), нейротрофического фактора (BDNF), в более поздние сроки изменение (D7-21) и IL-18, в оба периода времени изменение показателей С-реактивного белка (CRP) и нейротрофина-4 (NT-4). Авторами был сделан вывод, что перинатальное воспаление влияет на патогенез РН.

По данным многих исследований, выявлена связь между отягощенным прогрессирующим течением заболевания и повышением в сыворотке крови, наряду с уровнем биологически активной формы VEGF, провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (TNF) и в меньшей степени – IL-1), а так же иммунорегуляторного цитокина IL-2-Т-клеточного ростового фактора, способствующего развитию аутоиммунных реакций, при дефиците противовоспалительного (иммуносупрессорного) цитокина - защитного фактора TGF β [8, 17, 19, 27, 28]. В противоположность этому для недоношенных детей наоборот в основном характерно значительное уменьшение провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) [29–32] и повышение таких противовоспалительных цитокинов, как IL-10 или TGF- β . Хотя данные разных исследователей различаются. [29, 30, 33–39].

По данным Катаргиной Л.А., Коголевой Л.В. и соавт. [40, 41] изменения количества ростовых факторов (VEGF, TGF- β), TNF α (фактора некроза опухоли) и интерлейкинов (IL-1 β , IL-2) значительно влияют не только на течение активного периода, но и на развитие поздних витреоретинальных осложнений у детей в рубцовом периоде РН. В результате проведенных исследований было установлено, что нарушения в системе цитокинов со сдвигом в сторону провоспалительных и ангиогенных при ослаблении антипролиферативных и иммуносупрессивных эффектов являются важным фактором патогенеза неоваскулярных и пролиферативных осложнений РН.

Проводились исследования по определению уровня цитокинов в стекловидном теле. Из 27 видов цитокинов в глазах пациентов с РН было обнаружено повышение 6 видов, включая G-CSF [16, 42]. При изучении на животных с индуцированной ретинопатией введение G-CSF значительно уменьшило сосудистые облитерации и образование неоваскулярной ткани, в основном за счет увеличения уровней IGF-1 [43, 44]. Результаты проведенных исследований указывают на потенциальную роль G-CSF в предотвращении РН, однако авторы указывают на необходимость дальнейших исследований, чтобы определить требуемую дозу, побочные эффекты и безопасность.

В исследованиях ряда авторов показана роль полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) омега-3 в патогенезе РН. При исследовании на мышях было обнаружено, что применение омега-3-добавки при индуцированной РН защищает от патологической неоваскуляризации сетчатки [45, 46]. Защитное действие омега-3 ПНЖК проявляется через подавление TNF α [47]. Как IGF-1, омега-3 ПНЖК не являются кислородно-регулируемым ангиогенными факторами, которые передаются от матери к плоду в третьем триместре беременности. Следовательно, недоношенным новорожденным не хватает материнской поставки ПНЖК [42]. Дефицит ПНЖК может быть восполнен введением липидных добавок в парентеральное питание недоношенных детей, и это может быть интересным терапевтическим подходом для профилактики РН. Тем не менее, для установления безопасности и эффективности терапии добавками омега-3 ПНЖК у недоношенных детей необходимы дальнейшие исследования.

В литературе имеются работы, посвященные роли системы комплемента в генезе РН. Langer H.F. и соавт. [9] проведено изучение компонентов комплемента C3, C5a, C5aR. У мышей с индуцированной РН отмечался дефицит C3, а антитело-опосредованная блокада C5a, лечение антагонистом C5aR или недостаточность C5aR у мышей привели к увеличению патологического ангиогенеза.

В работах Kurtul B.E. и соавт. [10] оценивалась взаимосвязь между соотношением в сыворотке крови недоношенных NLR и развитием РН. Значения NLR значительно различались в группах детей с РН и без РН. Количество лимфоцитов в группе детей с РН было значительно ниже.

В ряде исследований показано, что аутоиммунные реакции играют роль в возникновении и прогрессировании РН.

Filipa Flor-de-Lima, и соавт. [48] получены результаты, свидетельствующие о роли системы лейкоцитарного антигена HLA в патогенезе РН. В проведенных исследованиях авторами было показано, что аллели HLA-B * 38, HLA-Cw * 12, HLA-DRB1 * 09, HLA-DRB1 * 14 (однофакторный анализ) и HLA-A * 68 и HLA-Cw * 12. (многомерный анализ) были связаны с развитием данного заболевания и сделан вывод о вовлечении аутоиммунного механизма в патогенез ретинопатии недоношенных [48].

В работе Катаргиной Л.А., Слеповой О.С., Скрипца П.П. [6] было проведено исследование состояния гуморального иммунитета, индуцированного S-антигеном (S-АГ) сетчатки. Было установлено, что аутоиммунизация к S-АГ является одним из факторов патогенеза РН. Показано, что

возникновение и прогрессирование РН ассоциируется с достоверным усилением гуморального иммунного ответа на S-антиген сетчатки. Наиболее важную роль в возникновении РН играют IgM-антитела, а при прогрессировании заболевания до рубцовых стадий – сочетание накопления антител обоих классов (IgM и IgG). Был предложен способ исследования сыворотки крови на содержание в ней антител IgG и IgM к S-антигену сетчатки, позволяющий определять риск развития РН у недоношенных детей.

Полученные данные об изменении в сыворотке крови уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, о чем было указано выше, могут являться также подтверждением роли аутоиммунных реакций в патогенезе РН [8, 17, 19, 27, 28].

Балашовой Л.М., Быковской С.Н., Кузнецовой Ю.Д. [49] были обнаружены достоверные изменения количества Т- и В-лимфоцитов при сравнении взрослых, доношенных соматически здоровых детей и больных РН разных стадий по определенным показателям (по количеству Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^{high}Foxp3^+CD127^{low}$), Т-клеток ($CD4^+$), В-клеток ($CD19^+$)). При сравнении показателей клеточного иммунитета у больных с прогрессирующей РН различных стадий было выявлено, что при прогрессировании заболевания и переходе процесса от III к V стадии заболевания показатели Т-клеточного иммунитета ухудшаются. Отмечается: снижение общего количества Т-клеток, Т-клеток ($CD4^+$), Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^{high}Foxp3^+CD127^{low}$), увеличение количественных показателей Т-клеток ($CD8^+$), В-клеток ($CD19^+$). Данные изменения так же свидетельствуют о роли аутоиммунных реакций в патогенезе РН. По данным проведенных исследований исключение составила задняя агрессивная РН, которая протекает на фоне нормальных показателей Т- и В-клеточного иммунитета несмотря на то, что развивается в более ранние сроки у детей с меньшей массой тела при рождении. В частности, регуляторные Т-клетки ($CD4^+CD25^{high}Foxp3^+CD127^{low}$) выявляются в нормальных количествах в отличие от остальных стадий ретинопатии.

Полученные разными авторами данные и дальнейшие исследования по изучению роли иммунологических показателей в патогенезе РН и разработка, на основании этого, патогенетически обусловленных методик иммунокоррекции для профилактики возникновения и прогрессирования данного заболевания, остаются в настоящее время актуальной проблемой.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Terry T.L. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely stage 3. Studies in development and regression of hyaloids artery and tunica vasculosa lentis. *Am. J. Ophthalmol.* 1942; 25: 1409.
2. Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н., Володин Н.Н., Ковальчук Л.В. Роль интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей новорожденных детей в норме и патологии. *Педиатрия*. 1996; (1): 93–7.
3. Correa-Rocha R., Perez A., Lorente R., Ferrando-Martinez S., Leal M., et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr. Res.* 2012; 71: 590–7.
4. Scheible K.M., Emo J., Yang H. et al. Developmentally determined reduction in CD31 during gestation is associated with CD8+ T cell effector differentiation in preterm infants. *Clin. Immunol.* 2015 Dec; 161(2):65–74.
5. Siegrist C.A., Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9:185–94.
6. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Скрипец П.П. и др. Гуморальный иммунный ответ на S-антиген сетчатки и его роль в развитии и течении ретинопатии недоношенных. *Вестн. офтальмол.* 2003; (1): 20–2.
7. Hellstrom A., Smith L.E., Damman O. “Retinopathy of prematurity”. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902): 1445–57.
8. Sonmez K., Dresner K.A., Caoine A.Jr., et al. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2008; 115: 1065–70.
9. Langer H.F., Chung K.J., Orlova V.V. et al. Complement-mediated inhibition of neovascularization reveals a point of convergence between innate immunity and angiogenesis. *Blood*. 2010 Nov 25; 116 (22): 4395–403.
10. Kurtul B.E., Kabatas E.U., Zenciroglu A., Ozer P.A., Ertugrul G.T., Beken S., Okumus N. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2015 Aug; 19(4):327–31.
11. Слепова О.С., Катаргина Л.А., Гвоздюк Н.А., Белова М.В. Влияние системной продукции ростовых факторов (VEGF и IGF-I) на течение заболевания у детей с ретинопатией недоношенных. *Рос. офтальмол. журн.* 2011; 4(4): 60–4.
12. Ferguson T.A., Apte R.S. Angiogenesis in eye disease: immunity gained or immunity lost? *Semin Immunopathol.* 2008; 30(2): 111–9.
13. Löfqvist C., Hansen-Pupp I., Andersson E., Holm K., Smith L.E., Ley D., Hellström A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127: 622–7.
14. Pérez-Muñizuri A., Fernández-Lorenzo J.R., Couce-Pico M.L., Blanco-Teijeiro M.J., Fraga-Bermúdez J.M. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 519–25.
15. Pieh C., Krüger M., Lagrèze W.A., Gimpel C., Buschbeck C., Zirrgiebel U., Agostini H.T. Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2010; 51: 3709–13.
16. Bhole R., Purkiss T., Hunter S., Stewart D., Rychwalski P.J. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2009; 13: 450–3.
17. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (10): 5084–8.
18. Löfqvist C., Niklasson A., Engström E., Friberg L.E., Camacho-Hübner C., Ley D., Borg J., Smith L.E., Hellström A. A. Pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr Res.* 2009;65: 574–9.
19. Mititelu M., Chaudhary K.M., Lieberman R.M. An evidence-based meta-analysis of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: part 1. Retinopathy of prematurity. *J. Pediatr. Ophthalmol Strabismus*. 2012; 49 :332–40.
20. Сидоренко Е.Е. Использование ингибиторов СЭФР при ретинопатии недоношенных / Иванова Н.М., Шварова А.В., Притыко А.Г. В кн.: *Тезисы науч.-практ. конф. с международн. участием «Ретинопатия недоношенных» 2016*. Москва; 2016: 127–9.
21. Darlow B.A., Ellis A., Gilbert G.C., Gole G., Quinn G. Are we there yet? Bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. Epub*, 2011, December 30.
22. Isaac M., Tehrani N., Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye(Lond)*. 2016Mar;30(3):333–41
23. Mota A., Carneiro A., Breda J. et al. Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Rep. Ophthalmol.* 2012; 3 (1): 136–41.
24. Hård A.L., Smith L.E., Hellström A. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal. Neonatal. Med.* 2013;Feb 18.
25. Ley D., Hansen-Pupp I., Niklasson A., Domellöf M., Friberg L.E., Borg J., Löfqvist C., Hellgren G., Smith L.E., Hård A.L., et al. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. *Pediatr Res.* 2013; 73: 68–74.
26. Sood B.G., Madan A., Saha S., Schendel D., Thorsen P., Skogstrand K., Hougaard D., Shankaran S., Carlo W. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity.NICHD neonatal research network. *Pediatr. Res.* 2010 Apr;67(4): 394–400.
27. Chen S.N., Lian I., Hwang Y.C., Chen Y.H., Chang Y.C., Lee K.H., Chuang C.C., Wu W.C. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina*. 2015; 35: 667–74.
28. Tufail A. et al. late onset vitreoretinal complications of regressed ROP. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 243–6.
29. Azizia M., Lloyd J., Allen M., Klein N., Peebles D. Immune status in very preterm neonates. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4): 967–74.
30. Dembinski J., Behrendt D., Martini R., Heep A., Bartmann P. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants. *Cytokine*. 2003; 21: 200–6.
31. Schultz C., Rott C., Temming P., Schlenke P., Moller J.C., Bucskey P. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants. *Pediatr. Res.* 2002; 51: 317–22.
32. Strunk T., Currie A., Richmond P., Simmer K., Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011 Jan; 24(1): 25–31.
33. Алакаева И.Б. Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него внутриутробных инфекций. *Педиатрия*. 2009; (4): 122–5.
34. Володин Н.Н. Иммунология интранатального периода: проблемы и перспективы. *Педиатрия*. 2001; 4: 4–8.
35. Чистякова Г.Н., Чарилова Б.Т., Тарасова М.Н., Билимова С.И., Газиева И.А. Ремизова И.И. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации детей с экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2013; 92(2): 42–8.
36. Belderbos M.E., van Bleek G.M., Levy O., Blanken M.O., Houben M.L., Schuijff L., Kimpfen J.L., Bont L. Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: Low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life. *Clin. Immunol.* 2009; 133: 228–37.
37. Hartel C., Osthuysen I., Rupp J., Haase B., Roder K., Gopel W., Herting E., Schultz C. Characterisation of the host inflammatory response to Staphylococcus epidermidis in neonatal whole blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 140–5.
38. Schultz C., Temming P., Bucskey P., Gopel W., Strunk T., Hartel

- C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;135: 130–6.
39. Tatad A.M., Nesin M., Peoples J., Cheung S., Lin H., Sison C., Perlman J., Cunningham-Rundles S. Cytokine expression in response to bacterial antigens in preterm and term infant cord blood monocytes. *Neonatology.* 2008; 94: 8–15.
 40. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Белова М.В., Андрушин А.Е. Значение нарушений цитокинового статуса в патогенезе поздних витреоретинальных осложнений ретинопатии недоношенных. *Рос. педиатр. офтальмол.* 2013; (2): 14–7.
 41. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В., Денисова Е.В. Поздние отслойки сетчатки при ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия.* 2009; (3): 31–4.
 42. Mutlu F.M., Sarici S.U. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6: 228–36.
 43. Kojima H., Otani A., Oishi A., Makiyama Y., Nakagawa S., Yoshimura N. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates oxidative stress-induced apoptosis in vascular endothelial cells and exhibits functional and morphologic protective effect in oxygen-induced retinopathy. *Blood.* 2011; 117: 1091–100.
 44. Sato T., Kusaka S., Shimajo H., Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2009; 116: 2165–9.
 45. Connor K.M., SanGiovanni J.P., Lofqvist C., Aderman C.M., Chen J., Higuchi A., Hong S., Pravda E.A., Majchrzak S., Carper D., et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat. Med.* 2007; 13: 868–73.
 46. Hunt S. Increased dietary intake of omega-3-PUFA reduces pathological retinal angiogenesis. *Ophthalmology.* 2007; 104: 727–9.
 47. Stahl A., Sapieha P., Connor K.M., Sangiovanni J.P., Chen J., Aderman C.M., Willett K.L., Krah N.M., Dennison R.J., Seaward M.R., et al. Short communication: PPAR gamma mediates a direct antiangiogenic effect of omega 3-PUFAs in proliferative retinopathy. *Circ. Res.* 2010; 107: 495–500.
 48. Flor-de-Lima F., Rocha G., Proença E., Tafulo S., Freitas F., Guimarães H. The role of the human leukocyte antigen system in retinopathy of prematurity: a pilot study. 2013 Dec;102(12): 1150–3.
 49. Балашова Л.М., Быковская С.Н., Кузнецова Ю.Д., Коробова Л.С. Количественные и функциональные нарушения показателей клеточного иммунитета у взрослых, пожилых людей, соматически здоровых детей и больных ретинопатией недоношенных. *Клин. геронтол.* 2012; 18(11-12): 76–7.
 50. Terry T.L. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely stage 3. Studies in development and regression of hyaloid artery and tunica vasculosa lentis. *Am. J. Ophthalmol.* 1942; 25: 1409.
 51. Degtyareva M. V., Degtyarev D. N., Volodin N. N., Kovalchuk L. V. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor newborn infants in norm and pathology. *Pediatrics.* 1996; (1):93–97. (in Russian)
 52. Correa-Rocha R., Perez A., Lorente R., Ferrando-Martinez S., Leal M., et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr. Res.* 2012; 71: 590–7.
 53. Scheible K.M., Emo J., Yang H., Holden-Wiltse J., Straw A., Huyck H., Misra S., Topham D.J., Ryan R.M., Reynolds A.M., Mariani T.J., Pryhuber G.S. Developmentally determined reduction in CD31 during gestation is associated with CD8+ T cell effector differentiation in preterm infants. *Clin. Immunol.* 2015 Dec; 161(2): 65–74.
 54. Siegrist C.A., Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 185–94.
 55. Katargina L. A., Slepova O. S., Scripts P. P. and others. Humoral immune response to S-antigen, retina and its role in the development and course of retinopathy of prematurity. *Vestn. oftalmol.* 2003; (1): 20–22. (in Russian)
 56. Hellstrom A., Smith L.E., Dammann O. “Retinopathy of prematurity”. *Lancet.* 2013 Oct 26;382(9902): 1445–57.
 57. Sonmez K., Drenser K.A., Caoine A.Jr., et al. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2008; 115: 1065–70.
 58. Langer H.F., Chung K.J., Orlova V.V., Choi E.Y., Kaul S., Kruhlak M.J., Alatsianos M., DeAngelis R.A., Roche P.A., Magotti P., Li X., Economopoulou M., Rafail S., Lambris J.D., Chavakis T. Complement-mediated inhibition of neovascularization reveals a point of convergence between innate immunity and angiogenesis. *Blood.* 2010 Nov 25; 116 (22): 4395–403.
 59. Kurtul B.E., Kabatas E.U., Zenciroglu A., Ozer P.A., Ertugrul G.T., Beken S., Okumus N. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2015 Aug; 19(4):327–31.
 60. Slepova O. S., Katargina L. A., Gvozdyuk N. A., Belova M. V. The Effect of systemic production of growth factors (VEGF and fGF-I) in the course of the disease in children with retinopathy of prematurity. *Rus. ophthalmol. j.* 2011; 4(4) : 60–4. (in Russian)
 61. Ferguson T.A., Apte R.S. Angiogenesis in eye disease: immunity gained or immunity lost? *Semin Immunopathol.* 2008; 30(2): 111–9.
 62. Löfqvist C., Hansen-Pupp I., Andersson E., Holm K., Smith L.E., Ley D., Hellström A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127: 622–7.
 63. Pérez-Muñuzuri A., Fernández-Lorenzo J.R., Couce-Pico M.L., Blanco-Teijeiro M.J., Fraga-Bermúdez J.M. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 519–25.
 64. Pieh C., Krüger M., Lagrèze W.A., Gimpel C., Buschbeck C., Zirrgiebel U., Agostini H.T. Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2010; 51: 3709–13.
 65. Bhola R., Purkiss T., Hunter S., Stewart D., Rychwalski P.J. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2009; 13: 450–3.
 66. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001; 98 (10): 5084–8.
 67. Löfqvist C., Niklasson A., Engström E., Friberg L.E., Camacho-Hübner C., Ley D., Borg J., Smith L.E., Hellström A. A. Pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr. Res.* 2009;65: 574–9.
 68. Mititelu M., Chaudhary K.M., Lieberman R.M. An evidence-based meta-analysis of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: part 1. Retinopathy of prematurity. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2012; 49: 332–40.
 69. Sidorenko E. E., Ivanova N.M., Sharova A.V., Pritiko A. G. Use of inhibitors of VEGF in retinopathy of prematurity. [Tezisy dokladov konferencii «Retinopathy of prematurity» 2016] Moscow; 2016: 127–9. (in Russian)
 70. Darlow B.A., Ells A., Gilbert G.C., Gole G., Quinn G. Are we there yet? Bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. – *Arch. Dis. Child.Fetal. Neonatal. Ed. Epub*, 2011, December 30.
 71. Isaac M., Tehrani N., Mireskandari K.. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye(Lond).* 2016 Mar;30(3): 333–41.
 72. Mota A., Carneiro A., Breda J. et al. Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Rep. Ophthalmol.* 2012; 3 (1): 136–41.
 73. Hård A.L., Smith L.E., Hellström A. Nutrition, insulin-like growth factor-I and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal. Neonatal. Med.* 2013;Feb 18.

REFERENCES

25. Ley D., Hansen-Pupp I., Niklasson A., Domellöf M., Friberg L.E., Borg J., Löfqvist C., Hellgren G., Smith L.E., Hård A.L., et al. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. *Pediatr. Res.* 2013; 7: 68–74.
26. Sood B.G., Madan A., Saha S., Schendel D., Thorsen P., Skogstrand K., Hougaard D., Shankaran S., Carlo W. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. NICHD neonatal research network. *Pediatr. Res.* 2010 Apr; 67(4): 394–400.
27. Chen S.N., Lian I., Hwang Y.C., Chen Y.H., Chang Y.C., Lee K.H., Chuang C.C., Wu W.C. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina.* 2015; 35: 667–74.
28. Tufail A. et al. late onset vitreoretinal complications of regressed ROP. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 243–6.
29. Azizia M., Lloyd J., Allen M., Klein N., Peebles D. Immune status in very preterm neonates. *Pediatrics.* 2012 Apr; 129(4): 967–74.
30. Dembinski J., Behrendt D., Martini R., Heep A., Bartmann P. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants. *Cytokine.* 2003; 21: 200–6.
31. Schultz C., Rott C., Temming P., Schlenke P., Moller J.C., Bucsky P. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants. *Pediatr. Res.* 2002; 51: 317–22.
32. Strunk T., Currie A., Richmond P., Simmer K., Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011 Jan; 24(1): 25–31.
33. Alakaeva I. B. Peculiarities of hemopoiesis in utero and the influence of the intrauterine infections. *Pediatrics.* 2009; (4): 122–5. (in Russian)
34. Volodin N. N. Immunology intrapartum period: problems and prospects. *Pediatrics.* 2001; (4): 4–8. (in Russian)
35. Chistyakova G. N., Sharipova B. T., Tarasova M. N., Belimova S. I., Gaziyeva I. A., Remizova I. I. Peculiarities of the immune system and the nature of microbial colonization of infants with extremely low body mass at birth. *Pediatrics. Log them. G.N. Spe-ransky.* 2013; 92 (2): 42–8. (in Russian)
36. Belderbos M.E., van Bleek G.M., Levy O., Blanken M.O., Houben M.L., Schuijff L., Kimpen J.L., Bont L. Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: Low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life. *Clin Immunol.* 2009; 133: 228–37.
37. Hartel C., Osthuysen I., Rupp J., Haase B., Roder K., Gopel W., Herting E., Schultz C. Characterisation of the host inflammatory response to *Staphylococcus epidermidis* in neonatal whole blood. *Arch. Dis Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2008; 93: 140–5.
38. Schultz C., Temming P., Bucsky P., Gopel W., Strunk T., Hartel C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135: 130–6.
39. Tatad A.M., Nesin M., Peoples J., Cheung S., Lin H., Sison C., Perlman J., Cunningham-Rundles S. Cytokine expression in response to bacterial antigens in preterm and term infant cord blood monocytes. *Neonatology.* 2008; 94: 8–15.
40. Katargina L. A., Slepova O. S., Belova M. V., Andryushin A. E. the role of disorders of cytokine status in the pathogenesis of late vitreoretinal complications of retinopathy of prematurity. *Rus. pediatric. ophthalmol.* 2013; (2): 14–7. (in Russian)
41. Katargina L. A., Kogoleva L. V., Belova M. V., Denisova E. V. Late retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Oftalmokhirurgiya.* 2009; (3): 31–4. (in Russian)
42. Mutlu F.M., Sarici S.U. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6: 228–36.
43. Kojima H., Otani A., Oishi A., Makiyama Y., Nakagawa S., Yoshimura N. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates oxidative stress-induced apoptosis in vascular endothelial cells and exhibits functional and morphologic protective effect in oxygen-induced retinopathy. *Blood.* 2011; 117: 1091–100.
44. Sato T., Kusaka S., Shimojo H., Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2009; 116: 2165–9.
45. Connor K.M., SanGiovanni J.P., Lofqvist C., Aderman C.M., Chen J., Higuchi A., Hong S., Pravda E.A., Majchrzak S., Carper D., et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat. Med.* 2007; 13: 868–73.
46. Hunt S. Increased dietary intake of omega-3-PUFA reduces pathological retinal angiogenesis. *Ophthalmology.* 2007; 104: 727–9.
47. Stahl A., Sapieha P., Connor K.M., Sangiovanni J.P., Chen J., Aderman C.M., Willett K.L., Krah N.M., Dennison R.J., Seaward M.R., et al. Short communication: PPAR gamma mediates a direct antiangiogenic effect of omega 3-PUFAs in proliferative retinopathy. *Circ Res.* 2010; 107: 495–500.
48. Flor-de-Lima F., Rocha G., Proença E., Tafulo S., Freitas F., Guimarães H. The role of the human leukocyte antigen system in retinopathy of prematurity: a pilot study. 2013 Dec; 102(12): 1150–3.
49. Balashova L. M., Bykovskaya S. N., Kuznetsova Y.D., Korobova L. S. Quantitative and functional impairment of cellular immunity indicators in adults, the elderly, somatically healthy children and patients with retinopathy of prematurity. *Clin. gerontol.* 2012; 18(11–12): 76–7. (in Russian)

Поступила 30.06.2017
Принята к печати 08.11.17