

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70925>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



# Применение препарата «Ранибизумаб» в комплексной терапии ретинопатии недоношенных

М.А.Карякин<sup>1</sup>, Е.А.Степанова<sup>1,2</sup>, С.А.Коротких<sup>1,2</sup>, Н.С.Тимофеева<sup>1</sup>, С.И.Суртаев<sup>1</sup><sup>1</sup> Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум», г. Екатеринбург, Российская Федерация<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Провести ретроспективное исследование применения препарата «Ранибизумаб» в комплексной терапии ретинопатии недоношенных в областном детском центре ретинопатии недоношенных ГАУЗ Свердловской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум» г. Екатеринбурга.

**Материал и методы.** В исследование включено 17 пациентов (33 глаза). Срок гестации составлял от 23 до 30 недель ( $26,5 \pm 1,7$  недель), масса при рождении — от 600 до 1850 г ( $867 \pm 229$  г). У восьми пациентов (47%) была задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных (ЗАРН), а у девяти пациентов (53%) — ретинопатия (РН) III ст, тип 1, «плюс болезнь». Лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки в качестве первого этапа в терапии РН была проведена у трёх пациентов с ЗАРН (4 глаза, 12,1%). Интравитреальное введение (ИВВ) ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) было проведено 17 пациентам (33 глаза), в том числе пациентам с ранее проведённой лазеркоагуляцией. Возраст больных на момент инъекции ранибизумаба составлял от 7,7 до 15,6 недель ( $10,5 \pm 1,9$  недель), постконцептуальный возраст (ПКВ) — от 32,3 до 39,6 недель ( $37,0 \pm 1,8$  недель). Пациентам с IVa стадией РН (5 пациентов, 6 глаз) была проведена микроинвазивная 25G или 27G ленссберегающая витрэктомия.

**Результаты.** Комплексное лечение РН привело к следующим результатам: полный регресс наблюдали у 13 пациентов (28 глаз, 84,8%), частичный регресс — у двух пациентов (2 глаза, т.е. 6,1%), прогрессирование РН до V стадии — у двух пациентов (3 глаза, т.е. 9,1%).

**Заключение.** Комплексное лечение тяжёлых стадий активной РН с применением лазерного лечения, инъекций СЭРФ и витрэктомии позволило сохранить зрение у 90,9% пациентов.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных; интравитреальная инъекция; лазеркоагуляция сетчатки; витрэктомия.

## Как цитировать:

Карякин М.А., Степанова Е.А., Коротких С.А., Тимофеева Н.С., Суртаев С.И. Применение препарата «Ранибизумаб» в комплексной терапии ретинопатии недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. 2021. Т.16, №3. С. 5–10. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70925>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70925>

ORIGINAL STUDY ARTICLE

## Application of vessel endothelium growth factor inhibitor ranibizumab in complex therapy of retinopathy of prematurity

Mikhail A.Kariakin<sup>1</sup>, Elena A.Stepanova<sup>1,2</sup>, Sergey A.Korotkikh<sup>1,2</sup>,  
Natalya S. Timofeeva<sup>1</sup>, Sergey I. Surtaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Multiprofile Clinical Medical Center «BONUM», Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**AIM:** To conduct a retrospective study of the application of vessel endothelium growth factor inhibitor ranibizumab in complex therapy of retinopathy of prematurity in Ural State children's ophthalmological center at State Autonomic Health Institution of the Sverdlovsk Region Multiprofile Clinical Medical Center «BONUM» in Yekaterinburg.

**MATERIAL AND METHODS:** The study included 17 patients (33 eyes). The gestation age was from 23 to 30 weeks (mean: 26.5±1.7 weeks), birth weight was from 600 to 1850 g (mean: 867±229 g). 8 patients (47%) had APROP, and 9 patients (53%) had ROP stage III, type 1, "plus disease." Laser coagulation of the avascular areas of the retina as the start in ROP therapy was performed in three patients with APROP (4 eyes, 12.1%). Intravitreal injection of the anti-VEGF ranibizumab was performed in 17 patients (33 eyes), including patients with previous laser coagulation. The age of the patients at the time of injection was from 7.7 to 15.6 weeks (10.5±1.9 weeks), PCA from 32.3 to 39.6 weeks (37.0±1.8 weeks). Patients with stage IVa ROP (5 patients, 6 eyes) underwent 25G or 27G lens sparing vitrectomy.

**RESULTS:** As a result of the complex treatment of ROP, the following results were obtained: complete regression in 13 patients (28 eyes, 84.8%). Partial regression in two patients (2 eyes, 6.1%). ROP progression to stage V in two patients (3 eyes, 9.1%).

**CONCLUSION:** Complex treatment of severe stages of active ROP with laser treatment, IVI injections, ranibizumab, and vitrectomy made it possible to preserve vision in 90.9% of patients.

**Keywords:** retinopathy of prematurity; intravitreal injection; laser coagulation of the retina; vitrectomy.

### To cite this article

Kariakin MA, Stepanova EA, Korotkikh SA, Timofeeva NS, Surtaev SI. Application of vessel endothelium growth factor inhibitor ranibizumab in complex therapy of retinopathy of premature. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(3):5–10. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70925>

Received: 15.07.2021

Accepted: 20.07.2021

Published: 21.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из приоритетных задач современной неонатологии является улучшение качества выхаживания недоношенных детей, особенно младенцев с малой и экстремально малой массой тела. В Свердловской области в 2020 году родились 43978 детей, из них 3412 (7,8%) недоношенных детей. Развитие технологий выхаживания недоношенных детей приводит к ежегодному росту числа выживших недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела (менее 1000 г). Ранний срок рождения и малая масса тела пациентов обуславливают развитие у них ряда тяжёлых заболеваний раннего возраста, одним из которых является ретинопатия недоношенных (РН). Маловесные дети находятся в группе риска по развитию тяжёлых форм этого заболевания [1, 2].

Одной из актуальных проблем детской офтальмологии во всем мире является лечение активной стадии ретинопатии недоношенных в случае наиболее тяжёлых форм течения, таких как ретинопатия I зоны, или задняя агрессивная форма заболевания.

В 2019 году было завершено международное исследование RAINBOW, посвящённое изучению эффективности применения ранибизумаба (ингибитора фактора роста эндотелия сосудов — ФРЭС) в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных [3].

Ранибизумаб ингибирует действие фактора роста эндотелия сосудов, который является одним из важнейших регуляторов развития васкуляризации незрелой сетчатки. На основании исследования RAINBOW в июне 2020 г. было внесено изменение в официальную инструкцию к препарату «Луцентис» (МНН «Ранибизумаб»), разрешающее его применение в Российской Федерации у детей при лечении активной стадии ретинопатии недоношенных.

В октябре 2020 г. в отделении офтальмологии ГАУЗ Свердловской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум», появилась возможность его использования в лечении РН.

**Цель.** Оценить эффективность оказания офтальмологической помощи недоношенным детям, получившим комплексное лечение тяжёлых форм активной стадии ретинопатии недоношенных, включающего лазеркоагуляцию аваскулярных зон сетчатки, интравитреальное введение (ИВВ) ранибизумаба и микроинвазивную витрэктомия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование проведено в областном детском центре ретинопатии недоношенных ГАУЗ Свердловской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум» г. Екатеринбург.

Срок проведения исследования — с октября 2020 по май 2021 г.

В исследование включены пациенты с тяжёлыми формами ретинопатии недоношенных (задняя агрессивная РН и ретинопатия недоношенных III стадии, тип 1, «плюс болезнь» с проявлением заболевания в I–II зонах глазного дна [4]).

Проведён анализ результатов лечения 17 пациентов (33 глаза). По полу пациенты распределены следующим образом: 9 мальчиков и 8 девочек. Срок гестации составлял от 23 до 30 недель ( $26,5 \pm 1,7$  недель), масса при рождении — от 600 до 1850 г ( $867 \pm 229$  г).

Распределение по течению РН было следующим: у 8 пациентов (47%) наблюдалась задняя агрессивная форма заболевания (рис. 1) и у 9 пациентов (53%) — ретинопатия недоношенных III ст, тип 1, «плюс болезнь» с проявлением заболевания в I–II зонах глазного дна (рис. 2).

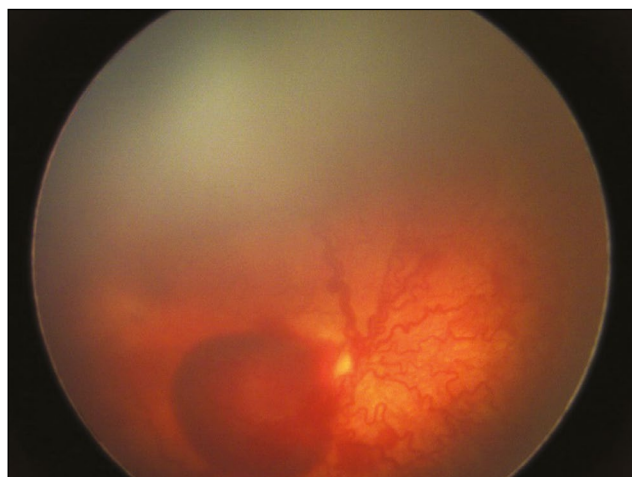
Для оценки результатов применялись методы математической статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки (ЛК) в качестве первого этапа в терапии РН была проведена у трёх пациентов с задней агрессивной РН (4 глаза, 12,1%). На момент проведения ЛК возможности применения ранибизумаба в МКМЦ «Бонум» не было. Срок проведения лазерного вмешательства — от 5,6 до 10 недель ( $8,3 \pm 2,1$  недель, ПКВ  $34,6 \pm 0,7$  недель). В результате проведения лазерного лечения у всех пациентов отмечалось прогрессирование заболевания с развитием экстраретинальной пролиферации. Было принято решение о продолжении лечения ИВВ введением ранибизумаба.

Интравитреальное введение ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (Луцентис) было проведено 17 пациентам (33 глаза), в том числе пациентам с ранее проведённой лазеркоагуляцией. Возраст больных на момент проведения инъекции ранибизумаба составлял от 7,7 до 15,6 недель ( $10,5 \pm 1,9$  недель), ПКВ — от 32,3 до 39,6 недель ( $37,0 \pm 1,8$  недель). У двух пациентов (3 глаза, 9,1%) после первой инъекции отмечалось временное снижение сосудистой активности с последующим ростом пролиферации, что потребовало повторной инъекции препарата. Вторая инъекция проводится в возрасте от 16 до 19 недель (через 7–10 недель от первой), ПКВ — от 42 до 45 недель. У одного пациента (1 глаз, 3,0%) репролиферация развилась через 3 недели после инъекции. Учитывая раннее проявление прогрессирования заболевания, была проведена дополнительная лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки.

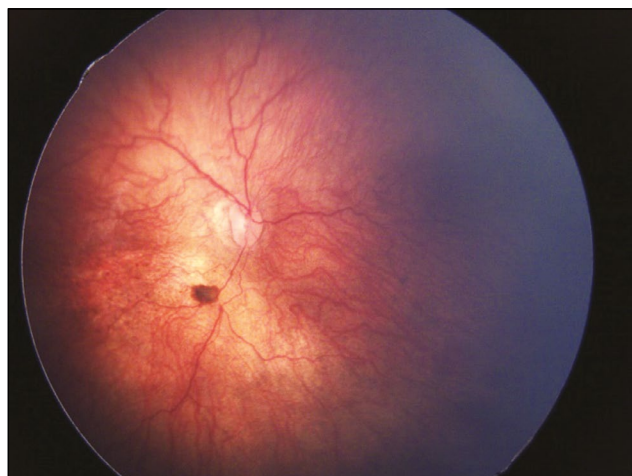
После проведения лазерного лечения и ИВВ ранибизумаба у 12 пациентов (28 глаз, 84,8%) отмечался регресс заболевания (рис. 3, 4). У пяти пациентов (6 глаз, 16,2%) наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием локальной отслойки сетчатки, что потребовало проведения оперативного лечения.



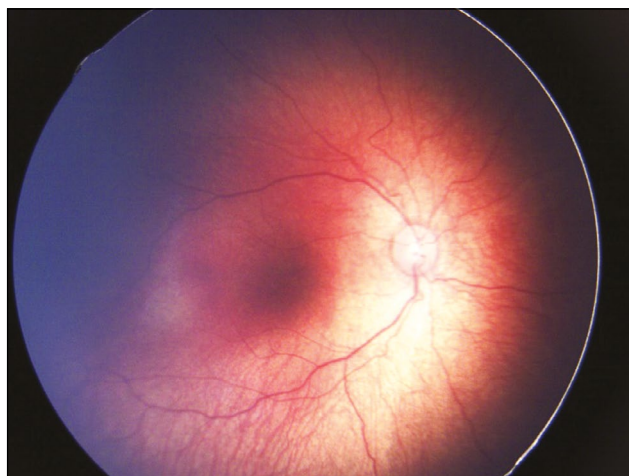
**Рис. 1.** Задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных. Срок гестации 23 недель. Масса тела при рождении 600 г.  
**Fig. 1.** APROP. GA 23 wks. BW 600 g.



**Рис. 2.** Ретинопатия недоношенных III стадии, «плюс болезнь». Срок гестации 25 недель. Масса тела при рождении 770 г.  
**Fig. 2.** ROP III, "Plus disease". GA 25 wks. BW 770 g.



**Рис. 3.** Задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных. 37 недель после интравитреального введения ранибизумаба.  
**Fig. 3.** APROP. 37 wks. after IVI ranibizumab.



**Рис. 4.** Ретинопатия недоношенных III стадии, «плюс болезнь». 26 недель после интравитреального введения ранибизумаба.  
**Fig. 4.** ROP III, "Plus disease". 26 wks. after IVI ranibizumab.

Пациентам с IVa стадией РН (5 пациентов, 6 глаз) была проведена микроинвазивная 25G или 27G ласссберегающая витрэктомия. Из этой группы детей полный регресс заболевания после оперативного лечения достигнут у одного пациента (1 глаз, 16,7%). Частичный регресс с сохранением периферической складки сетчатки отмечался у двух пациентов (2 глаза, 33,3%). У двух пациентов (3 глаза, 50%) заболевание прогрессировало до V стадии с развитием тотальной отслойки сетчатки. Все случаи прогрессирования РН до V стадии были у пациентов с задней агрессивной ретинопатией и ранее проведённой лазеркоагуляцией сетчатки.

В результате комплексного лечения тяжёлых форм активной стадии ретинопатии недоношенных, включающего лазеркоагуляцию аваскулярных зон сетчатки, интравитреальное введение ингибитора ФРСЭ и микроинвазивную ласссберегающую витрэктомию, в областном детском офтальмологическом центре МКМЦ «Бонум»

г. Екатеринбурга получены определённые результаты. Полный регресс с прилеганием сетчатки наблюдается у 13 пациентов (28 глаз, 84,8%), из них у одного пациента (1 глаз, 3,0%) регресс достигнут после витрэктомии. Частичный регресс с формированием периферической складки сетчатки после витрэктомии достигнут у двух пациентов (два глаза, 6,1%). Прогрессирование ретинопатии недоношенных до V стадии с развитием тотальной отслойки сетчатки отмечен у двух пациентов (3 глаза, 9,1%).

Прогрессирование до V стадии ретинопатии недоношенных и потеря зрительных функций отмечалось только у пациентов с задней агрессивной формой ретинопатии недоношенных. На момент начала лечения этих пациентов не было возможности применения ИВВ ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР). На момент исследования срок наблюдения составляет от 6 до 32 недель после начала лечения. Осложнений



во время лечения и катamnестического лечения не наблюдалось.

Результаты, полученные авторами при комплексном лечении активной стадии ретинопатии недоношенных, соответствуют результатам применения ингибиторов СЭФР в активной стадии РН, описанным в литературе [2–7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ингибитора СЭФР ранибизумаба (торговое наименование «Луцентис») в комплексе лечения активной стадии ретинопатии недоношенных представляет собой современный эффективный метод лечения, позволяющий добиться полного регресса заболевания в 84,8% случаев.

Комплексное лечение тяжёлых стадий активной РН с применением лазерного лечения, инъекций СЭФР и лентесберегающей витрэктомии позволило сохранить зрение у 90,9% пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ // Российская педиатрическая офтальмология. 2012. № 1. С. 5–7.
2. Катаргина Л.А., Демченко Е.Н. Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных) // Российский офтальмологический журнал. 2020. Т. 13, № 4. С.70–74.
3. Ретинопатия недоношенных / под ред. В.В. Нероева, Л.А. Катаргиной. М.: ИКАР, 2020.
4. 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. Vol. 37, N 4. P. 710–717. doi: 10.1097/IAE.0000000000001241

## REFERENCES

1. Katargina LA. Retinopatiya nedonoshennykh, sovremennoe sostoyanie problemy i zadachi organizatsii oftal'mologicheskoi pomoshchi nedonoshennym detyam v RF. *Russian pediatric ophthalmology*. 2012;(1):5–7. (In Russ).
2. Katargina LA, Demchenko EN. Noveye vozmozhnosti v vedenii patsientov s retinopatiei nedonoshennykh (obzor literatury i analiz sobstvennykh dannykh). *Russian pediatric ophthalmology*. 2020;13(4):70–74. (In Russ).
3. Neroev VV, Katargina LA, editors. *Retinopatiya nedonoshennykh*. Moscow: IKAR; 2020. (In Russ).
4. 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):710–717. doi: 10.1097/IAE.0000000000001241

5. Menke MN, Framme C, Nelle M, et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease // *BMC Ophthalmol*. 2015. Vol. 15, N. P. 20. doi: 10.1186/s12886-015-0001-7
6. 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 // *Lancet*. 2019. Vol. 394, N 10208. P. 1551–1559. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3
7. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited // *Arch Ophthalmol*. 2005. Vol. 123, N 7. P. 991–999. doi: 10.1001/archophth.123.7.991

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Карякин Михаил Александрович**, кандидат медицинских наук; адрес: Россия, 620149, г. Екатеринбург, ул. Бардина, д. 9-а, телефон +7(343)287-77-70; eLibrary SPIN: 9354-7765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3150-5349>; e-mail: mak1@bk.ru.

**Степанова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии; e-mail: odoc@bonum.info.

**Коротких Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор; eLibrary SPIN: 7326-7197; e-mail: secretar@mcprof.ru.

**Тимофеева Наталья Сергеевна**, врач-офтальмолог; e-mail: odoc@bonum.info.

**Суртаев Сергей Иванович**, врач-офтальмолог; e-mail: odoc@bonum.info.

## AUTHORS INFO

**\*Mikhail A. Kariakin**, MD, PhD; address: 9-a Bardina street, 620149 Ekaterinburg, Russia; Phone: +7(343)287-77-70; eLibrary SPIN: 9354-7765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3150-5349>; e-mail: mak1@bk.ru.

**Elena A. Stepanova**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology; e-mail: odoc@bonum.info.

**Sergey A. Korotkikh**, Dr of Med. Sci., Professor; eLibrary SPIN: 7326-7197; e-mail: secretar@mcprof.ru.

**Natalya S. Timofeeva**, MD, doctor-ophthalmologist; e-mail: odoc@bonum.info.

**Sergey I. Surtaev**, MD, doctor-ophthalmologist; e-mail: odoc@bonum.info.

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author