Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных

О.В. Жукова¹, И.А. Мальцева², А.В. Золотарев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

²ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского», Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье проведен анализ современного состояния проблемы интравитреального применения препаратов — ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) при лечении пороговых стадий ретинопатии недоношенных детей и задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Описаны результаты многоцентровых исследований использования с этой целью пегаптана, бевацизумаба и ранибизумаба. Клинический эффект интравитреального применения ингибиторов VEGF сравнивался с эффективностью лазерной коагуляции (ЛК) сетчатки. Отмечено, что применение ингибиторов VEGF при лечении детей с ретинопатией недоношенных по клинической эффективности не уступает, а порой и превосходит традиционно используемую ЛК сетчатки. В проанализированных исследованиях не было отмечено отрицательного воздействия использованных доз ингибиторов VEGF на ткани глаза, а также на развитие сосудов в организме недоношенных детей. Также в ряде исследований показана возможность эффективного использования интравитреального введения ингибиторов VEGF в сочетании с ЛК бессосудистых зон сетчатки при лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Авторами представлены собственный клинический опыт использования ранибизумаба при лечении ретинопатии недоношенных в пороговой стадии с «плюс-болезнью» и результат наблюдения за пациенткой в течение последующих 9 лет.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, «плюс-болезнь», задняя агрессивная форма, анти-VEGF препараты, ранибизумаб.

Для цитирования: Жукова О.В., Мальцева И.А., Золотарев А.В. Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):216–220. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-216-220.

Vascular endothelial growth factor inhibitors for retinopathy of prematurity

O.V. Zhukova¹, I.A. Mal'tseva², A.V. Zolotarev^{1,2}

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

²T.I. Eroshevskiy Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

The article addresses current treatment modalities for threshold retinopathy of prematurity (ROP) and aggressive posterior retinopathy of prematurity (APROP), in particular, intravitreal administration of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. The results of multicenter clinical trials evaluating pegaptanib, bevacizumab, and ranibizumab are discussed. The clinical effect of intravitreal anti-VEGF drugs was compared to the efficacy of laser retinal photocoagulation. In children with ROP, anti-VEGF drugs are equal or even superior to the conventional laser retinal photocoagulation in terms of clinical efficacy. No negative effects of anti-VEGF drugs on ocular tissues or vasculature development in premature children were demonstrated. Moreover, several studies show the potential efficacy of intravitreal anti-VEGF drugs plus avascular zone photocoagulation for APROP. Finally, our experience with intravitreal ranibizumab for threshold ROP and plus disease in a patient who was followed-up for subsequent 9 years is described.

Keywords: retinopathy of prematurity, plus disease, aggressive posterior retinopathy of prematurity, anti-VEGF drugs, ranibizumab.

For citation: Zhukova O.V., Mal'tseva I.A., Zolotarev A.V. Vascular endothelial growth factor inhibitors for retinopathy of prematurity. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):216–220. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-216-220.

АНГИОГЕНЕЗ И ВАСКУЛОГЕНЕЗ В СЕТЧАТКЕ

Успехи современной неонатологии и оптимизация схем выживания недоношенных детей привели к увеличению числа детей с экстремально низкой массой тела при рождении и, соответственно, к увеличению частоты центральных тяжелых форм ретинопатии недоношенных (РН), более резистентных к проведению лазерной коа-

гуляции (ЛК) аваскулярных зон сетчатки, являющейся на сегодняшний день стандартным методом лечения заболеваний. При «плюс-болезни» 1-й зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) эффективность ЛК не превышает 55–77% [1]. Также ЛК приводит к грубой деструкции и перерождению периферической сетчатки [2, 3].

Поэтому в настоящее время весьма актуальна проблема: как остановить РН и сохранить полноценную сетчатку?

Формирование сосудов в сетчатке в зависимости от стадии ее развития может проходить путем васкулогенеза либо ангиогенеза.

Васкулогенез — это рост сосудов у эмбриона с дифференцировкой ангиобластов в эндотелиоциты. Этот процесс происходит в сетчатке плода с 16-й нед. внутриутробного развития и заканчивается полной васкуляризацией сетчатки в носовой половине к 36 нед., а в височной части — к 38 нед. внутриутробного развития. В случае преждевременного рождения ребенка (ранее 34 нед. беременности) васкулогенез сетчатки не успевает завершиться, на ее периферии сохраняются бессосудистые зоны [4, 5].

Дальнейшее формирование сосудистой системы сетчатки во внеутробном периоде происходит путем *ангиогенеза* — прорастания новых сосудов из уже имеющейся сосудистой сети. Этот путь образования сосудов может приводить как к формированию нормального сосудистого русла, так и к образованию патологических новообразованных сосудов, нарушающих структуру и жизнедеятельность тканей [6]. Процесс ангиогенеза регулируется большим количеством ангиогенных факторов, среди которых одним из основных является фактор роста эндотелия сосудов (*vascular endothelium growth factor* — VEGF). Группа молекул VEGF включает несколько изоформ: VEGF-A, -B, -C, -D, - и плацентарный фактор роста (*placental growth factor* — PlGF). VEGF-A, -B и PlGF являются регуляторами роста кровеносных сосудов, VEGF-C и -D регулируют рост лимфатических сосудов [7–9].

Роль VEGF в патогенезе РН несомненна. Недоношенный ребенок рождается с незавершенным васкулогенезом сетчатки. При этом на границе васкуляризованной и бессосудистой зон сетчатки скапливается большое количество веретенообразных клеток — предшественников сосудистого эндотелия. На 1-й нед. жизни ребенка в сетчатке определяются наиболее высокие уровни VEGF. В дальнейшем идет постепенное их снижение, что определяется во многом парциальным давлением кислорода в крови [10]. Гипероксия, характерная для раннего периода выхаживания недоношенных детей, ведет к снижению уровня VEGF в сетчатке, что, в свою очередь, вызывает апоптоз клеток эндотелия и запустевание сосудов. Именно недостаток VEGF в первые недели постнатального развития недоношенного ребенка способствует развитию I стадии РН [11]. В дальнейшем начинает нарастать гипоксия в бессосудистой зоне сетчатки. Это приводит к повышению уровня VEGF. Веретенообразные клетки реагируют на это образованием массивных межклеточных связей, что нарушает их способность к миграции и формированию нормальных сосудов. Вместо этого веретенообразные клетки активизируются и формируют грубый эндоплазматический ретикулум. Кроме того, активизированные клетки сами могут секретировать ангиогенный фактор. Все это приводит к аномальной вазопротекции и развитию пороговых стадий РН [12].

Анти-VEGF терапия при заболеваниях сетчатки

Открытие препаратов, ингибирующих VEGF и названных анти-VEGF, позволило пересмотреть подход к лечению заболеваний, основой патогенеза которых является рост новообразованных сосудов. Первым антиангиогенным препаратом был TNP-470, клинические испытания которого

для лечения онкологических пациентов были проведены в 1992 г. [13]. Первым антиангиогенным препаратом для подавления роста новообразованных сосудов в сетчатке глаза был бевацизумаб (2003 г.) Позднее были синтезированы пегаптаниб, ранибизумаб, афлиберцепт.

Пегаптаниб — олигонуклеотидный аптамер, ингибирующий биологическую активность VEGF165. Сегодня применение пегаптаниба в офтальмологии разрешено только для лечения неоваскулярной («влажной») формы возрастной макулярной дегенерации.

Применение пегаптаниба в лечении РН описано в двух источниках, причем в обоих исследованиях он использовался в сочетании с ЛК бессосудистых зон сетчатки. Н.А. Mintz-Hittner [14] указывает, что применение пегаптаниба в сочетании с лазерным лечением было эффективным у 91,2% по сравнению с 69,0% в контрольной группе, где была выполнена только ЛК. R. Atrata et al. [15] отмечают эффективность комбинированного лечения у 89,7%. Авторы утверждают, что регресс «плюс-болезни» и развитие периферических сосудов сетчатки проявились значительно быстрее при комбинированном лечении. При этом не было замечено ни системных, ни местных осложнений.

Наибольшее количество работ посвящено применению **бевацизумаба**. Данный препарат представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое направлено против всех изоформ VEGF [16]. Бевацизумаб эффективен при лечении многих ретинопатий, связанных с активацией VEGF, таких как неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, пролиферативная диабетическая ретинопатия, неоваскулярная глаукома.

Применение препарата в практике лечения РН началось сравнительно недавно. Опубликованы результаты применения бевацизумаба в качестве монотерапии при лечении РН II и III стадии с «плюс-болезнью» в 1-й и 2-й зонах, а также при ЗАРН. В работах описано разное количество пациентов — от 1 до 23. В большинстве исследований бевацизумаб вводили интравитреально в дозе 0,625 мг (0,025 мл). Также описано интравитреальное введение бевацизумаба в дозах 0,375 мг, 0,5 мг, 0,75 мг и даже 12,5 мг. Эффективность интравитреальных инъекций бевацизумаба при лечении детей с РН составила, по данным этих авторов, от 90 до 100% [17–24].

В исследовании BEAT-ROP (The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity — Бевацизумаб устраняет ангиогенную угрозу ретинопатии недоношенных), которое проводилось с 2008 по 2014 г., участвовало 150 детей с РН, родившихся до 30-й нед. включительно и с массой тела при рождении 1500 г и менее, с III стадией РН в 1-й и 2-й зонах. Было обнаружено снижение частоты рецидивирующей РН для 1-й зоны у пациентов, получавших интравитреальную анти-VEGF-терапию, по сравнению с частотой ЛК. Рецидив РН возник у 4 детей в группе бевацизумаба (6 из 140 глаз — 4%) и у 19 детей в группе лазерной терапии (32 из 146 глаз — 22%), $p=0,002$. Действие препарата эффективнее в 1-й зоне и менее выражено во 2-й. Авторы отмечают, что «развитие периферических сосудов сетчатки продолжалось после лечения интравитреальным бевацизумабом, в то время как обычная лазерная терапия приводила к необратимому разрушению периферической сетчатки». При анализе рефрактогенеза было обнаружено, что в группе детей с РН III стадии в 1-й и 2-й зонах, пролеченных бевацизумабом, средняя рефракция составляла -1,36 и -0,63 дптр соответственно. В группе детей с такими же стадиями РН, получивших ЛК сетчатки, средняя рефракция со-

ставляла -7,34 дптр после РН в 1-й зоне и -5,20 дптр после РН во 2-й зоне. Таким образом, интравитреальное введение бевацизумаба в дозе 0,625 мг позволило не только купировать проявления РН и сохранить периферию сетчатки, но и у большинства детей нормализовать рефрактогенез [25–28]. В Российской Федерации бевацизумаб для применения в офтальмологии не зарегистрирован.

Афлиберцепт — это рекомбинантный гибридный гликопротеин, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF1 и рецептора VEGF2, соединенных с доменом Fc (фрагмента, способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. До настоящего времени афлиберцепт почти не использовался для лечения детей с РН. В литературе имеются единичные сообщения о результатах лечения афлиберцептом детей с пограничными стадиями РН, в которых отмечен положительный результат у 86% пролеченных пациентов [29]. В настоящее время проводится многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности интравитреальных инъекций афлиберцепта у детей с активной РН по сравнению с ЛК сетчатки: Aflibercept for Retinopathy of Prematurity — Intravitreal Injection Versus Laser Therapy (FIREFLEYE). Исследование было начато в июне 2019 г. В него включено 113 детей, гестационный возраст которых — 32 нед. и менее, вес при рождении — 1500 г и ниже. Стадии РН, подлежащие лечению в данном исследовании: 1-я зона — РН 1+, 2+, 3+; 2-я зона — РН 2+, 3+ и ЗАРН. Анализ непосредственных и отдаленных результатов этого исследования будет закончен в феврале 2021 г., после чего полученные данные будут опубликованы [30].

Ранибизумаб — Fab-фрагмент рекомбинантного моноклонального антитела к VEGF, эффективно подавляющий пролиферацию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию сетчатки и уменьшающий проницаемость сосудов. При введении ранибизумаба в стекловидное тело (1 раз в месяц) его концентрация в плазме крови достигает максимального значения в течение суток после инъекции и находится в диапазоне 0,79–2,9 нг/мл. Минимальная концентрация ранибизумаба в плазме крови находится в диапазоне 0,07–0,49 нг/мл. Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови приблизительно в 90 000 раз ниже таковой в стекловидном теле [31].

Опубликовано множество исследований использования ранибизумаба в качестве монотерапии. Препарат вводился пациентам с ЗАРН и с пороговыми стадиями РН в 1-й зоне в дозах от 0,12 до 0,3 мг. Даже при минимальных дозировках регресс активных стадий РН после однократной инъекции ранибизумаба был получен, по разным данным, в 73,1–75,6% пролеченных глаз. Еще 25% глаз понадобилась повторная инъекция ранибизумаба или дополнительная ЛК сетчатки. В целом положительный результат (регресс ретинопатии и завершение васкуляризации сетчатки) был получен у 98,2–100% пациентов. Осложнений местного или системного характера ни в одном исследовании отмечено не было [32–37].

Одно из наиболее авторитетных контролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности интравитреальных инъекций ранибизумаба (ИИР) по сравнению с ЛК сетчатки (RAINBOW) было проведено на базе 87 медицинских центров в 26 странах в 2015–2017 гг. В исследовании были проанализированы результаты лечения 214 детей (428 глаз), родившихся ранее 32 нед. гестационного возраста с массой тела при рождении менее 1500 г. У всех детей имела место двусторонняя актив-

ная РН I и II стадии с «плюс-болезнью» либо III стадии в 1-й зоне, III стадии с «плюс-болезнью» во 2-й зоне, либо ЗАРН. Все дети были рандомизированно разделены на 3 примерно одинаковые по численности группы: 1-й группе интравитреально вводили ранибизумаб в дозе 0,2 мг, 2-й группе — ранибизумаб в дозе 0,1 мг, 3-й группе выполнялась ЛК бессосудистых зон сетчатки. Было установлено, что наиболее эффективной оказалась ИИР в дозе 0,2 мг. В этой группе удалось купировать развитие РН у 80% пациентов. Введение ранибизумаба в дозе 0,1 мг было эффективным у 75% детей, тогда как ЛК оказалась эффективной только в 66% случаев. Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови после ИИР 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, отсутствовали различия между 3 группами терапии [38]. Аналогичная динамика уровня VEGF в сыворотке крови после ИИР была получена в исследовании X. Chen et al. Также не было выявлено неблагоприятных системных осложнений, связанных с ИИР [39]. В настоящее время проводится продленное нерандомизированное открытое исследование RAINBOW, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения ранибизумаба у пациентов с РН. В исследование включены пациенты, получившие от 1 до 2 ИИР в дозах 0,1 мг и 0,2 мг, при повторных инъекциях интервал между ними составил не менее 28 дней. Срок наблюдения за пациентами достигнет 5 лет. 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 рецидива РН. Завершение исследования планируется к концу 2022 г. [40].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В клинической практике детского отделения ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского» ИИР при лечении II–III стадии РН с «плюс-болезнью» применялись у 3 пациентов. Был получен положительный непосредственный результат — продолжилась васкуляризация бессосудистых зон сетчатки. Отдаленный результат удалось проследить только в 1 случае.

Пациентка Х. родилась на 28-й нед. беременности с массой тела 800 г. Консультация проведена 01.12.2010 г., в срок 37 нед. постконцептуального возраста. Была обследована на педиатрической ретинальной камере RetCam Clarity (Clarity Medical Systems, Inc., США), поставлен диагноз: OD — РН II+, 2-я зона, суммарно 12 часовых меридианов, активная стадия, OS — РН III+, 2-я зона, суммарно 12 часовых меридианов, активная стадия. Поскольку технической возможности выполнить ЛК сетчатки либо криопексию в тот период не было, консилиумом офтальмологов и педиатров-неонатологов было принято решение провести лечение путем ИИР в дозе 0,2 мг. Было получено добровольное информированное согласие родителей на данный вид лечения. На первом этапе была проведена ИИР в левый глаз. Второй этап — ИИР в правый глаз — удалось провести только через 7 дней из-за общесоматических противопоказаний к более раннему ане-

стеziологическому пособию. В левом глазу полный регресс наступил через 1 нед. после инъекции, васкуляризация сетчатки завершилась через 4 нед. В правом глазу из-за более позднего вмешательства процесс удалось остановить на стадии IVa, в результате чего сформировалась серповидная складка сетчатки. Девочка постоянно наблюдается в детском отделении ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского», получает курсы дедистрофического и плеоптического лечения.

В настоящее время ребенку 9 лет. Девочка соматически здорова, посещает общеобразовательную школу. По данным обследования в марте 2020 г.:

Visus OD = 0,02 sph -1,0 cyl -1,5 ax 105° = 0,08.

Visus OS = 0,1 sph -3,0 cyl -1,5 ax 12° = 0,4.

Ультразвуковая оптическая биометрия: OD = 21,9 мм, OS = 23,5 мм.

Объективно: небольшой горизонтальный нистагм, глаза попеременно отклоняются к носу до 10° по Гиршбергу. Оптические среды прозрачные. Глазное дно: OD — диск зрительного нерва бледно-розовый, границы ступенчатые с височной стороны, от него отходит серповидная складка сетчатки, прикрывающая макулярную область. Сосуды сужены, аваскулярных зон нет. OS — диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды незначительно сужены, макулярный рефлекс не контурируется. Аваскулярных зон сетчатки нет.

Исследование зрительных вызванных потенциалов: OU — пики P100 быстро выделяются из фоновой ритмики, сохранены по форме, амплитуде, латентности.

По данным оптической когерентной томографии: справа определяется темпоральное натяжение макулы; слева послойная структура сетчатки не нарушена, фовеолярная ямка не сформирована, на доступных осмотру участках изменений не выявлено. Диагноз: OD — серповидная складка сетчатки, OS — гипоплазия макулы.

На ультразвуковом исследовании в обоих глазах определяются единичные слабовыраженные плавающие помутнения в стекловидном теле и незначительное уплотнение задней гиалоидной мембраны. Справа у диска зрительного нерва уплотнение и локальная проминенция до 1,6 мм.

Было проведено общесоматическое обследование ребенка, включающее консультации педиатра, кардиоревматолога, ультразвуковое исследование почек и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. По заключению педиатра девочка соматически здорова.

Осмотр кардиоревматолога: границы сердца в пределах возрастной нормы, тоны сердца ритмичные, имеется функциональный систолический шум. Суставы без особенностей. В наблюдении кардиолога не нуждается.

Ультразвуковая диагностика почек: положение обычное. Размеры: правая — 87×37×36 мм, левая — 86×39×37 мм. Кортико-медуллярная дифференциация не нарушена, паренхима толщиной 13,0 мм, кисты не определяются. Область надпочечников не увеличена. Заключение: патологии не выявлено.

МРТ головного мозга: расширены единичные периваскулярные пространства в паравентрикулярных зонах, расширены поверхностные вены головного мозга. Заключение: признаки перинатальной энцефалопатии.

Учитывая данные обследований, осмотров специалистов, можно заключить, что грубых структурных и функциональных изменений органов после ИИР у данного ребенка не наблюдается. Сетчатка правого глаза пациентки Х. до ИИР и в возрасте 9 лет представлена на рисунке 1.

Рис. 1. Сетчатка правого глаза пациентки Х.: А — в возрасте 7 мес., ретинопатия недоношенных II стадии, «плюс-болезнь»; В — в возрасте 9 лет

Fig. 1. The retina of the right eye: А — 7 months old (ROP stage 2, plus disease); В — 9 years old

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство исследований продемонстрировали эффективность анти-VEGF препаратов при лечении пороговых стадий РН и ЗАРН, превышающую таковую у традиционной ЛК сетчатки. При этом сохраняется структура периферии сетчатки, рефрактогенез приближается к нормальному, что позволяет избежать высокой миопии, развивающейся после ЛК. Исследования, проведенные в отношении ранибизумаба, и наш собственный клинический опыт убеждают в безопасности интравитреального введения ранибизумаба в дозе 0,2 мг как для структур глазного яблока, так и для развития всего организма недоношенного ребенка. Благодаря убедительности и доказательности проведенных исследований ранибизумаб стал первым и единственным в настоящее время анти-VEGF препаратом, разрешенным к применению для лечения РН детей I+, II+, III или III+ стадии в 1-й зоне, III+ стадии во 2-й зоне ЗАРН [41].

Литература/References

1. Ретинопатия недоношенных. Под ред. В.В. Нероева, Л.А. Катаргиной. М.: ИКАР; 2020. [Retinopathy of prematurity. Ed. V.V. Neroev, L.A. Katargina. M.: IKAR; 2020 (in Russ.).]
2. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. Российская педиатрическая офтальмология. 2012;1:5–7. [Katargina L.A. Retinopathy of prematurity, current state of the problem and tasks of organization of ophthalmological care for premature children in the Russian Federation. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2012;1:5–7 (in Russ.).]
3. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: итоги 3-летнего опыта лазерного лечения детей со сроком гестации 22–26 недель в условиях неонатального центра. Ретинопатия недоношенных — 2016. Сборник трудов научно-практической конференции с международным участием. 2016;1:123–126. [Saidasheva E.I., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity: results of 3-year experience of laser treatment of children with a gestation period of 22–26 weeks in a neonatal center. Retinopathy of prematurity — 2016. Proceedings of a scientific and practical conference with international participation. 2016;1:123–126 (in Russ.).]
4. Carmeliet P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature. 2011;473(7347):298–307. DOI: 10.1038/nature10144.
5. Аветисов С.Э., Кашченко Т.П., Шамшинова А.М. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина; 2005. [Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. Visual functions and their correction in children. M.: Meditsina; 2005 (in Russ.).]
6. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nat Med. 2003;9:653–660. DOI: 10.1038/nm0603-653.
7. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev. 2004;25:581–611. DOI: 10.1210/er.2003-0027.
8. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН. 2012;2:23–34. [Chehonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. The Role of VEGF in the development of neoplastic angiogenesis. Vestnik RAMN. 2012;2:23–34 (in Russ.).]
9. Leung D., Cachianes G., Kuang W. et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science. 1989;246(4935):1306–1309. DOI: 10.1126/science.2479986.
10. Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B. et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease. Prog Retin Eye Res. 2008;27(4):331–371. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.001.

11. West H., Richardson W.D., Fruttiger M. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels astrocytes. Development. 2005;132(8):1855–1862. DOI: 10.1242/dev.01732.
12. Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A. et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol. 1995;113(12):1538–1544. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100120068012.
13. Marui S., Itoh F., Kozai Y. et al. Chemical modification of fumagillin. I. 6-O-acyl, 6-O-sulfonyl, 6-O-alkyl, and 6-O- (N-substituted-carbamoyl) fumagillols. Chem Pharm Bull. 1992;40:96–101. DOI: 10.1248/cpb.40.96.
14. Mintz-Hittner H.A. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. Eur J Ophthalmol. 2012;22(5):685–686. DOI: 10.5301/ejo.5000176.
15. Autrata 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. Ophthalmol. 2012;22(5):687–694. DOI: 10.5301/ejo.5000166.
16. Bashshur Z.F., Haddad Z.A., Schakal A.R. et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. J Ophthalmol. 2009;148(1):59–65. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.02.006.
17. Axer-Siegel R., Snir M., Friling R. et al. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or mono-therapy for severe retinopathy of prematurity. Retina. 2011;31:1239–1247. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820d4000.
18. Dorta P., Kythenthal A. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. Retina. 2010;30(4):32–36. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ca146b.
19. Harder B.C., von Baltz S., Jonas J.B., Schlichtenbrede F.C. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. J Ocul Pharmacol Ther. 2011;27:623–627. DOI: 10.1089/jop.2011.0060.
20. Mintz-Hittner H.A., Best L.M. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. Curr Opin Pediatr. 2009;2(2):182–187. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3182832925f9.
21. 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;367(7):603–615. DOI: 10.1056/NEJMoa1007374.
22. Quiroz-Mercado H., Martinez-Castellanos M.A., Hernandez-Rojas M.L. et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28:19–25. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318159ec6b.
23. Roohipour R., Ghasemi H., Ghasemi F. et al. Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249:1295–301. DOI: 10.1007/s00417-011-1678-9.
24. Wu W.C., Yeh P.T., Chen S.N. et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. Ophthalmology. 2011;118:176–183. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.04.018.
25. Geloneck M.M., Chuang A.Z., Clark W.L. et al. BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1327–1333. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2772.
26. Kong L., Mintz-Hittner H.A., Penland R.L. et al. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1161–1163. DOI: 10.1001/archophth.2008.1.
27. Mintz-Hittner H.A., Kuffel R.R. Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina. 2008;28(6):831–838. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318177f934.
28. Mintz-Hittner H.A., Geloneck M.M., Chuang A.Z. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. Ophthalmology. 2016;123(9):1845–1855. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318177f934.
29. Salman A.G., Said A.M. Structural, Visual and Refractive Outcome of Intravitreal Aflibercept Injection in High-Risk Prethreshold Type 1 Retinopathy of Prematurity. Ophthalmic Res. 2015;53(1):15–20. DOI: 10.1159/000364809.
30. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Aflibercept for Retinopathy of Prematurity — Intravitreal Injection Versus Laser Therapy (FIREFLEYE). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04004208?view=record>. Access date: 13.07.2020.
31. Huang Q., Zhang Q., Fei P. et al. Ranibizumab Injection as Primary Treatment in Patients with Retinopathy of Prematurity: Anatomic Outcomes and Influencing Factors. Ophthalmology. 2017;124(8):1156–1164. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.018.
32. Sahinoglu-Keskek N., Akkoyun I., Torer B. Favorable outcomes in the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. Eur J Ophthalmol. 2019;1120672119886989. DOI: 10.1177/1120672119886989. Online ahead of print.
33. Meng Q.Y., Cheng Y., Zhao M.W., Liang J.H. The process of retinal vascularization in retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment in China. Int. J. Ophthalmol. 2019;18;12(7):1146–1150. DOI: 10.18240/ijo.2019.07.15.
34. Stahl A., Krohne T.U., Eter N. et al. Comparing Ranibizumab Dosages for ROP. JAMA Pediatrics. 2018;172(3):278–286. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4838.
35. Aldebasi T., Guma M.A., Bashir R. et al. Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Med. Princ. Pract. 2019;28(6):526–532. DOI: 10.1159/000500310.
36. Al Mafrachi, Hussein Z.R., Yasir M.B. et al. Ranibizumab Intravitreal Injection-Monotherapy-Treatment for Retinopathy of Prematurity in Iraq. J. Clin. Exp. Ophthalmol. 2018;9:4. DOI: 10.4172/2155-9570.1000735.
37. 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 Pediatr. 2018;172(3):278–286. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4838.
38. 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;394(10208):1551–1559. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3.
39. Chen X., Zhou L., Zhang Q. et al. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels before and after Intravitreal Ranibizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. 2019;2019:2985161. DOI: 10.1155/2019/2985161.
40. US National Institutes of Health.ClinicalTrials.gov. NCT02640664. Rainbow Extension Study (RainbowExt). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640664>. (access date: 28.06.2020 r.).
41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЛУЦЕНТИС® ЛСР-004567/8 от 15.06.2020. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0264cec1-448c-4ceb-8ce4-b0ae7702f557&t=. Дата обращения: 18.06.2020. [Instructions for the medical use of the drug Lucentis® LSR-004567/8 dated 15.06.2020. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0264cec1-448c-4ceb-8ce4-b0ae7702f557&t=. Access date: 18.06.2020 (in Russ.).]

Сведения об авторах:

¹Жукова Ольга Владимировна — д.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-1246-370X;

²Мальцева Ирина Александровна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-0905-055X;

^{1,2}Золотарев Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, главный врач, ORCID iD 0000-0002-9107-5221.

¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

²ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского». 443068, Россия, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 158.

Контактная информация: Жукова Ольга Владимировна, e-mail: olga-g@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.10.2020.

About the authors:

¹Olga V. Zhukova — *Doct. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-1246-370X;

²Irina A. Mal'tseva — *ophthalmologist*, ORCID iD 0000-0003-0905-055X;

^{1,2}Andrey V. Zolotarev — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Head Doctor, ORCID iD 0000-0002-9107-5221.

¹Samara State Medical University. 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation.

²T.I. Eroshvskiy Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital. 158, Novo-Sadovaya str., Samara, 443068, Russian Federation.

Contact information: Olga V. Zhukova, e-mail: olga-g@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 12.10.2020.