

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 617.735-053.32-085

*Садовникова Н.Н., Присич Н.В., Бржеский В.В.*

### АНТИ-VEGF ТЕРАПИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, РФ

Проанализированы более 50 публикаций за период с 2005 по 2015 гг., касающихся применения лекарственных препаратов из антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста (в том числе применение препаратов «off-label»), как потенциально перспективный способ терапии ретинопатии недоношенных. В подавляющем большинстве исследований применение анти-VEGF препаратов (бевацизумаб, ранибизумаб, пегаптаниб) в виде монотерапии или в комбинации с лазеркоагуляцией признано эффективным в лечении III+ стадии активного периода ретинопатии недоношенных. Важным преимуществом монотерапии является то, что в отличие от традиционной лазеркоагуляции, не возникает необратимой деструкции периферической сетчатки. Более того, интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза не препятствует продолженному росту сосудов в периферическую сетчатку, что подтверждается данными флюоресцентной ангиографии и электроретинографии. Вместе с тем опубликован ряд исследований, описывающих роль сосудистого эндотелиального фактора роста в нормальном ангиогенезе, гломерулогенезе, нормальной альвеолизации в ходе развития легких. Выявлено также, что бевацизумаб проникает из стекловидного тела в системный кровоток и вызывает снижение уровня VEGF у детей с ретинопатией недоношенных. В связи с этим все авторы отмечают необходимость дальнейших исследований, касающихся безопасности указанных препаратов, их влияния на другие органы и системы в процессе созревания (с мониторингом концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови) и возможных отдаленных системных побочных эффектов. Спорными остаются и вопросы, касающиеся дозировки и сроков интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных; бевацизумаб; ранибизумаб; анти-VEGF терапия; обзор.

**Для цитирования:** Садовникова Н.Н., Присич Н.В., Бржеский В.В. Анти-VEGF терапия ретинопатии недоношенных. Обзор литературы. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11(4): 212-220. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-4-212-220>.

**Для корреспонденции:** Садовникова Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, зав. офтальмологическим отделением Клиники ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail [natasha.sadov@mail.ru](mailto:natasha.sadov@mail.ru)

*Sadovnikova N.N., Prisich N.V., Brzhesky V.V.*

### ANTI-VEGF THERAPY OF RETINOPATHY OF PREMATURITY

State budgetary educational institution of higher professional education "Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

Laser photocoagulation of avascular retina remains the standard method for the treatment of retinopathy of prematurity (RP). At the same time, the outcomes of combined multi-stage surgical interventions on the patients presenting with this condition leave much to be desired. In the present review, we have undertaken the analysis of more than 50 articles related to the use of antibodies against the vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) that were published during the period from 2005 to 2015; the analysis included the use of the "off-label" medications as the potentially promising method for the treatment of retinopathy of prematurity. In the overwhelming majority of the studies, the use of anti-VEGF therapy as monotherapy or in the combination with conventional laser photocoagulation has been shown to be efficient for the treatment of stage III+ of the active period of retinopathy of prematurity. One of the important advantages of monotherapy is it does not cause the irreversible destruction of the peripheral retina, in contrast to the action of laser photocoagulation. Moreover, the intravitreal administration of the inhibitors of angiogenesis does not interfere with the growth of blood vessels in the peripheral retina as demonstrated by fluorescein angiography and electroretinography. At the same time, the results of certain published investigations give evidence of the important role played by the vascular endothelial growth factor in the processes of angiogenesis, glomerulogenesis, and alveolarization during the normal lung development. In addition, it has been demonstrated that bevacizumab can migrate from the vitreous body and penetrate into the systemic circulation where it causes the reduction of the serum VEGF levels in the infants presenting with retinopathy of prematurity. In connection with this, the majority of the authors emphasize the necessity of further investigations (based on the results of monitoring the concentration of serum VEGF) for the evaluation of the safety of such medications, their potential long-term effects on other organs and systems in the course of their development as well as possible adverse reactions they are likely to induce. Some problems related to the timing and dosage of the intravitreal administration of the inhibitors of angiogenesis remain a matter of controversy.

**Keyword:** retinopathy of prematurity; bevacizumab; ranibizumab; anti-VEGF therapy; review.

**For citation:** Sadovnikova N.N., Prisich N.V., Brzhesky V.V. Anti-VEGF-therapy of retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya (Russian pediatric ophthalmology)* 2016; 11(4): 212-220. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-4-212-220>.

**For correspondence:** Sadovnikova Nataliya Nikolaevna, candidate med. sci., head of Ophthalmological Department, State budgetary educational institution of higher professional education "Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: [natasha.sadov@mail.ru](mailto:natasha.sadov@mail.ru)

**Conflict of interests:** The authors declare no conflict of interests.

**Funding:** The study had no sponsorship.

Received: 25 June 2016

Accepted: 25 July 2016

Как известно, ретинопатия недоношенных (РН) представляет собой вазопролиферативное заболевание глаз, поражающее недоношенных детей. В настоящее время оно является лидирующей причиной слепоты и слабовидения в развитых и развивающихся странах. Безусловно, на сегодняшний день достигнуты существенные успехи в хирургическом лечении рассматриваемого заболевания: крио- и лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки [1, 2], витрэктомия при формировании ее отслойки и др. [3]. Вместе с тем результаты комплексного, зачастую многоэтапного, хирургического лечения таких больных остаются неутешительными [3, 4].

В представленном обзоре литературы обсуждается применение лекарственных препаратов из антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста, как потенциально перспективному способу терапии данного заболевания, хотя в нашей стране их применение пока сдерживается отсутствием соответствующего разрешения Фармкомитета.

### 1. РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РН

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF) представляет собой гликопротеин, ангиогенный фактор, который оказывает митогенный эффект на эндотелиальные клетки сосудов. VEGF секретируется мезенхимальными веретенообразными клетками и астроцитами под воздействием тканевой гипоксии в созревающей аваскулярной сетчатке. Он необходим для физиологического ангиогенеза, то есть процесса формирования новых капилляров из уже существующих, путем миграции и пролиферации дифференцированных эндотелиальных клеток. Главным стимулом к ангиогенезу является недостаток кислорода (гипоксия или ишемия), который запускает экспрессию ангиогенов, в частности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторов. VEGF стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует вазодилатации [4–6]. Соответственно блокирование действия VEGF ожидаемо снижает сосудистую активность, связанную с РН [7]. Вместе с тем, следует иметь в виду, что сосудистый эндотелиальный фактор роста незаменим и при нормальном ангиогенезе участвует в гломерулогенезе, необходим для нормальной альвеолизации в ходе развития легких, повышает синтез сурфактанта, и даже рассматривался как потенциальный препарат для терапии респираторного дистресс-синдрома [8–11].

Таким образом, регуляция VEGF, безусловно, играет важную роль в нормальном ангиогенезе как в ходе эмбриогенеза, так и в развитии аномальной неоваскуляризации при пато-

логических состояниях после рождения. Уровень VEGF повышается у детей с пороговой стадией РН [12].

### 2. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РН

Лечение РН методом крио- или лазеркоагуляции опосредованно снижает уровень сосудистого эндотелиального фактора роста путем полной абляции периферической аваскулярной сетчатки, которая его продуцирует [13]. При этом рассматриваемая процедура закономерно сопровождается повреждением коагулируемой сетчатки, на активное функционирование которой в дальнейшем уже рассчитывать не приходится. Рассматриваемую проблему призваны решить анти-VEGF препараты (табл. 1), которые призваны снизить уровень этого фактора роста как в сетчатке, так и в стекловидном теле более щадящим способом без деструкции ткани [13, 14].

Рассмотрим особенности применения перечисленных в таблице препаратов в лечении детей с РН.

#### 2.1. Результаты применения бевацизумаба

На сегодняшний день наиболее активное обсуждение возможностей анти-VEGF терапии в лечении детей с РН связано с бевацизумабом. Этот препарат является гуманизированным рекомбинантным моноклональным антителом, которое селективно связывает все изоформы VEGF и нейтрализует его. Бевацизумаб блокирует связывание фактора роста с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Первоначально препарат был разработан и применяется до сих пор в онкологии в виде внутривенных инъекций. Показаниями к его назначению является метастатическое прогрессирование опухоли при раке ободочной кишки и молочной железы. Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастазирования опухоли и снижению микрососудистой проницаемости.

В то же время в 2005 году американские исследователи P.J. Rosenfeld и соавт. [15] сообщили о первом опыте применения бевацизумаба у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации и прогрессирующим ухудшением зрения. Использование бевацизумаба при РН стало относительно новым направлением витрео-

Таблица 1

Современные анти-VEGF препараты

Лекарственное вещество	Торговое название	Характеристика	Специфичность связывания
Ранибизумаб	Lucentis	Фрагмент рекомбинантных гуманизированных антител к VEGF-A	Все изоформы VEGF-A
Бевацизумаб	Avastin	Рекомбинантные гуманизированные антитела к VEGF-A	Все изоформы VEGF-A
Пегаптаниб	Macugen	Пегилированный адаптомер РНК	VEGF-A <sub>165</sub>
Афлиберцепт	Eylea	Рекомбинантный белок, напоминающий антитело, получен путем слияния надмембранной части рецептора VEGF и IgG	VEGF-A, VEGF-B

Краткие сведения о результативности ИИБ в комбинации с ЛК

Автор	Число детей (глаз)	Основные параметры при рождении		Исходное состояние глаз	Способ лечения	Доза, мг	Результат лечения
		средний ПКВ, нед	средний вес, г				
Chung E.J. et al., 2007 [19]	1 (2)	25	884	1-я зона, стадия III+	ЛК + ИИБ одномоментно	0,75	Регресс (100%)
Shah P.K. et al., 2011 [20]	1 (1)	31	1170	Задняя агрессивная РН, рубеоз радужки	Предварительная ЛК; ИИБ вторым этапом	0,75	Регресс (100%)
Honda S. et al., 2008 [21]	1 (1)	23	598	Стадия IVa	Предварительная ЛК; ИИБ вторым этапом	0.40	Воронкообразная отслойка сетчатки
Lalwani G.A. et al., 2008 [22]	3 (5)	24	721,6	Пороговая РН, затем реактивация неоваскуляризации в 1-й зоне, отслойка сетчатки	Предварительная ЛК; ИИБ вторым этапом	0,625	Регресс РН (80%) Регматогенная отслойка сетчатки (20%)
Law J.C. et al., 2010 [23]	7 (13)	25	700	Рубеоз радужки, помутнение стекловидного тела, витреальные и ретинальные геморрагии, витреальные тракции	ЛК – 8 глаз одномоментно; 5 глаз ИИБ вторым этапом	0,75	Регресс РН (69%) Отслойка сетчатки (31%)
Lee J.Y. et al., 2010 [18]	8 (16)	25,7	820,6	1-я зона/задняя часть 2-й зоны	ЛК + ИИБ одномоментно	0.50	Регресс РН (100%)
Erol N. et al., 2010 [28]	4 (7)	?	?	1-я зона/задняя часть 2-й зоны, стадия III+	Предварительная ЛК; ИИБ вторым этапом	?	Регресс РН (80%)
Nazari H. et al., 2010 [24]	8 (14)	27.6	1047	Тяжелая РН с витреальными и ретинальными геморрагиями	Предварительная ЛК; ИИБ вторым этапом	0,625	Регресс РН (100%)
Wutthiworawong B. et al., 2011 [25]	12 (23)	?	?	Задняя агрессивная РН	ЛК + ИИБ одномоментно	?	Регресс РН (100%)
Axer-Siegel R. et al., 2011 [26]	4 (8)	24–27	630–1131	1-я зона/задняя часть 2-й зоны стадии II, III, IVa, «плюс-болезнь»	Предварительная ЛК; ИИБ вторым этапом	0,75	Макулярная складка в 1 случае (12,5%)
Roohipoor R. et al., 2011 [27]	8 (8)	28,5	1218	2-я зона, III стадия; гифема (3), витреальные геморрагии (1), персистирующая активность (4)	Предварительная ЛК; ИИБ вторым этапом	0,625	Регресс РН (100%)

Пр и м е ч а н и е. ? – сведений в литературном источнике нет.

ретиальной хирургии и вопрос адекватности его использования при этой патологии остается открытым. Тем не менее первые позитивные клинические результаты и относительно невысокая стоимость препарата в последние 10 лет стимулировали широкое применению бевацизумаба off-label для лечения РН. Большая молекулярная масса бевацизумаба, в сочетании с длительным периодом его полувыведения из уплотненного стекловидного тела недоношенного ребенка и обеспечивают продолжительный локальный анти-VEGF эффект препарата.

Вместе с тем в настоящее время проведено лишь одно рандомизированное мультицентровое исследование BEAT-ROP (“Bevacizumab eliminates the angiogenic threat of retinopathy of prematurity”) [16], призванное оценить эффективность интравитреальной инъекции бевацизумаба (ИИБ) в лечении РН III стадии с признаками прогрессирования заболевания с локализацией в 1-й зоне или в зад-

ней части 2-й зоны. В исследовании участвовали 150 недоношенных детей, которым выполняли либо однократную интравитреальную инъекцию бевацизумаба в дозировке 0,625 мг, либо традиционную лазерную коагуляцию сетчатки на обоих глазах. Эффективность сравниваемых методов оценивали по результатам обследования 143 детей, доживших до 54-й недели постконцептуального возраста (ПКВ), по частоте прогрессирования РН на одном или обоих глазах, потребовавшей повторного лечения. Доказано явное преимущество интравитреальной инъекции бевацизумаба по сравнению с традиционной лазеркоагуляцией (ЛК). Частота прогрессирования РН после инъекции бевацизумаба составила 6%, а после лазерного лечения – 25%. И все же, несмотря на такие оптимистичные результаты, сами авторы акцентируют внимание на том, что выполненного ими исследования еще недостаточно, чтобы оценить безопасность применения препарата и его влияние на

Краткие сведения о результативности однократной ИИБ (монотерапия)

Автор	Число детей (глаз)	Основные параметры при рождении		Исходное состояние глаз	Доза, мг	Результат лечения
		средний ПКВ, нед	средний вес, г			
Kong L. et al., 2008 [34]	1 (2)	22	350	II+ стадия 1-я зона, III+ стадия 2-я зона	0,5	Регресс РН
Quiroz-Mercado H. et al., 2008 [31]	13 (18)	29,1	1233	Стадии IVa, IVb, III+	12,5	Регресс РН – 94%, отслойка сетчатки – 6%
Mintz-Hittner H.A. et al., 2009 [29]	11 (22)	24,3	706	1-я зона и задняя часть 2-й зоны, задняя агрессивная РН	0,625	Регресс РН – 100%
Dorta P. et al., 2010 [32]	7 (12)	25,5	846	1-я или 2-я зона, задняя агрессивная РН	0,625	Регресс РН – 100%
Mintz-Hittner H.A. et al. (BEAT-ROP study), 2011 [16]	70 (140)	24,2	615	III+ стадия 1-я зона	0,625	Регресс РН – 94%
		24,5	689	III+ стадия, задняя часть 2-й зоны	0,625	Регресс РН – 95%
Axer-Siegel R. et al., 2011 [26]	5 (10)	24–26	620–825	Задняя агрессивная РН	0,75	Регресс РН – 100%
Roohipoor R. et al., 2011 [27]	2(4)	28,5	1218	Задняя агрессивная РН	0,75	Регресс РН – 100%, на 2 глазах потребовалась дополнительная ЛК
Harder B.C. et al., 2011 [33]	12(23)	25,1	625	Пороговая РН в 1-й и во 2-й зоне, задняя агрессивная РН	0,375	Регресс РН – 100%
Wu W.C. et al., 2011 [35]	23(41)	25,7	845	III+ стадия 1-я и 2-я зона	0,625	Регресс РН – 90%, на 4-х глазах потребовалась дополнительная ЛК

другие органы и системы в процессе созревания недоношенного ребенка.

Кроме рассмотренного рандомизированного клинического исследования, опубликовано еще множество сообщений, касающихся применения ИИБ в лечении РН, в том числе в комбинации с традиционной ЛК или витрэктомией [17–28]. Все эти исследования различались дизайном и применяемой дозой бевацизумаба (табл. 2), хотя наиболее часто использована его дозировка 0,625 мг. При этом из 109 случаев в 41 (38%) инъекция бевацизумаба была выполнена одномоментно в дополнение к лазерной фотокоагуляции, а в 35 (32%) случаях бевацизумаб был использован для повторного лечения тяжелой РН, рефрактерной к ЛК. На 33 (30%) глазах инъекция бевацизумаба потребовалась из-за ограниченной видимости глазного дна вследствие геморрагий или других помутнений стекловидного тела, из-за недостаточного мириаза, а также из-за нестабильного состояния детей, небезопасного для длительной общей анестезии. В результате на 101 (93%) глазу признаки «плюс-болезни» полностью исчезли и ретинопатия регрессировала без осложнений и с хорошим анатомическим результатом. Однако на 7 (6%) глазах ретинопатия все же прогрессировала с развитием тракционной отслойки сетчатки с фиброзированием и сокращением неоваскулярных мембран, а на 1 (1%) глазу сформировалась складка в макулярной области сетчатки.

Об использовании ИИБ в качестве монотерапии (чаще всего в дозе 0,625 мг) опубликовано также множество исследований, в которые, в общей

сложности, были вовлечены 136 пациентов (263 глаза), в основном с задней агрессивной формой РН (табл. 3) [26, 27, 29–34]. На 257 (97%) глазах признаки «плюс-болезни» были полностью купированы и ретинопатия регрессировала без осложнений с хорошим анатомическим результатом. На 6 глазах пришлось все же выполнить ЛК сетчатки через 1,5 месяца после ИИБ, несмотря на первый позитивный эффект от лечения. На 4 (1,5%) глазах возникли кровоизлияния в стекловидное тело, преретинальные кровоизлияния, на 4 (1,4%) глазах отмечалось прогрессирование РН с развитием отслойки сетчатки.

Важным преимуществом монотерапии бевацизумабом является то, что в отличие от ЛК, не возникает необратимой деструкции периферической сетчатки. Более того, интравитреальное введение бевацизумаба не препятствует продолженному росту сосудов в периферическую сетчатку [14, 18], что подтверждалось данными флюоресцентной ангиографии [36] и электроретинографии [20].

Интересным представляется морфологическое исследование американских ученых [34], проведенное на кадаверных глазах недоношенного ребенка, погибшего от полиорганной недостаточности на 51-й неделе ПКВ, которому дважды интравитреально вводили бевацизумаб по поводу II и затем III стадии РН. Гистологическое исследование и иммуногистохимический анализ показали отсутствие признаков воспаления в передней камере, радужке, хориоиде, зрительном нерве и склере. Все слои сетчатки были морфологически не изменены, без признаков воспаления, апоптоза или некроза.

Очень важна своевременность выполнения инъекции бевацизумаба. М.Т. Trese [37] придерживается того мнения, что проведение анти-VEGF терапии оправдано после 30-й недели ПКВ, во вторую фазу развития РН. В то же время, в период между 36-й и 40-й неделями ПКВ возрастает концентрация трансформированного фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), естественного антагониста VEGF, который играет важную роль в заживлении ран и рубцевании. TGF- $\beta$  становится единственным после блокирования VEGF препаратами, и это может в конечном итоге усугубить пролиферацию тканей и явиться причиной тракционных изменений. Если анти-VEGF препарат применен позже, уже на фоне развивающейся тракционной отслойки сетчатки, то повышение концентрации TGF- $\beta$  может способствовать ее прогрессированию [7]. Использование же анти-VEGF терапии при IV или V стадиях РН может усилить отслойку сетчатки вследствие быстрой инволюции неоваскуляризации с усилением фиброза и закономерным сокращением фиброзных мембран.

Однако А. Kuchenthal и соавт. применяли интравитреально бевацизумаб и при отслойках сетчатки в активный период РН в качестве “подготовительного” этапа лечения перед витрэктомией. По мнению авторов, регресс сосудистой активности, индуцированный этим препаратом, улучшает результаты последующих витреоретинальных вмешательств [38].

Вместе с тем существует и определенный риск, связанный с применением бевацизумаба при РН – потенциальная возможность развития местных и системных осложнений. В частности, серьезные системные осложнения описаны при применении бевацизумаба внутривенно в высоких дозах. Однако исследований, касающихся безопасности этого препарата, его дозирования в зависимости от массы ребенка, а также возможных отдаленных побочных эффектов при интравитреальном применении, пока не проводилось. В то же время опубликован ряд работ, описывающих роль сосудистого эндотелиального фактора роста в развитии почек, мозга и легких [8, 9]. Кроме того, Т. Sato и соавт. [39] выявили, что бевацизумаб проникает из стекловидного тела в системный кровоток и вызывает снижение уровня VEGF в крови у детей с РН. При этом он обнаруживается в сыворотке крови детей в течение 2 месяцев после однократной интравитреальной инъекции [40]. Известно также, что концентрация VEGF в сыворотке крови снижается как после ЛК, так и после лечения бевацизумабом, однако в последнем случае – достоверно больше.

Австрийскими учеными [41] проведен анализ неблагоприятных результатов интравитреальных инъекций различных анти-VEGF препаратов на 882 глазах детей с РН. На 55 (6,2%) глазах потребовалось проведение другого дополнительного лечения этого заболевания в связи с рецидивом

неоваскуляризации (58,2%), ретинальными геморрагиями (18,2%), отслойкой сетчатки (16,4%), в том числе локальной (1,8%), формированием макулярной складки (3,6%) и персистирующей сосудистой активностью (1,8%) [41–44].

Кроме того, авторы отдельно выделили осложнения интравитреальной инъекции, обнаруженные на 11 (1,2%) глазах из 882, которые не потребовали дополнительного хирургического вмешательства: самостоятельно рассосавшиеся ретинальные геморрагии на 8 глазах, катаракта, макулярные тракции, расходящееся косоглазие – в 1 случае. При этом зависимость частоты осложнений от дозировки препарата отсутствовала [41–43].

Хотя, с другой стороны, по мнению R. Deutsch и соавт., количество местных осложнений ЛК существенно превышает таковое после инъекции бевацизумаба [45].

У 8 из 585 пролеченных пациентов отмечены системные осложнения, хотя ни в одном случае они не были непосредственно связаны с ингибитором ангиогенеза. Н.А. Mintz-Hittner (BEAT-ROP study) приводит сведения о 5 (6,7%) летальных исходах в группе детей, пролеченных бевацизумабом (из 75 детей), и только о 2 (2,7%) – в группе после ЛК. При этом непосредственной причиной смерти детей в обеих группах явились дыхательная недостаточность, сепсис [16].

Вместе с тем изложенные обстоятельства требуют дальнейших исследований возможных побочных эффектов в отношении бевацизумаба, а также поиска возможных путей их профилактики и лечения.

## 2.2. Результаты применения ранибизумаба

Ранибизумаб представляет собой специфическое рекомбинантное человеческое антитело, которое связывает и блокирует все биологические эффекты активных изоформ сосудистого эндотелиального фактора роста. У него более короткий период полувыведения и более высокое сродство к рецепторам, чем у бевацизумаба, что, по мнению ряда авторов [46–48], априорно может снизить риск системных осложнений у недоношенных детей, и делает его потенциально более перспективным для лечения у них ретинопатии. Однако вопрос безопасности его применения также остается дискуссионным. Так, А.М. Carneiro и соавт. показали, что ранибизумаб не изменяет системный уровень VEGF у взрослых [49], в то время как R. Hoerster и соавт. [50] выявили его подавление в течение 2 недель в сыворотке крови после однократной инъекции ранибизумаба при лечении III+ стадии РН. Этот факт может быть объяснен лучшей проницаемостью для ранибизумаба гематоретинального барьера незрелой сетчатки.

О результативности применения ранибизумаба в лечении РН опубликовано относительно мало сообщений. Одна из первых работ, касающихся использования монотерапии ранибизумабом (без лазерной криокоагуляции) была опубликована мекси-

канскими учеными в 2008 году [51]. Трех детям (6 глаз) с 1-м типом РН интравитреально был введен ранибизумаб в дозе 0,25 мг (половина “взрослой” дозы). В течение 3 лет после инъекции авторами отмечен полный регресс неоваскуляризации, отсутствие прогрессирования заболевания, рубцовых изменений сетчатки и стекловидного тела с деформацией макулярной области, а также достаточно высокие зрительные функции (острота зрения в среднем составила 0,2–0,3 в трехлетнем возрасте).

C.J.Lin и соавт. [52] описывают случай лечения ребенка с экстремально низкой массой тела, который предварительно безуспешно был пролечен бевацизумабом и ЛК при задней агрессивной РН. После однократной инъекции ранибизумаба в дозе 0,25 мг ретинопатия регрессировала полностью и васкуляризация сетчатки полностью завершилась. A. Mota и соавт. успешно использовали комбинацию ранибизумаба с ЛК в терапии РН в 1-й зоне в 2 случаях [46].

M.N. Menke и соавт. также представили серию наблюдений в течение 6 мес за пороговой стадией РН во 2-й зоне на 6 глазах, пролеченных одной инъекцией ранибизумаба [53]. У всех детей наблюдалось полное завершение ретиальной васкуляризации с регрессией РН. При этом авторы отмечают преимущества монотерапии ранибизумабом по сравнению с ретиальной абляцией – отсутствие побочных эффектов коагуляции (сужение полей зрения, миопия, катаракта), простота методики, не требующая специального оснащения, возможность ее проведения под местной анестезией, что особенно важно для маловесных детей. Никаких местных или системных побочных эффектов, связанных с инъекцией или с препаратом, в этих публикациях не отмечено.

В то же время исследованиями R.K. Wang и I. Tsui, проведенными на 6 глазах у 6 детей, выявлено, что введение рассматриваемого анти-VEGF препарата не вызывает полной регрессии РН, а лишь замедляет темпы ее прогрессирования. Во всех случаях в среднем, через 12,9 недели после инъекции, пришлось выполнить ЛК сетчатки в связи с реактивацией процесса или персистирующей активностью [54].

### 2.3. Результаты применения пегаптаниба

Пегаптаниб явился первым анти-VEGF препаратом, зарегистрированным для лечения возрастной макулярной дегенерации. Это селективный ингибитор VEGF-165, который не блокирует все другие изоформы VEGF. R. Atrata и соавт. описали возможности применения данного препарата в лечении ретинопатии недоношенных [55]. Препарат вводили интравитреально для терапии III+ стадии РН, притом авторы не отмечали ни системных, ни местных осложнений в течение 19 месяцев. Однако в дальнейшем рассматриваемый препарат уступил пальму первенства в лечении детей с РН уже рассмотренным выше бевацизумабу и ранибизумабу.

### 2.4. Результаты применения афлиберцепта

В доступной литературе встречаются лишь единичные работы о применении этого нового анти-VEGF препарата в лечении РН детей [41, 56, 57]. В частности, египетские ученые в своем исследовании на 26 глазах показали безопасность и эффективность данного препарата для лечения детей с 1-м типом течения РН. Однако период наблюдения составил 1 год, что не позволило авторам в полной мере оценить отдаленные результаты проведенного лечения.

### Заключение

Таким образом, следует отметить, что применение анти-VEGF препаратов имеет большие перспективы, связанные с их достаточно высокой клинической эффективностью в лечении детей с ретинопатией недоношенных. Складывается впечатление, что подобные препараты в дальнейшем способны составить серьезную конкуренцию лазеркоагуляции сетчатки у таких больных.

В то же время в нашей стране применение их в детской офтальмологической практике пока не разрешено. К тому же ни в одной из публикаций не приведены сведения о возможных отдаленных последствиях анти-VEGF терапии, как местного, так и системного характера. Безусловно, еще необходимы дальнейшие исследования с длительным периодом наблюдения для оценки фармакокинетики, дозировки, эффективности и безопасности применения анти-VEGF препаратов с мониторингом концентрации VEGF в сыворотке крови.

**Финансирование.** Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Хирургические аспекты проблемы ретинопатии недоношенных. В кн.: *Материалы Симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных»*. М.; 2000: 69–78.
2. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В. Проблемы и перспективы профилактического лечения ретинопатии недоношенных. *Вестн. офтальмол.* 2005; (2): 38–41.
3. Дискаленко О.В., Гайдар М.В., Коникина О.А., Шефер К.К. Отдаленные функциональные результаты хирургического лечения 5 стадии ретинопатии недоношенных. В кн.: *Материалы Конференции «Невские горизонты 2012»*. СПб.; 2012: 156–9.
4. Коникина О.А., Дискаленко О.В. Функциональные исходы IVБ и V стадии ретинопатии недоношенных. *Педиатр.* 2013; 4 (1): 16–20.
5. Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных В.В., Тянь Н.В. Анти-VEGF препараты в лечении диабетического макулярного отека. *Сахарный диабет.* 2013; (4): 78–84.
6. McColm J.R., Geisen P., Hartnett M.E. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol. Vis.* 2004; 10 (7): 512–20.
7. 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 (2): 228–36.
8. Hard A., Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment – a review. *Acta Paediatr.* 2011; 100 (12): 1523–7.
9. Hard A., Hellström A. On the use of antiangiogenic medica-

- tions for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2011; 100 (8): 1063–5.
10. Azad R. Use of intravitreal anti-VEGF: Retinopathy of prematurity surgeons in Hamlets dilemma? *Indian J. Ophthalmol.* 2011; 59 (6): 421–2.
  11. Murata T., Nakagawa K., Khalil A., Ishibashi T., Inomata H., Sueishi K. The temporal and spatial vascular endothelial growth factor expression in retinal vasculogenesis of rat neonates. *Lab Invest.* 1996; 74 (1): 68–77.
  12. Sonmez K., Dresner K.A., Capone A.Jr., Trese M.T. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2008; 115 (6): 1065–70.
  13. Young T.L., Antony D.C., Pierce E., Foley E., Smith L.E. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 1997; 1 (2): 105–10.
  14. Сидоренко Е.Е., Сидоренко Е.И. Новый метод лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов СЭФР. В кн.: *Материалы Конференции «Невские горизонты 2016»*. СПб.; 2016: 264–5.
  15. Rosenfeld P.J., Moshfeghi A.A., Puliafito C.A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol. Surg. Lasers Imag.* 2005; 36 (4): 331–5.
  16. 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): 603–15.
  17. Ozdek S., Unlu M., Gurelik G., Hasanreisoglu B. Intravitreal anti-VEGF therapy as an adjunct to laser photocoagulation for severe aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J. Optom.* 2013; 6 (1): 51–9.
  18. Lee J.Y., Chae J.B., Yang S.J., Yoon Y.H., Kim J.G. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248: 1257–62.
  19. Chung E.J., Kim J.H., Ahn H.S., Koh H.J. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245: 1727–30.
  20. Shah P.K., Morris R.G., Narendran V., Kalpana N. Visual acuity and electroretinography findings 3½ years after the first intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J. Ophthalmol.* 2011; 59 (1): 73–4.
  21. Honda S., Hirabayashi H., Tsukahara Y., Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008; 246 (7): 1061–3.
  22. Lalwani G.A., Berrocal A.M., Murray T.G., Buch M., Cardone S., Hess D. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008; 28 (3): 13–8.
  23. Law J.C., Recchia F.M., Morrison D.G., Donahue S.P., Estes R.L. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2010; 14: 6–10.
  24. Nazari H., Modarres M., Parvareh M.M., Ghasemi F.K. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248: 1713–8.
  25. Wutthiworawong B., Thitiratsanont U., Saovaprut C. Combined intravitreal bevacizumab injection with laser treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP). *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94: 15–21.
  26. Axer-Siegel R., Snir M., Friling R., Sirota L., Weinberger D. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina.* 2011; 31: 1239–47.
  27. Roohipoor R., Ghasemi H., Ghasemi F., Karkhaneh R., Riaz-Esfahani M., Nili-Ahmadabadi M. Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249: 1295–301.
  28. Erol N., Gürsoy H., Sahin A., Basmak H. Intravitreal bevacizumab following laser therapy for severe retinopathy of prematurity. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2010; 23: 47.
  29. Mintz-Hittner H.A., Best L.M. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21 (2): 182–7.
  30. Bancalari A.M., Schade R.Y., Pena R.Z., Pavez N.P. Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. *Arch. Argent. Pediatr.* 2014; 112 (2): 160–3.
  31. Quiroz-Mercado H., Martinez-Castellanos M.A., Hernandez-Rojas M.L., Salazar-Teran N., Chan R.V. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008; 28: 19–25.
  32. Dorta P., Kychenthal A. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina.* 2010; 30 (4): 32–6.
  33. Harder B.C., von Baltz S., Jonas J.B., Schlichtenbrede F.C. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011; 27: 623–7.
  34. Kong L., Mintz-Hittner H.A., Penland R.L., Kretzer F.L., Chevez-Barrios P. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126 (8): 1161–3.
  35. Wu W.C., Yeh P.T., Chen S.N., Yang C.M., Lai C.C., Kuo H.K. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology.* 2011; 118: 176–83.
  36. Hoang Q.V., Kiernan D.F., Chau F.Y., Shapiro M.J., Blair M.P. Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreal bevacizumab treatment. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128: 1080–1.
  37. Trese M.T. Update of anti-VEGF treatment for ROP. *Retina Today.* 2013; 3: 57–9.
  38. Kychenthal A. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina.* 2010; 30 (4): 32–6.
  39. Sato T., Wada K., Arahori H., Kuno N., Imoto K., Iwahashi-Shima C., Kusaka S. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (2): 327–33.
  40. Kong L., Bhatt A.R., Demny A.B., Coats D.K., Li A., Rahman E.Z. et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (2): 956–61.
  41. Pertl L., Steinwender G., Mayer C., Hausberger S., Poschl E.-M., Wackernagel W. et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129383.
  42. Zepeda-Romero L.C., Liera-Garcia J.A., Gutierrez-Padilla J.A. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye.* 2010; 24 (6): 931–3.
  43. Gonzales V., Kychenthal A., Dorta P. Ocular and systemic adverse events associated with intravitreal bevacizumab in the treatment of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55: E-Abstr. 5899.
  44. Lee B.J., Kim G.H., Heo H. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye.* 2012; 26 (7): 903–10.
  45. Deutsch R., Patel H., Ferenchak J.A. Comparing outcomes and complication rates with intravitreal bevacizumab versus laser therapy for type 1 retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55(13): 5914.
  46. Mota A., Carneiro A., Breda J., Rosas V., Magalhaes A., Silva R. et al. Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Rep. Ophthalmol.* 2012; 30 (1): 136–41.
  47. Bakri S.J., Snyder M.R., Reid J.M., Pulido J.S., Ezzat M.K., Singh R.J. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology.* 2007; 114 (12): 2179–82.
  48. Krohne T.U., Liu Z., Holz F.G., Meyer C.H. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 154 (4): 682–6.
  49. Carneiro A.M., Costa R., Falcao M.S., Barthelemes D. et al. Vas-

- cular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90 (1): 25–30.
50. Hoerster R., Muether P., Dahlke C., Mehler K. et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (1): 74–5.
  51. Castellanos M.A.M., Schwartz S., Garcia-Aquirre G., Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 97 (7): 816–9.
  52. Lin C.J., Chen S.N., Hwang J.F. Intravitreal ranibizumab as salvage therapy in an extremely low-birth-weight infant with rush type retinopathy of prematurity. *Oman J. Ophthalmol.* 2012; 5(3): 184–6.
  53. Menke M.N., Framme G., Nelle M., Berger M.R., Sturm V., Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 20–2.
  54. Wang R.K., Tsui I. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) for retinopathy of prematurity: Jules Stein Eye Institute experience. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (13): 5922.
  55. Autrata R., Krejcirová I., Šenková K., Holoušová M., Doležel Z., Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22 (5): 687–94.
  56. Salman A.G., Said A.M. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalm. Res.* 2015; 53 (1): 15–20.
  57. Stewart M.W. Aflibercept (VEGF trap-eye); the newest anti-VEGF drug. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (9): 1157–8.
- REFERENCES
1. Katargina L.A., Khvatova A.V. Surgical aspects of the problem of retinopathy of prematurity. In: *Proceedings of the Symposium "Prevention and Treatment of Retinopathy of Prematurity"*. Moscow; 2000: 69–78. (in Russian)
  2. Katargina L.A., Khvatova A.V., Kogoleva L.V. Problems and prospects of preventive treatment of a retinopathy of prematurity. *Vestn. oftal'mol.* 2005; (2): 38–41. (in Russian)
  3. Diskalenko O.V., Gaydar M.V., Konikova O.A., Shefer K.K. Remote functional results of surgical treatment 5 stage of a retinopathy of prematurity. In: *[Materialy konferentsii "Nevskie gorizonty 2012"]*. St. Petersburg; 2012: 156–9. (in Russian)
  4. Konikova O.A., Diskalenko O.V. The functional outcomes stage IVB and V retinopathy of prematurity. *Pediatr.* 2013; 4 (1): 16–20. (in Russian)
  5. Kononov V.I., Klimontov V.V., Chernykh V.V., Tyan N.V. Anti-VEGF therapy of diabetic macular edema. *Sakharный diabet.* 2013; (4): 78–84. (in Russian)
  6. McColm J.R., Geisen P., Hartnett M.E. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol. Vis.* 2004; 10 (7): 512–20.
  7. 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 (2): 228–36.
  8. Hard A., Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment – a review. *Acta Paediatr.* 2011; 100 (12): 1523–7.
  9. Hard A., Hellström A. On the use of antiangiogenic medications for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2011; 100 (8): 1063–5.
  10. Azad R. Use of intravitreal anti-VEGF: Retinopathy of prematurity surgeons in Hamlets dilemma? *Indian J. Ophthalmol.* 2011; 59 (6): 421–2.
  11. Murata T., Nakagawa K., Khalil A., Ishibashi T., Inomata H., Sueishi K. The temporal and spatial vascular endothelial growth factor expression in retinal vasculogenesis of rat neonates. *Lab Invest.* 1996; 74 (1): 68–77.
  12. Sonmez K., Dresner K.A., Capone A.Jr., Trese M.T. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2008; 115 (6): 1065–70.
  13. Young T.L., Antony D.C., Pierce E., Foley E., Smith L.E. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 1997; 1 (2) 105–10.
  14. Sidorenko E.E., Sidorenko E.I. New method of treatment of retinopathy of prematurity with anti-VEGF drugs. In: *[Materialy Konferentsii "Nevskie gorizonty 2012"]*. St. Petersburg; 2016: 264–5. (in Russian)
  15. Rosenfeld P.J., Moshfeghi A.A., Puliafito C.A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalm. Surg. Lasers Imag.* 2005; 36 (4): 331–5.
  16. 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): 603–15.
  17. Ozdek S., Unlu M., Gurelik G., Hasanreisoglu B. Intravitreal anti-VEGF therapy as an adjunct to laser photocoagulation for severe aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J. Optom.* 2013; 6 (1): 51–9.
  18. Lee J.Y., Chae J.B., Yang S.J., Yoon Y.H., Kim J.G. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248: 1257–62.
  19. Chung E.J., Kim J.H., Ahn H.S., Koh H.J. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245: 1727–30.
  20. Shah P.K., Morris R.G., Narendran V., Kalpana N. Visual acuity and electroretinography findings 3½ years after the first intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J. Ophthalmol.* 2011; 59 (1): 73–4.
  21. Honda S., Hirabayashi H., Tsukahara Y., Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008; 246 (7): 1061–3.
  22. Lalwani G.A., Berrocal A.M., Murray T.G., Buch M., Cardone S., Hess D. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008; 28 (3): 13–8.
  23. Law J.C., Recchia F.M., Morrison D.G., Donahue S.P., Estes R.L. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2010; 14: 6–10.
  24. Nazari H., Modarres M., Parvaresh M.M., Ghasemi F.K. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248: 1713–8.
  25. Wutthiworawong B., Thitiratsanon U., Saovaprut C. Combined intravitreal bevacizumab injection with laser treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP). *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94: 15–21.
  26. Axer-Siegel R., Snir M., Friling R., Sirota L., Weinberger D. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina.* 2011; 31: 1239–47.
  27. Roohipoor R., Ghasemi H., Ghasemi F., Karkhaneh R., Riazi-Esfahani M., Nili-Ahmadabadi M. Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249: 1295–301.
  28. Erol N., Gürsoy H., Sahin A., Basmak H. Intravitreal bevacizumab following laser therapy for severe retinopathy of prematurity. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2010; 23: 47.
  29. Mintz-Hittner H.A., Best L.M. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21 (2): 182–7.
  30. Bancalari A.M., Schade R.Y., Pena R.Z., Pavez N.P. Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. *Arch. Argent. Pediatr.* 2014; 112 (2): 160–3.
  31. Quiroz-Mercado H., Martinez-Castellanos M.A., Hernandez-Rojas M.L., Salazar-Teran N., Chan R.V. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008; 28: 19–25.

32. Dorta P., Kychenthal A. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010; 30 (4): 32–6.
33. Harder B.C., von Baltz S., Jonas J.B., Schlichtenbrede F.C. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011; 27: 623–7.
34. Kong L., Mintz-Hittner H.A., Penland R.L., Kretzer F.L., Chevez-Barrios P. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126 (8): 1161–3.
35. Wu W.C., Yeh P.T., Chen S.N., Yang C.M., Lai C.C., Kuo H.K. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology*. 2011; 118: 176–83.
36. Hoang Q.V., Kiernan D.F., Chau F.Y., Shapiro M.J., Blair M.P. Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreal bevacizumab treatment. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128: 1080–1.
37. Trese M.T. Update of anti-VEGF treatment for ROP. *Retina Today*. 2013; 3: 57–9.
38. Kychenthal A. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010; 30 (4): 32–6.
39. Sato T., Wada K., Arahori H., Kuno N., Imoto K., Iwahashi-Shima C., Kusaka S. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (2): 327–33.
40. Kong L., Bhatt A.R., Demny A.B., Coats D.K., Li A., Rahman E.Z. et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (2): 956–61.
41. Pertl L., Steinwender G., Mayer C., Hausberger S., Poschl E.-M., Wackernagel W. et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129383.
42. Zepeda-Romero L.C., Liera-Garcia J.A., Gutierrez-Padilla J.A. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye*. 2010; 24 (6): 931–3.
43. Gonzales V., Kychenthal A., Dorta P. Ocular and systemic adverse events associated with intravitreal bevacizumab in the treatment of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55: E-Abstr. 5899.
44. Lee B.J., Kim G.H., Heo H. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye*. 2012; 26 (7): 903–10.
45. Deutsch R., Patel H., Ferenchak J.A. Comparing outcomes and complication rates with intravitreal bevacizumab versus laser therapy for type 1 retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55(13): 5914.
46. Mota A., Carneiro A., Breda J., Rosas V., Magalhaes A., Silva R. et al. Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Rep. Ophthalmol.* 2012; 30 (1): 136–41.
47. Bakri S.J., Snyder M.R., Reid J.M., Pulido J.S., Ezzat M.K., Singh R.J. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007; 114 (12): 2179–82.
48. Krohne T.U., Liu Z., Holz F.G., Meyer C.H. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 154 (4): 682–6.
49. Carneiro A.M., Costa R., Falcao M.S., Barthelemes D. et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90 (1): 25–30.
50. Hoerster R., Muether P., Dahlke C., Mehler K. et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (1): 74–5.
51. Castellanos M.A.M., Schwartz S., Garcia-Aquirre G., Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 97 (7): 816–9.
52. Lin C.J., Chen S.N., Hwang J.F. Intravitreal ranibizumab as salvage therapy in an extremely low-birth-weight infant with rush type retinopathy of prematurity. *Oman J. Ophthalmol.* 2012; 5(3): 184–6.
53. Menke M.N., Framme G., Nelle M., Berger M.R., Sturm V., Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 20–2.
54. Wang R.K., Tsui I. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) for retinopathy of prematurity: Jules Stein Eye Institute experience. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (13): 5922.
55. Autrata R., Krejcirová I., Šenková K., Holoušová M., Doležel Z., Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22 (5): 687–94.
56. Salman A.G., Said A.M. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalm. Res.* 2015; 53 (1): 15–20.
57. Stewart M.W. Aflibercept (VEGF trap-eye); the newest anti-VEGF drug. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (9): 1157–8.

Поступила 25.06.16

Принята 25.07.16