

**Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение  
«Научно-исследовательский институт глазных болезней  
имени М.М. Краснова»**

*на правах рукописи*

**Андреева Юлия Сергеевна**

**Офтальмогипертензия после интравитреальных введений анти-VEGF  
препаратов: морфометрический анализ и меры профилактики**

**3.1.5. Офтальмология**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Юсеф Юсеф**

**М о с к в а – 2024**

## О Г Л А В Л Е Н И Е

|   |    |
|---|----|
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....  | 4  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....   | 5  |
| <b>ГЛАВА 1. Обзор литературы</b> .....  | 11 |
| <b>1.1</b> Роль интравитреальных введений анти-VEGF препаратов в терапии заболеваний глазного дна .....                                     | 11 |
| <b>1.2.</b> Осложнения антиангиогенной терапии .....  | 12 |
| <b>1.3.</b> Факторы риска офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препарата.....  | 14 |
| <b>1.4.</b> Влияние офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препаратов на функциональный прогноз и состояние оболочек глаза .....           | 18 |
| <b>1.5</b> Профилактика офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препаратов.....   | 21 |
| <br>  |    |
| <b>ГЛАВА 2. Материал и методы исследования</b> .....  | 33 |
| <b>2.1.</b> Общая характеристика клинического материала и проводимого лечения .....   | 33 |
| <b>2.2.</b> Методы исследования .....   | 35 |
| <b>2.3.</b> Методы статистической обработки данных.....   | 44 |
| <br>  |    |
| <b>ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований</b> .....   | 45 |
| <b>3.1.</b> Анализ пациентов контрольной группы с собственным хрусталиком на фоне ИВВ афлиберцепта .....                                    | 45 |
| <b>3.2.</b> Сравнительный анализ пациентов с наличием ИОЛ и пациентов с собственным хрусталиком на фоне многократных ИВВ афлиберцепта ..... | 60 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>3.3.</b> Морфометрические изменение показателей структур переднего и заднего сегмента глаза на фоне многократных ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба ..... | 76  |
| <b>3.4.</b> Анализ профилактического применения местных гипотензивных препаратов у пациентов на фоне антиангиогенной терапии .....                         | 93  |
| <b>ГЛАВА 4. Заключение</b> .....   | 100 |
| <b>ВЫВОДЫ</b> .....  | 107 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....   | 109 |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....   | 110 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВГД** – внутриглазное давление
- нВМД** – неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации
- ДЗН** – диск зрительного нерва
- ДИ** – доверительный интервал
- ИВВ** – интравитреальное введение
- ИВИ** – интравитреальная инъекция
- РП** – решетчатая пластинка
- ОКТ** – оптическая когерентная томография
- РПК** – радиальные перипапиллярные капилляры
- ПЗО** – переднезадняя ось глаза
- СНВС** – слой нервных волокон сетчатки
- EDI** – Enhanced Depth Imagine (модуль увеличенной глубины изображения)
- VEGF** – сосудистый эндотелиальный фактор роста
- AS-ОКТ** – оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза
- ЦТС** – центральная толщина сетчатки
- ПОУГ** - первичная открытоугольная глаукома
- УБМ** - ультразвуковая биомикроскопия
- ИОЛ** – интраокулярная линза
- ГПК** – глубина передней камеры
- УПК** – угол передней камеры
- AOD500** – дистанции открытия угла в 500 мкм от склеральной шпоры
- AOD750** – дистанции открытия угла в 750 мкм от склеральной шпоры
- TISA500** – иридотрабекулярное пространство в 500 мкм от склеральной шпоры
- TISA750** – иридотрабекулярное пространство в 750 мкм от склеральной шпоры

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

В настоящее время наблюдается значительный рост количества выполняемых интравитреальных инъекций, обусловленный определением роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе интраокулярной неоваскуляризации. Доказанная эффективность интравитреального введения (ИВВ) анти-VEGF препаратов по сравнению с альтернативными методами лечения привела к проведению более миллиона интравитреальных инъекций ежегодно (Wong W.L., 2014; Шадричев Ф.Е., 2011; Файзрахманов Р.Р., 2019; Лоскутов И.А., 2014; Фурсова А.Ж., 2023). В процессе эволюции антиангиогенной терапии, помимо препаратов первой линии (бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт) появляются новые анти-VEGF молекулы, включая молекулу бролуцизумаба, зарегистрированную в РФ в 2021 году (Dugel P.U., 2020; Куликов А.Н., 2022).

Техника ИВВ включает в себе адресную доставку препарата к очагу патологического процесса, тем самым достигается наибольшая клиническая эффективность лекарственного средства, а также, минуя гематоофтальмический барьер, снижаются риски системных побочных реакций. ИВВ лекарственных препаратов проводится по стандартной технологии и считается относительно безопасным. Несмотря на то, что внутриглазное давление (ВГД) резко повышается сразу после ИВВ анти-VEGF препарата с нормализацией ВГД в течение суток, по данным литературных источников есть случаи долгосрочного повышения ВГД у 2,6–14,8% пациентов в сроки от 9 до 24 месяцев наблюдения (Singh R.S., 2012; Аветисов С.Э. 2013; Бубнова И.А. 2014; Nogueta A., 2019).

Остается дискуссионным вопрос относительно факторов риска, влияющих на степень повышения ВГД. По мнению некоторых исследователей, к таким факторам можно отнести объем вводимого препарата, наличие обратного рефлюкса, жесткость фиброзной оболочки, размеры глаза, глубину и объем передней камеры, а также наличие в анамнезе глаукомы и оперативных

вмешательств (Лоскутов И.А., 2017; Бауэр С.М., 2021; Петров С.Ю., 2018). Другие авторы связывают повышение ВГД с наличием нативного хрусталика и частотой ИВВ (Wen J., 2016; Alkin Z. 2013).

Несмотря на большое количество публикаций на сегодняшний день нет единого взгляда на патогенез повышения ВГД после ИВВ. Также не определена наиболее эффективная гипотензивная терапия перед ИВВ анти-VEGF препаратов и не оценено влияние многократных ИВВ анти-VEGF препаратов на функциональный прогноз и состояние оболочек глаза.

**Цель исследования:** Проанализировать морфометрические показатели структур переднего и заднего сегмента глаза и разработать меры профилактики офтальмогипертензии после многократных интравитреальных введений анти-VEGF препаратов

**Задачи исследования:**

1. Выявить основные предикторы повышения внутриглазного давления после интравитреального введений анти-VEGF препаратов на основе комплексной клинической оценки офтальмологического статуса пациента и морфометрического анализа иридохрусталиковой диафрагмы.
2. Изучить изменения иридохрусталиковой диафрагмы на фоне многократных инъекций афлиберцепта у пациентов с собственным и искусственным хрусталиком.
3. Сравнить изменения параметров передней камеры глаза на фоне многократного интравитреального введения афлиберцепта и бролуцизумаба.
4. Изучить влияние повышения ВГД после многократных интравитреальных введений анти-VEGF препаратов на перфузию диска зрительного нерва, морфометрические параметры диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки.
5. Изучить профилактическое влияние гипотензивной терапии на уровень ВГД после многократных интравитреальных введений анти-VEGF препаратов.

6. Разработать алгоритм профилактики офтальмогипертензии после интравитреального введения анти-VEGF препаратов.

#### **Научная новизна работы.**

1. Разработан и внедрен в клиническую практику способ прогнозирования риска повышения ВГД непосредственно после ИВВ анти-VEGF препарата при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации (нВМД) у пациентов с собственным хрусталиком. При значениях ГПК менее 2,48 мкм, величине УПК менее 25,0° как с носовой, так и с височной стороны, ПЗО менее 22,3 мм прогнозируется риск повышения ВГД более 35 мм рт.ст. непосредственно после ИВВ афлиберцепта (патент RU 2806527 С1).

2. Впервые было показано изменение ВГД после многократных ИВВ бролуцизумаба в сравнении с афлиберцептом. При ИВВ бролуцизумаба ВГД через 1 мин было статистически выше во время всех инъекций в среднем на 15% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с афлиберцептом. У пациентов, получивших большее количество ИВВ афлиберцепта в течение года лечения, наблюдалось более высокое изменение офтальмотонуса через 1 мин после инъекции ( $R^2 = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), в отличие от пациентов, получивших бролуцизумаб ( $p = 0,51$ ).

3. Впервые проведен сравнительный анализа параметров передней камеры глаза на фоне ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба на основе данных AS-ОКТ.

4. Впервые осуществлена комплексная оценка влияния многократных ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба на морфометрические изменения параметров ДЗН: выявлено расширение и углубление экскавации ДЗН ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ , соответственно), на истончение СНВС ( $p < 0,05$ ), на снижение перфузии радиальных перипапиллярных капилляров ДЗН ( $p < 0,05$ ) по данным ОКТ ангиографии.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

1. Отработана модель для изучения изменений иридохрусталиковой диафрагмы на фоне многократных ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба.

2. Выявлены структуры, подвергающиеся значимым изменениям при многократных ИВВ анти-VEGF препаратов.

3. Разработан алгоритм профилактики офтальмогипертензии после интравитреального введения анти-VEGF препаратов.

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования в дизайне проспективного когортного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. К предикторам резкого повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов у пациентов с собственным хрусталиком можно отнести: меньшие размеры аксиальной длины глаза, меньшие размеры глубины и угла передней камеры.

2. На фоне многократных ИВВ как афлиберцепта, так бролуцизумаба у пациентов с собственным хрусталиком наблюдается сдвиг иридохрусталиковой диафрагмы через 4 месяца ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно), а также через год от начала лечения ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно) по сравнению с данными до инъекции.

3. У пациентов с наличием ИОЛ размеры аксиальной длины глаза, параметры глубины передней камеры, угла передней камеры не влияют на резкое повышение ВГД сразу после ИВВ анти-VEGF препарата. Многократные ИВВ анти-VEGF препарата не приводят к изменению состояния структур передней камеры.

4. В результате острого повышения ВГД на фоне многократных ИВВ анти-VEGF препаратов по данным ОКТ-ангиографии ДЗН определяется снижение плотности перфузии ( $p < 0,001$ ) и скелетонизированной плотности ( $p < 0,001$ ) радиальных перипапиллярных капиллярах, по данным ОКТ ДЗН в режиме EDI происходит увеличение ширины и глубины экскавации ДЗН ( $p < 0,05$  и

$p < 0,05$ , соответственно), а также наблюдается снижение толщины общего показателя СНВС ( $p < 0,001$ ), снижение толщины в височном ( $p < 0,001$ ) и нижне-височном секторах ( $p < 0,001$ ).

5. При использовании фиксированной комбинации бримонидин-тимолол наблюдается значимое снижением ВГД сразу после ИВВ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), а также по сравнению с комбинацией бринзоламид-тимолол ( $p < 0,001$ ) и монопрепаратом бринзоламид 1% ( $p < 0,001$ ).

#### **Степень достоверности работы.**

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Исследования проведены в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением современных методов.

#### **Апробация работы.**

Материалы диссертации были представлены, доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (г. Уфа, 2022 г., г. Казань, 2023 г., г. Нижний Новгород, 2024 г.)

#### **Личный вклад автора в проведенные исследования.**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации большинства результатов, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы. Статистический анализ и интерпретация результатов выполнена лично автором.

#### **Внедрение результатов работы.**

Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова».

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, 9 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. По материалам диссертации оформлен Патент РФ №2806527 от 01.11.2023. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Андреева Ю.С., Алхарки Л. Способ прогнозирования риска повышения внутриглазного давления непосредственно после интравитреального введения анти-VEGF препарата при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации у пациентов с нативным хрусталиком// Патент России №2806527 от 01.11.2023 Бюл. № 31.

### **Структура и объем диссертационной работы.**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 32 таблицами. Библиографический указатель содержит 205 источников (80 отечественных и 125 зарубежных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Роль интравитреальных введений анти-VEGF препаратов в терапии заболеваний глазного дна

Одно из первых сообщений в литературе об интравитреальном введении (ИВВ) относится к 1911 году, тогда J. Ohm описал введение газа в стекловидное тело с целью тампонады сетчатки [164]. Почти полвека спустя Sorsby и Ungar применили ИВВ пенициллина для лечения эндофтальмита [191].

С момента появления в офтальмологической практике в 2004 году ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) радикально изменился подход к лечению большинства заболеваний сетчатки, связанных с явлениями неоваскуляризации и макулярного отека [70, 168, 192]. В настоящее время около 196 млн человек во всем мире страдают от возрастной макулярной дегенерации (ВМД), которая в экономически развитых странах является лидирующей причиной инвалидности по зрению среди лиц старше 65 лет, примерно у 16,4 млн человек выявлена та или иная форма окклюзии вены сетчатки, а у 93 млн людей диабетическая ретинопатия, являющейся основной причиной потери зрения среди трудоспособного населения [49, 32, 47, 42]. Ожидается, что в результате роста населения и увеличения продолжительности жизни во всем мире эти заболевания станут еще более распространенными. К примеру, по оценкам экспертов, число людей с ВМД увеличится до 288 миллионов к 2040 году [201]. От рандомизированных клинических исследований до реальных клинических данных были продемонстрированы значительные успехи интравитреальных инъекций (ИВИ) анти-VEGF препаратов (пегаптаниб, бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, а также бролицизумаб, конберцепт, абиципар пегол и фарицимаб, которые появились на рынке относительно недавно) не только в профилактике, но и восстановлении зрения пациентов [20, 67, 73, 75, 137, 173, 183]. В последние годы ИВВ анти-VEGF препаратов достигло экспоненциального роста благодаря постепенному расширению клинического

применения [22, 82, 89, 105]. Доказанная эффективность ИВВ различных препаратов по сравнению с альтернативными методами лечения привела к проведению более миллиона интравитреальных инъекций ежегодно [53, 68, 69, 127, 146, 168]. Недавние исследования показывают, что число ИВВ значительно возросло во всем мире. В период с 1997 по 2001 год во всем мире ежегодно проводилось менее 5000 ИВВ [84]. Глобальное число значительно возросло, достигнув 800 тысяч ИВВ в 2007 году. Исследования показали, что в 2009 году в США было выполнено более 1 миллиона ИВВ, в 2013 году это число выросло еще выше (более 4 миллионов ИВВ), достигнув пика в 5,9 миллиона ИВВ в 2016 году [153, 172, 176]. В РФ за период 2016-2019 гг. было проведено более 124,7 тыс. ИВВ анти-VEGF препарата [34].

При интравитреальном способе введения лекарственного средства достигается его наибольшая концентрация в стекловидном теле, сетчатке и сосудистой оболочке, чем при других способах введения [189]. Техника ИВВ представляет собой адресную доставку препарата к очагу патологического процесса, тем самым обеспечивая наибольшую клиническую эффективность лекарственного средства, при этом минуя гематофтальмический барьер, снижаются риски системных побочных реакций [18, 81].

## **1.2 Осложнения антиангиогенной терапии**

Эффективность анти-VEGF препаратов на сегодняшний день не вызывает сомнений, несмотря на это, их безопасность является предметом обсуждения. Интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов могут быть связаны с системными побочными эффектами и глазными осложнениями [88].

К системным побочным явлениям относят сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, такие как инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии и внеглазные кровоизлияния [89, 98, 108]. В метаанализе Reibaldi M. и соавт., исследовавшем связь увеличения количества интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов с более высоким риском смертности, было включено 52 исследования. Общая

смертность составила 1,02% и 3,36% через 12 и 24 месяца соответственно. Одномерная регрессия показала, что большее количество инъекций не было связано со значительным увеличением смертности как через 12 месяцев (IRR, 1,16; 95% ДИ, 0,87- 1, 53; P= 0,31), так и через 24 месяца (IRR, 1,05; 95% ДИ, 0,95 - 1,15; P= 0,34). Не было выявлено существенного влияния интенсивности лечения анти-VEGF препаратами на повышение смертности, что подтверждает уверенность в безопасности этой терапии [177].

К глазным нежелательным явлениям (НЯ) после ИВВ анти-VEGF препаратов относят воспалительные и невоспалительные. Невоспалительные НЯ включают повышение офтальмотонуса, разрыв ретинального пигментного эпителия (РПЭ), макулярную атрофию, внутриглазное кровоизлияние и регматогенную отслойку сетчатки [79, 117, 129, 159, 174].

Воспалительные осложнения после интравитреальной инъекции анти-VEGF препаратов включают: стерильное внутриглазное воспаление (ВГВ), васкулит сетчатки, ассоциированный с бролуцизумабом (BARV) и инфекционный эндофтальмит [43, 107, 116]. Стерильное внутриглазное воспаление (псевдоэндофтальмит) характеризуется острым внутриглазным воспалением при отсутствии инфекционного агента. Сообщаемая частота стерильного ВГВ, связанного с ИВВ анти-VEGF препаратов, варьирует в зависимости от исследования от 0,02 до 0,37% [123, 130]. Инфекционный эндофтальмит остается одним из самых серьезных осложнений, связанных с анти-VEGF-терапией. Однако зарегистрированная заболеваемость после инъекции находится в пределах от 0,008 до 0,092% [21, 74, 185, 202].

Многочисленные литературные свидетельства и практический опыт, оценивая терапевтическую эффективность, показывают, что среди нежелательных явлений, повышение внутриглазного давления (ВГД) занимает особое место [ 2, 44, 60, 118, 126, 180]. Анализ данных, полученных в ходе ряда клинических исследований ANCHOR, MARINA, DRCR, выявил более высокие показатели повышения ВГД в случаях применения ранибизумаба по сравнению с фотодинамической терапией. Аналогичные

изменения были получены в исследованиях при введении бевацизумаба, пегаптаниба и афлиберцепта [100, 179]. Авторы исследований указывают на тот факт, что повышение внутриглазного давления (ВГД) после инъекции анти-VEGF препарата может быть острым – происходящим вследствие введения дополнительного объема жидкости в полость стекловидного тела, или устойчивым, что может быть связано с фармакологическими свойствами препарата [15, 30, 122, 147, 171].

Механизм устойчивой офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препарата недостаточно изучен. Предполагается, что это может быть связано с прямой механической травмой трабекулярной сети, вторичным повреждением трабекулярного аппарата вследствие медикаментозного трабекулита или ранее существовавшего диагноза глаукомы [99, 143, 178]. Исследование Eadie D. и соавт. показало, что семь или более интравитреальных инъекций в год связаны с повышенным риском развития глаукомы [112].

### **1.3 Факторы риска офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препарата**

Под офтальмогипертензией (ОГ) принято понимать любое повышение офтальмотонуса выше принятой нормы, при котором, как правило, не возникает характерных для глаукомы структурно-функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва [27, 51, 52].

Как правило, ВГД резко повышается сразу после интравитреального введения анти-VEGF-препаратов с нормализацией ВГД в течение 30-60 минут. По данным метаанализа Noguet A. и соавт., которые обобщили 14 статей (13 проспективных и 1 ретроспективная), рассматривающих влияния анти-VEGF-препаратов (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, пегаптаниб) на краткосрочный подъем ВГД после введения, среднее ВГД до инъекции почти во всех случаях было 18 мм рт.ст. или меньше. Через 1 минуту после инъекции 100% пациентов имели повышение ВГД с указанием среднего постинъекционного ВГД от 28,3 до 55,2 мм рт. ст. Через 10-15 минут после

инъекции среднее ВГД снизилось до диапазона от 22,8 до 25,8 мм рт. ст. и через 30 минут до среднего значения от 17,6 до 24,5 мм рт. ст. [135].

На сегодняшний день нет единого взгляда на причины повышения ВГД после ИВВ. Существует взаимосвязь между увеличением объема внутриглазной жидкости, скоростью введения препарата, жесткостью фиброзных оболочек глаза, вязко-эластическими свойствами роговицы и повышением ВГД [3, 9, 10, 50, 64, 151, 203].

В работах Ермолаева А.П. и Першина Б.С. было выявлено, что при введении в витреальную полость глаза человека 0,05 мл жидкости, что составляет примерно 0,7% от объема глазного яблока, происходил выраженный подъем офтальмотонуса (медиана значений 65,5 мм рт. ст.). В результате измерений ВГД спустя 1, 3 и 5 минут после инъекции, выявлена выраженная тенденция к нормализации офтальмотонуса. Аналогичное исследование, проведенное на изолированных кадаверных глазных яблоках, показало выраженный подъем ВГД, отмеченный сразу после интравитреального введения 0,05 мл жидкости, однако тенденции к нормализации офтальмотонуса при этом выявлено не было. Полученная динамика ВГД позволила сделать вывод о существовании гомеостатического механизма, нормализующего гидродинамику глаза при интравитреальном введении жидкости в глазное яблоко *in vivo* [30, 31, 54, 55, 56].

По данным литературы, представленными Bracha P. и соавт., наибольшим фактором риска повышения ВГД после инъекции анти-VEGF-препаратов является отсутствие субконъюнктивального рефлюкса [97]. Было изучено, что офтальмотонус сразу после ИВВ в среднем на 20 мм рт. ст. ниже у пациентов с наличием рефлюкса. Рефлюкс зависит от техники инъекции и размера иглы [155, 166]. Иглы с большим диаметром создают более широкий след в склере, что увеличивает вероятность рефлюкса. Несколько исследований показали, что иглы меньшего диаметра имеют меньший постинъекционный рефлюкс и более высокое ВГД. Техника склеропункции с

формированием тоннельной склеростомы позволяет защементировать след иглы краем склеры, таким образом уменьшая рефлюкс и повышая ВГД [149, 167].

Не менее важным фактором риска офтальмогипертензии является предшествующий диагноз глаукомы [1, 2, 72, 76]. Vakri S. и соавт. обнаружили, что через 10 минут после ИВВ бевацизумаба, триамцинолона или пегаптаниба только у 75% пациентов с глаукомой ВГД стало менее 35 мм рт. ст. по сравнению с 95,5% пациентов без глаукомы [92]. Такая же тенденция показана Atchison E. и соавт.: у пациентов с предшествующим диагнозом глаукомы отмечалось в 3 раза чаще значительное повышение ВГД после ИВВ [87]. Однако Gregori N. Z. и соавт. сообщили о 48 пациентах, получавших ИВВ ранибизумаба, 5 из которых имели в анамнезе глаукому, контролируемую каплями, где не было выявлено статистически значимой разницы в ВГД до или сразу после инъекции [125].

Ряд исследователей выдвигают мнение о токсическом влиянии препаратов на трабекулу и эндотелиальные клетки. Известно, что увеличение концентрации оксида азота изменяет гидродинамику дренажной зоны [178]. Есть предположение о воздействии микрочастичек силикона, содержащихся в шприце и игле, возможных отклонениях от температурного режима хранения препарата, которые могут изменять консистенцию вводимого раствора и быть причиной повышения ВГД [91, 109, 157, 187].

Оригинальную мысль о возникновении ОГ, индуцированных ИВВ, выдвинули Wingard J., Darcie A.D. и соавт. в 2019 году, связывая повышение ВГД с наличием нативного хрусталика и частотой ИВВ. Проанализировав 1095 случаев ИВВ ингибиторов ангиогенеза, выполненных в течение 7 лет лицам, ранее не болевших глаукомой и не имевших признаков ОГ, было выявлено 42 случая устойчивой ОГ и вторичной глаукомы. Причем только в 2-х случаях из них такое состояние было диагностировано на контралатеральных глазах, где не было ИВВ. Проведенное статистическое моделирование показало более высокий риск развития такого осложнения в случаях максимального числа ИВВ и наличия нативного хрусталика. Большое

число ИВВ может приводить к сдвигу иридо-хрусталиковой диафрагмы кпереди, уменьшая объём передней камеры и нарушая отток внутриглазной жидкости, что и приводит к повышению ВГД [200]. Alaghband P. с соавторами показали снижение офтальмотонуса после факоемульсификации катаракты за счет улучшения доступа к дренажной системе и усилению трабекулярного оттока, что подтверждает взаимосвязь между наличием хрусталика и колебаниями ВГД [83].

Wen J. и соавт. при обследовании 21 пациента после ИВВ анти-VEGF препарата отметили сужение угла передней камеры с носовой стороны в факичных глазах, чего не было в псевдофакичных [199].

К дискуссионным факторам, влияющим на изменения офтальмотонуса, относятся: короткая осевая длина глаза и меньшая глубина передней камеры [14, 134]. Sacciamani A. с соавторами выявил сильную обратную корреляционную связь между длиной глаза и повышением ВГД через 1 минуту ( $R^2=0,752$ ;  $p < 0,001$ ) и 15 минут ( $R^2 0,559$ ;  $P < 0,001$ ) у 25 пациентов, получавших ИВВ. На основании полученных данных был сделан вывод, что пациенты с меньшей передне-задней осью (ПЗО) глаза имеют более высокий постинъекционный рост ВГД. Недостатком данной работы можно считать отсутствие информации о глубине передней камеры и биомеханических свойствах фиброзной оболочки [104]. С другой стороны, в проспективном исследовании 21 пациента, Wen J. не смог полностью воспроизвести полученные Sacciamani A. результаты, хотя в подгруппе пациентов с собственным хрусталиком (52%), с меньшей глубиной передней камеры повышение ВГД после инъекции было статистически значимым ( $R^2=0,53$ ,  $p=0,01$ ) [198].

Согласно исследованиям, еще одними факторами, способствующими повышению ВГД, является количество проведенных инъекций и интервал между инъекциями. Если в работе Atchison E. и соавт. было обнаружено, что из 413 пациентов, получивших не менее 25 инъекций в течение 1 года или более лет, наблюдалось увеличение диапазона повышения

ВГД (от 0% до 3,2%) [87]. В то же время Knip M. and Välimäki J. не нашли никакой связи между количеством инъекций и изменением ВГД у 24 пациентов, которым было проведено несколько инъекций (в течение 2-3 и более 10 месяцев) [150].

#### **1.4 Влияние офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препаратов на функциональный прогноз и состояние оболочек глаза**

Особую важность приобретает вопрос о влиянии колебаний ВГД, вызванных ИВВ, на функциональный прогноз и состояние оболочек глаза. Asrani S. и соавт. указали, что суточные колебания ВГД на 5,4 мм рт.ст в 5,7 раза увеличивают риск прогрессирования потери поля зрения [86]. ИВВ анти-VEGF препаратов являются хорошей моделью для изучения колебаний ВГД, и несмотря на то, что каждая ИВВ приводит к краткосрочному повышению офтальмотонуса, нет описания тяжелых нежелательных явлений, приводящих к серьезному снижению зрения, хотя кумулятивный эффект инъекций изучен недостаточно [4, 13, 14, 37, 41, 46, 56, 71, 78, 121, 154].

В 2020 году J. J. Garcia-Medina с соавторами, используя данные оптической когерентной томографии, сканируя поле 8X8 мм, оценивая все слои макулярной зоны, выявили изменения нейрорепарации не только при ПОУГ, но и при ОГ. Выявленное значительное истончение внутренних слоев сетчатки и утолщение ее внешних слоев, позволяет предположить, что последние менее уязвимы при глаукомном повреждении [121].

Интересные данные получены при проведении электрофизиологических исследований у пациентов с ВМД и ПОУГ после ИВВ. Было зарегистрировано уменьшение латентности и увеличение амплитуды компонента P100 зрительного вызванного коркового потенциала на паттерн (ПЗВКП) у всех пациентов с неоваскулярной формой ВМД и ПОУГ. При I и II стадиях ПОУГ изменения пиковой латентности P100 были достоверны ( $p < 0,001$ ). Динамика латентности P100 при III стадии ПОУГ и амплитуды P100 при всех стадиях ПОУГ была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Таким образом загрузочная фаза анти-VEGF терапии не оказывает отрицательного влияния на функциональное

состояние зрительного пути. Уменьшение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки в височном квадранте сетчатки после трех ИВВ происходит за счет резорбции макулярного отека [60, 61, 63].

Бубнова И. А. и Юлова А. Г. используя ОКТ, изучили влияние транзиторного, острого повышения ВГД после однократной ИВВ анти-VEGF препарата на состояние поверхностных и внутренних структур диска зрительного нерва (ДЗН). Методика исследования заключалась в стартовом измерении ширины и глубины экскавации ДЗН, положения решетчатой пластинки (РП) в двух перпендикулярных срезах. После этого пациентам исследуемой группы выполняли ИВВ ранибизумаба по стандартной методике. Непосредственно после инъекции был зафиксирован статистически значимый ( $p=0,004$ ) подъем ВГД, медиана которого составила 36,4 мм рт.ст. (ДИ 30,8÷44,1). При анализе полученных срезов было выявлено достоверное увеличение ширины экскавации, при этом медиана данного показателя увеличилась на 20,0 мкм (ДИ 3,0÷25,0). Глубина экскавации изменялась в меньшей степени, медиана ее увеличения составила 12,0 мкм (ДИ 3,0÷22,5). Остальные исследуемые показатели остались практически неизменными. При анализе перпендикулярного среза первые полученные данные подтвердились касательно расширения экскавации ДЗН, при этом медиана увеличилась на 28,0 мкм (ДИ 9,0÷40,0). Глубина экскавации, ширина отверстия мембраны Бруха и глубина залегания РП достоверно не изменились. В результате острого повышения ВГД после ИВВ ранибизумаба происходит изменение пространственного положения поверхностных мягко-тканых структур, без достоверного смещения глубинных, а именно РП [17, 77]. Эту работу проводили на пациентах без ПОУГ.

А. Varash в 2020 году опубликовал данные об изменении перфузии сетчатки и ДЗН по данным ОКТ-ангиографии у пациентов на фоне ИВВ ингибиторов ангиогенеза. Работа была проведена на 40 глазах пациентов с макулярным отеком на фоне хориоидальной неоваскуляризации, диабетической ретинопатии, ретинальных венозных окклюзий. В

большинстве областей поверхностного и глубокого слоя произошло снижение плотности перфузии ( $p < 0,05$ ), причем снижение перфузии в поверхностном слое было на 7,5% больше, чем в глубоком. В перипапиллярной области плотность перфузии была переменной как при сканировании диска зрительного нерва, так и при сканировании радиальной перипапиллярной капиллярной сети (англ. radial peripapillary capillary RPC), в среднем 3,3% для ДЗН и 2,9% для RPC, преимущественно изменения затрагивали височный сегмент [93]. Эти результаты согласуются с несколькими другими исследованиями, включая исследование Hollo G. и соавт., в которых плотность перипапиллярной поверхностной капиллярной перфузии была значительно увеличена через месяц при снижении ВГД на 50% или более [136]. Таким образом, изменение ретинальной перфузии, скорее всего, связано с подъемом ВГД, а не с действием анти-VEGF-препарата.

Повышение ВГД является одним из основных модифицируемых факторов риска истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) [158]. Кроме того, исследования показали, что многократные ИВВ anti-VEGF препаратов, а также колебание офтальмотонуса после ИВВ могут приводить к повреждению СНВС [183, 197]. Опубликованный американскими учеными в 2019 году отчет о воздействии anti-VEGF препаратов на ВГД и состояние зрительного нерва, и систематизированный обзор Vries V. и соавт, показали неоднозначные данные относительно краткосрочного и долгосрочного влияния ИВВ anti-VEGF препаратов и имплантов дексаметазона на ВГД, толщину СНВС и прогрессирование глаукомы [196]. О важности исследования на эту тему свидетельствует анализ 4024 источников. В один из метаанализов вошли пять исследований, в которых сообщалось об уменьшении толщины СНВС в конце периода наблюдения (в среднем период наблюдения составил  $23,40 \pm 9,08$  месяца) в среднем на 2,67 мкм (ДИ 95%, 1,78 -3,57 мкм) после ИВВ anti-VEGF препаратов. Всего в этот метаанализ было включено 385 глаз. Vulut и соавт. обнаружили, что через 6 месяцев после имплантации дексаметазона средняя толщина СНВС уменьшилась с  $104,1 \pm$

11,1 мкм до  $101,1 \pm 10,4$  мкм ( $P < 0,001$ ) [102]. Среднее значение уменьшения толщины СНВС (в мкм) через 3, 6 и 12 месяцев составляло (ДИ 95%) - 3,45 (-7,13, 0,24) мкм, - 2,53 (-5,09, 0,03) мкм и - 3,34 (-5,95, -0,73) мкм соответственно. Статистически значимое уменьшение толщины СНВС было обнаружено через 12 месяцев ( $p=0,01$ ) и в конце периода наблюдения.

### **1.5 Профилактика офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препаратов**

В связи с доказанным риском повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов в краткосрочном периоде, был проведен ряд исследований, направленных на профилактику офтальмогипертензии. В литературе представлены неинвазивные и инвазивные методы профилактики повышения ВГД [85]. К неинвазивным методам относят предоперационное использование антигипертензивных препаратов и декомпрессию склеры, к инвазивным вмешательствам - парацентез передней камеры.

#### **1.5.1 Применение гипотензивных препаратов с целью профилактики офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препаратов**

Одним из препаратов, используемых для профилактики краткосрочного повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов, является неселективный  $\beta$ -блокатор тимолол, который снижает выработку внутриглазной жидкости и хорошо переносится пациентами. Ресе А. и соавт. использовали в целях профилактики краткосрочного повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов, неселективный  $\beta$ -блокатор тимолол. В данном исследовании пациенты были разделены на 3 группы по 50 человек: 1 группа была контрольной, в 2 группе был назначен тимолол гель 0,1% вечером перед инъекцией, в 3 группе тимолол гель 0,1% был назначен за 2 часа до инъекции. По результатам исследования через пять минут после ИВВ ранибизумаба в группе, использовавшей тимолол гель 0,1% за 2 часа до инъекции, среднее значение ВГД составило 25,5 мм рт. ст. по сравнению с 29,3 мм рт. ст. в контрольной группе; также в этой группе доля пациентов с резким повышением ВГД  $>40$  мм рт. ст. была лишь в 2%. Использование тимолол геля

0,1% вечером перед инъекцией не дало существенного преимущества по сравнению с контрольной группой [169]. В ходе данного исследования было показано, что применение геля тимолола 0,1% за 2 часа до ИВВ анти-VEGF препарата эффективно снижало постинъекционную офтальмогипертензию, а также предотвращало резкое повышение ВГД >40 мм рт.ст. Авторы рекомендовали использование тимолол геля 0,1% за 2 часа до ИВВ всем пациентам в целях профилактики предотвращения острого повышения ВГД.

В проспективном исследовании, выполненном Song S. и соавт., профилактическое использование бринзоламида, который снижает выработку внутриглазной жидкости за счет блокирования карбоангидразы, за 2 часа до ИВВ приводило к статистически значимому снижению постинъекционной офтальмогипертензии. В исследование были включены 352 пациента с диагнозом экссудативная форма ВМД, диабетический макулярный отек, окклюзия вены сетчатки с макулярным отеком, миопия, осложненная хориоидальной неоваскуляризацией, всем пациентам было рекомендовано ИВВ ранибизумаба. В контрольной группе 203 пациента получали только ИВВ ранибизумаба, в то время как во 2 группе 149 пациентам за 2 часа до ИВВ закапывали одну каплю бринзоламида с профилактической целью. В обеих группах наблюдалось резкое повышение ВГД через несколько минут после инъекции с постепенным снижением в течение следующих часов. В моменты времени 10, 30 и 120 минут после инъекции среднее значение ВГД было значительно выше в контрольной группе по сравнению с исследовательской группой ( $p < 0,05$ ). Несмотря на полученные результаты, авторы не смогли сделать вывод о необходимости профилактического снижения постинъекционной офтальмогипертензии, поскольку работа была сосредоточена на краткосрочном эффекте повышения офтальмотонуса [57, 133, 190].

Sehnaz Ozcaliskan и соавт. изучили влияние фиксированной комбинации дорзоламид-тимолол на снижение постинъекционного повышения ВГД. В этом исследовании оценивали показатели 151 пациента с

ИВВ бевацизумаба. В 1-ю группу вошли 75 пациентов, которые получали фиксированную комбинацию дорзоламид-тимолол за два часа до инъекции; во 2-ю группу - 76 пациентов, которым профилактическое лечение не было назначено. Среднее значение ВГД в группах 1 и 2 до инъекции (T0) составляло  $17,84 \pm 0,43$  и  $18,15 \pm 0,43$  мм рт.ст., через одну минуту после инъекции (T1) было  $29,75 \pm 1,6$  и  $34,44 \pm 1,59$  мм рт.ст., через 30 минут после инъекции (T30) составили  $20,06 \pm 0,6$  и  $21,71 \pm 0,59$  мм рт. ст. соответственно. Все значения ВГД до и после инъекции сравнивали между двумя группами, статистически значимая разница между двумя группами была только через одну минуту после инъекции [165]. Таким образом, учитывая преимущества фиксированных комбинаций перед монопрепаратами, профилактическое использование комбинации дорзоламид-тимолол значительно снижает резкое повышение ВГД сразу после инъекции и может быть рекомендовано пациентам с повреждением зрительного нерва различного генеза в комбинации с мониторингом ВГД до и после ИВВ [156, 165].

Бримонидин является высокоселективным агонистом альфа2-адренергических рецепторов, который подавляет выработку внутриглазной жидкости, увеличивает увеосклеральный отток и обладает нейротективными свойствами [8, 24, 28, 38, 124]. Theoulakis и соавт. оценили профилактический эффект инстилляций бримонидина 0,2% и тимолола 0,5% в виде фиксированной комбинации за один день до и в день инъекции пациентам с неоваскулярной формой ВМД на фоне ИВВ ранибизумаба. Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа получала капли плацебо (искусственная слеза, 44 пациента), вторая - капли Комбиган (44 пациента). Максимальный подъем ВГД для обеих групп произошел через 5 минут после ИВВ ранибизумаба: среднее ВГД в группе с плацебо составляло  $34,1 \pm 2,7$  мм рт. ст по сравнению с  $28,4 \pm 1,1$  мм рт. ст. в группе Комбигана ( $P < 0,001$ ). Через 15 минут после инъекции ВГД было ниже 20 мм рт. ст. у всех пациентов в группе Комбигана (100%), тогда как этот уровень ВГД был достигнут только у 34% пациентов из группы плацебо. Через

1 час после инъекции в обеих группах ВГД возвратилось к нормальному значению. Таким образом, использование капель Комбиган перед ИВВ приводит к статистически значимому снижению резкого подъема ВГД и к более быстрой нормализации ВГД в постинъекционном периоде [193].

Французские исследователи из Desgenettes Hospital оценили эффект 1 капли фиксированной комбинации бримонидин-тимолол за 2 часа до ИВВ в сравнении с другими фармакологическими группами гипотензивных препаратов. В данном исследовании 250 пациентов были разделены на 5 групп, кому проводили инстилляцию бримонидин-тимолола или четырех других исследуемых групп: группа контроля; группа, в которой за 2 часа до процедуры проводилась инстиляция 1 капли апраклонидина 1%; в другой группе давалась одна таблетка 250 мг ацетазоламида за 2 часа до инъекции; в 4 группе проводилась инстиляция 1 капли фиксированной комбинации дорзоламид + тимолол. Сразу после инъекции ВГД составляло 38 мм рт. ст. в группе бримонидин-тимолол и 46,4 мм рт. ст. в контрольной группе. Через 15 минут в группе бримонидин-тимолол не было пациентов с ВГД > 25 мм рт. ст., а в контрольной группе процент составил 36,6%. Комбинация бримонидин-тимолол показала профилактический эффект в контроле ВГД после инъекции и была сравнима по результату с препаратами для местного применения: апраклонидином и комбинацией дорзоламид-тимолол [115].

Изучение применения фиксированных комбинаций для профилактики постинъекционной офтальмогипертонии продолжили ученые Dettorak M. и соавт., исследовавшие влияние одной из немногих современных фиксированных комбинаций, не содержащей в своем составе б-блокатор, который противопоказан многим пациентам, страдающим респираторными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это исследование включало 56 глаз 47 пациентов, получавших ИВВ анти-VEGF препарата, они были случайным образом разделены на две группы. В контрольной группе (25 глаз) профилактические препараты не применялись, тогда как во второй группе (31 глаз) одну каплю фиксированной комбинации бринзоламид – бримонидин

закапывали за два часа до инъекции. В контрольной группе среднее значение ВГД через 1 минуту после инъекции составляло  $53,4 \pm 12$  мм рт. ст., а во второй группе  $42,6 \pm 8,4$  мм рт.ст., через 10 минут ВГД составило  $26,4 \pm 5,5$  мм рт. ст. и  $21,4 \pm 5,5$  мм рт.ст. соответственно. Авторы пришли к выводу, что профилактическое применение одной капли фиксированной комбинации бринзоламида и бримонидина ведет к значительному снижению краткосрочного повышения ВГД после инъекции [59, 110].

Эффективность ацетазоламида, который является системным ингибитором карбоангидразы, при купировании острого приступа глаукомы сделала его перспективным препаратом для профилактики острой офтальмогипертензии после ИВВ [40]. Однако в двух проспективных исследованиях, оценивавших использование перорального ацетазоламида перед инъекцией, не было отмечено должного эффекта снижения ВГД. Возможно, что для данного применения дозировка и/или время приема препарата не были подобраны оптимально. Murray и соавт. сравнили 12 пациентов, получавших 500 мг ацетазоламида за 60-90 минут до инъекции, с 12 контрольными пациентами. При этом не было выявлено статистически значимой разницы в значениях ВГД сразу после, через 5 минут или через 10 минут после инъекции. Через 30 минут среднее ВГД в группе лечения составляло 15,7 мм рт.ст., а в контрольной группе - 20,6 мм рт.ст., что было статистически значимым. [161].

Также в исследовании El Chehab с соавторами сравнивали показатели ВГД 50 пациентов, получавших 250 мг ацетазоламида перорально за 2 часа до инъекций, с тремя другими группами лечения (апраклонидин, дорзоламид-тимолол, броминидин-тимолол) и 50 пациентами в контрольной группе. Не было обнаружено статистически значимых различий в уровне ВГД между контрольной группой и группой перорального приема ацетазоламида. Однако и ожидаемого снижения давления (-35%) не было достигнуто. Авторы

предполагают, что ацетазоламид, вероятно, необходимо назначать в более ранние сроки для большей эффективности [114, 115].

С другой стороны, Katayama и соавт. обнаружили, что 250 мг перорального ацетазоламида, используемого за 90 минут до инъекций пациентам без предшествующего диагноза глаукомы, снижали резкое повышение ВГД после ИВВ и приводили к более быстрому возвращению ВГД к исходному уровню по сравнению с контрольной группой [144].

Ряд исследований показали, что использование местных гипотензивных препаратов перед ИВВ anti-VEGF препарата неэффективно для предотвращения постинъекционного повышения ВГД и, следовательно, не является необходимым. В работе Frenkel M. и соавт. профилактические инстилляционные местные препараты (тимолол 0,5%, бримонидин 0,2%, апраклонидин 1%, дорзоламид 2% и бринзоламид 1%), за 1 час до инъекции не предотвращали резкого повышения офтальмотонуса после инъекции [119]. Также в исследовании Shoeibi N. и соавт. было показано, что местное применение 0,5% тимолола или бримонидина перед ИВВ не влияло на краткосрочные колебания ВГД у пациентов без предшествующего диагноза глаукомы [184].

По результатам исследований различных фармакологических групп лекарственных препаратов, используемых для профилактики офтальмогипертензии, последние обладают схожим действием в отношении снижения ВГД после ИВВ. Как известно, аналоги простагландинов являются самыми эффективными препаратами для снижения ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой, однако не применяются у пациентов, кому показано ИВВ анти-VEGF препарата, поскольку могут играть роль в развитии воспалительного процесса [12, 25, 29, 44, 58, 113, 140]. Исходя из данных, приведенных в ряде исследований, можно сделать вывод, что местное профилактическое лечение не может полностью предотвратить немедленное повышение офтальмотонуса после инъекции, вероятно, из-за неспособности этих препаратов противодействовать объемно-опосредованному механизму

повышения ВГД. Тем не менее, даже небольшое снижение острого повышения ВГД после инъекции может оказать положительный эффект для пациентов, получающих многократные ИВВ анти-VEGF препаратов, и может способствовать отсрочке или предотвращению долгосрочных эффектов повышения ВГД на структурно-функциональные изменения диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Основной отрицательной стороной данных работ является то, что исследования были сосредоточены только на краткосрочном эффекте офтальмогипертензии после однократного введения anti-VEGF препарата. Кроме того, в каждой работе используется различное время назначения гипотензивных препаратов перед инъекцией и время измерения ВГД после инъекции, что затрудняет сравнение исследований. Наконец, клиническая польза от легкого снижения кратковременного подъема ВГД остается до конца неясной.

### **1.5.2 Склеральная декомпрессия с целью профилактики офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препаратов**

К неинвазивным методам профилактики постинъекционного повышения ВГД, по данным литературы, относят —декомпрессионные методики. При декомпрессии глазного яблока, вероятно, происходит сжатие объема стекловидного тела; уменьшение внутриглазного объема вызывает отслоение стекловидного тела и, как следствие, снижение ВГД [126, 139, 160]. Nuzzi R. и соавт. оценили эффективность различных методик декомпрессии глазного яблока в снижении постинъекционной офтальмогипертензии после ИВВ бевацизумаба по сравнению со стандартной техникой инъекции. В исследование было включено 200 пациентов, которые были рандомизированы в 5 групп по 40 глаз в каждой. В группе А была выполнена ИВВ в соответствии со стандартным протоколом - контрольная группа. В группе В перед выполнением инъекции добавлялось предварительное склеральное вдавление, которое заключалось в приложении небольшого постоянного давления с помощью ватного тампона в течение 1 минуты непосредственно в месте инъекции. В группе С ИВВ выполняли по стандартному протоколу, но перед

инъекцией проводили пальпаторный массаж глазного яблока. В группе D сразу после ИВВ проводили непрерывное склеральное давление с помощью ватного тампона. В группе E пальпаторный массаж глазного яблока проводили сразу после инъекции. Во всех группах наблюдалось повышение ВГД после инъекции, однако при использовании декомпрессионных методик увеличение ВГД после ИВВ было статистически ниже по сравнению с контрольной группой. При анализе вторичной конечной точки, касающейся процента повышения офтальмотонуса после ИВВ  $\geq 40$  мм рт. ст., число случаев в группе А ВГД  $\geq 40$  мм рт.ст. составило 35% (14 пациентов), в группе В - 27,5% случаев (11 пациентов), в группе С - 5% случаев (2 пациента), в группе D в 12,5% случаев (5 пациентов), в то время как в группе E не было скачков ВГД  $\geq 40$  мм рт. ст. Таким образом, пальпаторный массаж глазного яблока в течение 5 минут после инъекции обеспечивал наилучший контроль ВГД после инъекции. Основными ограничениями данного исследования была невозможность стандартизации прикладываемой силы на глазное яблоко. Все методы глазной декомпрессии выполнялись одним и тем же врачом, чтобы уменьшить вариабельность ВГД среди включенных пациентов, вызванную разницей в давлении, оказываемом во время использования ватного тампона или проведения массажа глазного яблока. При вдавливании склеры прикладываемое давление должно вызывать минимальное сгибание стержня ватного тампона и создавать видимое круговое углубление глазного яблока в области нанесения тампона, в то время как давление, оказываемое во время массажа, должно быть достаточным, но не вызвать дискомфорт или боль. Недостаточное давление может свести на нет цель декомпрессии, а чрезмерное усилие может привести к осложнениям. К потенциальным осложнениям массажа глазного яблока относят: эктазию роговицы, ссадину роговицы, гифему, ущемление радужки при склеростоме, образование катаракты, эндофтальмит, субретинальное кровоизлияние, гипотонию и разрывы мембраны Бруха [163].

### **1.5.3 Парацентез передней камеры с целью профилактики повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов**

Инвазивным методом профилактики повышения ВГД после ИВВ, описанным в научных публикациях, является парацентез передней камеры. По данным литературы, он оказался более эффективным, чем местное и пероральное лечение, но при этом создавал дополнительные риски развития инфекционного и ятрогенного повреждения [205]. Knip M. и соавт. продемонстрировали эффективность парацентеза, показав, что среднее ВГД сразу после инъекции составляло 15,3 мм рт.ст. в группе парацентеза по сравнению с 47,1 мм рт. ст. в контрольной группе. Через 2 минуты и через 30 минут не было статистически значимой разницы между группами [150]. Masoud Soheilian и соавт. изучили ВГД и толщину перипапиллярного СНВС после ИВВ бевацизумаба с парацентезом передней камеры или без него. Все измерения ВГД после инъекции показали значительно более высокие значения в группе А (без парацентеза), чем в группе В (с парацентезом). В обеих исследуемых группах через 3 месяца после инъекции, межгрупповой анализ показал, что средняя толщина СНВС в группе А уменьшилась значительно больше, чем в группе В. Известно, что VEGF обладает нейротрофическими свойствами, теоретически - подавление нейротрофического цитокина путем ИВВ anti-VEGF препаратов может привести к перипапиллярной потере СНВС. В исследовании ИВВ бевацизумаба была проведена в обеих группах, но перипапиллярная потеря СНВС произошла только в группе А в то время, как в группе В потеря СНВС отсутствовала. Вероятно, что уменьшение толщины перипапиллярного СНВС в основном связано с повышением ВГД, а не с подавлением нейротрофических цитокинов. С другой стороны, подавление нейротрофических свойств VEGF может произойти после нескольких ИВВ [188]. Несмотря на эффективность процедуры, выполнение парацентеза передней камеры сопряжено с определенными рисками в связи с инвазивностью процедуры. По данным литературы частота осложнений варьируется от 0,7% до 7% [195]. Сообщаемые осложнения, как правило,

незначительны, например, гифема 1 степени или преходящая гипотония. Серьезные осложнения после парацентеза передней камеры, такие как травмы радужной оболочки, выраженная гипотония, кератит или эндофтальмит, встречаются достаточно редко [90, 131, 148]. Тем не менее, если однократное проведение парацентеза передней камеры демонстрирует благоприятный профиль безопасности, то частое проведение парацентеза передней камеры после ИВВ анти-VEGF препарата может нарушить целостность тканей периферической зоны роговицы и способствовать несостоятельности раны и гипотонии с сопутствующими осложнениями. Shah A. и соавт. выделили относительными противопоказаниями к парацентезу передней камеры после ИВВ анти-VEGF, к ним относятся слабость зонулярного аппарата, подвывих интраокулярной линзы, пролапс стекловидного тела или узкий угол у пациентов с собственным хрусталиком [181].

Таким образом, на основании обзора литературных данных определены вопросы, на решение которых направлено исследование.

В настоящее время недостаточно сведений о факторах риска возникновения и степени выраженности офтальмогипертензии после ИВВ. Дискутабельным можно считать вопрос о влиянии собственного хрусталика, параметров передней камеры и количества ИВВ на проявление офтальмогипертензии. В последние годы появились высокоинформативные методы обследования, позволяющие получить больше информации о строении глаза. Одним из таких методов является оптическая когерентная томография переднего сегмента (AS-OCT), использующая инфракрасный свет, которая обеспечивает изображение поперечного сечения переднего отрезка глаза высокого разрешения, не требует контакта со структурами глаза в отличие от гониоскопии или УБМ и предлагает воспроизводимое измерение изменений иридо-хрусталиковой диафрагмы, включая глубину передней камеры, состояние угла передней камеры и толщину хрусталика. Учитывая преимущества данного метода, AS-OCT перспективно использовать для

описания динамических изменений переднего отрезка, связанных с ИВВ анти-VEGF препарата [6, 7, 11, 23, 39, 94, 106, 128, 132, 152, 204].

В процессе эволюции антиангиогенной терапии появляются новые молекулы: разработанная анти-VEGF молекула бролуцизумаба продемонстрировала высокую проникающую способность, длительный срок действия, улучшение анатомических показателей и остроты зрения, что указывает на хорошие перспективы применения нового препарата в широкой клинической практике [19, 26, 35, 36, 62, 111]. Бролуцизумаб представляет собой гуманизированный одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который ингибирует VEGF-A. Учитывая ее молекулярную массу - около 26 кДа, можно сказать, что это самая маленькая из существующих анти-VEGF молекул, используемых в офтальмологии. Ожидается, что бролуцизумаб может снизить нагрузку на лечение за счет более длительных интервалов между инъекциями при устойчивом контроле заболевания [96, 116, 138, 162, 182]. Препарат зарегистрирован в России с 2020г., на сегодняшний день накоплено недостаточно данных об эффективности и безопасности применения бролуцизумаба в широкой клинической практике.

Несмотря на то, что каждая инъекция хоть и значительно повышает внутриглазное давление (ВГД), это носит кратковременный характер, а кумулятивные и долгосрочные эффекты повышения ВГД недостаточно изучены. Повышение ВГД является одним из основных модифицируемых факторов истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Кроме того, исследования показали, что многократные ИВВ анти-VEGF препаратов, а также колебание офтальмотонуса после ИВВ могут приводить к повреждению СНВС. Повышение ВГД сразу после ИВВ также может приводить к снижению капиллярной перфузии макулярной зоны и перипапиллярной области по данным ОКТ ангиографии. Однако, по данным литературы, накоплено недостаточно сведений о влиянии ВГД на слой нервных волокон сетчатки и капиллярную перфузию диска зрительного нерва после многократных ИВВ препарата афлиберцепта и бролуцизумаба.

Протокол ведения пациентов с нВМД подразумевает длительное лечение и многократные ИВВ анти-VEGF препарата, поэтому возможность предотвратить или уменьшить пик повышения ВГД, имеет высокую значимость в клинической практике. Профилактическое назначение местных и пероральных гипотензивных препаратов или парацентез передней камеры были предложены для уменьшения офтальмогипертензии. Тем не менее в настоящее время не существует конкретных руководств для профилактики резкого повышения ВГД сразу после инъекций анти-VEGF препарата.

Именно комплексный анализ может явиться основой, как для понимания ряда физиологических и патологических процессов, происходящих после инъекций анти-VEGF препарата, так и для разработки алгоритма профилактики офтальмогипертензии после ИВВ анти-VEGF препарата.

## **ГЛАВА 2. Материал и методы исследования**

### **2.1. Общая характеристика клинического материала**

Данное исследование проходило на клинической базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова» в период с 2021-2023 гг. Всего в исследование вошло 180 человек (180 глаз). Средний возраст пациентов составил  $68,1 \pm 10,9$  лет. Продолжительность периода наблюдения составила 12 месяцев.

Критерии включения: пациенты с собственным хрусталиком или с наличием интраокулярной линзы с впервые диагностированной неоваскулярной формой ВМД, ранее не получавшие ИВВ анти-VEGF препарата.

Критерии исключения: неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования; любой тип прогрессирующего, тяжёлого или нестабильного заболевания; наличие в анамнезе злокачественных заболеваний любых систем органов, невозможность получения изображений ОКТ и ангиограмм должного качества для проведения анализа; глаукома или офтальмогипертензия в анамнезе, псевдоэксфолиативный синдром, синдром пигментной дисперсии, экстремальные значения ПЗО, афакия, витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе; воспалительные заболевания на исследуемом глазу.

Пациенты были разделены на 6 групп по 30 пациентов (30 глаз) в зависимости от статуса хрусталика, типа анти-VEGF препарата, профилактического местного гипотензивного препарата (табл. 1, табл. 2). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на обследование и лечение, а также на участие в клиническом исследовании.

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам включения.

| № группы               | Количество пациентов   | Статус хрусталика     | Анти-VEGF препарат | Гипотензивный препарат                    |
|------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|---|
| 1 группа (контрольная) | 30 пациентов (30 глаз) | Собственный хрусталик | Афлиберцепт        | -   |
| 2 группа               | 30 пациентов (30 глаз) | Наличие ИОЛ           | Афлиберцепт        | -   |
| 3 группа               | 30 пациентов (30 глаз) | Собственный хрусталик | Бролуцизумаб       | -   |
| 4 группа               | 30 пациентов (30 глаз) | Собственный хрусталик | Афлиберцепт        | Бринзоламид 1% (Азопт, Novartis)          |
| 5 группа               | 30 пациентов (30 глаз) | Собственный хрусталик | Афлиберцепт        | Бринзоламид - тимолол (Азарга, Novartis)  |
| 6 группа               | 30 пациентов (30 глаз) | Собственный хрусталик | Афлиберцепт        | Бримонидин - тимолол (Комбиган, Allergan) |

Таблица 2. Общая характеристика групп.

| № группы               | Средний возраст | Распределение по полу         | Количество инъекций анти-VEGF препарата за 12 мес. при режиме «лечи и продлевай» (treat and extend)                  |
|------------------------|-----------------|-------------------------------|--|
| 1 группа (контрольная) | 68±8 лет        | мужчин – 30%,<br>женщин – 70% | 9 инъекций (от 7 до 12 ИВВ афлиберцепта)   |
| 2 группа               | 76,7 ± 7,1 лет  | мужчин - 40%,<br>женщин - 60% | 9 инъекций (от 7 до 10 ИВВ афлиберцепта), сопоставимо с группой контроля (p=0,24).                                   |
| 3 группа               | 73,1 ± 9,1 лет  | мужчин - 40%,<br>женщин - 60% | 7 инъекций (от 6 до 8 ИВВ бролуцизумаба), что было статистически ниже, чем у пациентов в контрольной группе (p=0,01) |
| 4 группа               | 70,4 ± 5,6 лет  | мужчин - 30%,<br>женщин - 70% | 9 инъекций (от 7 до 12 ИВВ афлиберцепта), сопоставимо с группой контроля (p=0,86).                                   |
| 5 группа               | 67±7,8 лет      | мужчин - 50%,<br>женщин - 50% | 9 инъекций (от 7 до 12 ИВВ афлиберцепта), сопоставимо с группой контроля (p=0,91).                                   |

|          |            |                               |  |
|----------|------------|-------------------------------|--|
| 6 группа | 69±5,6 лет | мужчин - 40%,<br>женщин - 60% | 9 инъекций (от 7 до 12 ИВВ афлиберцепта), сопоставимо с группой контроля (p=0,92). |
|----------|------------|-------------------------------|--|

Разница между количеством ИВВ учитывалась при статистической обработке и анализе полученных данных.

## **2.2. Методы офтальмологического обследования пациентов**

Стандартные офтальмологические методы обследования

Всем пациентам проводили стандартные офтальмологические методы обследования: визометрию, рефрактометрию, тонометрию, периметрию, гониоскопию. Биомикроскопическое и офтальмоскопическое исследование выполняли с помощью щелевой лампы XCEL 250 SL (Reichert, США). Стекловидное тело и глазное дно исследовали в условиях максимального мидриаза на щелевой лампе с помощью бесконтактной асферической линзы с оптической силой 78 дптр (Volk Optical Inc., США).

### **2.2.1 Специальные офтальмологические методы обследования:**

- Измерение ВГД точечным контактным тонометром
- Оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза, диска зрительного нерва и макулярной области
  - Оптическая когерентная томография диска зрительного нерва и макулярной области в режиме «ангиографии»
  - Биометрия глаза

### **2.2.2 Измерение ВГД точечным контактным тонометром**

Внутриглазное давление измеряли точечным контактным тонометром ICare Pro (ICare, Finland) до интравитреального введения (T<sub>0</sub>), через 1 минуту после ИВВ (T<sub>1</sub>), 30 минут (T<sub>2</sub>), 60 минут (T<sub>3</sub>) и через 180 минут (T<sub>4</sub>). Динамику измерения ВГД измеряли во время трех «загрузочных» инъекций и через год после начала лечения.

### **2.2.3 Оптическая когерентная томография**

Оптическая когерентная томография переднего сегмента (AS-OCT), использующая инфракрасный свет, обеспечивает изображение поперечного

сечения переднего отрезка глаза высокого разрешения, не требует контакта со структурами глаза в отличие от гониоскопии или УБМ и предлагает воспроизводимое измерение изменений иридо-хрусталиковой диафрагмы, включая глубину передней камеры, состояние угла передней камеры и толщину хрусталика. При помощи томографа Revo NX (Optopol, Польша) исследовали основные параметры состояния иридо-хрусталиковой диафрагмы: оценивали глубину передней камеры, размеры угла передней камеры, толщину хрусталика. Изображение передней камеры было получено с использованием протокола сканирования переднего сегмента от 0° до 180° с линией сканирования, выровненной вручную, чтобы разделить зрачок пополам. Визуализация проводилась в мезопических условиях. Глубину передней камеры определяли как расстояние от эндотелия в центре роговицы до передней капсулы хрусталика в оптическом центре у пациентов 1-ой и 3-ей групп или до передней капсулы ИОЛ у пациентов 2-ой группы (рис.1, 2). Выполнены измерения величины открытия угла (в градусах °), дистанции открытия угла этот показатель представляет собой расстояние между задней поверхностью роговицы и радужкой в 500 и 750 мкм от склеральной шпоры (AOD500, AOD750; angle opening distance, мм) и иридотрабекулярного пространства на тех же дистанциях (TISA500, TISA750; trabecular-iris space area, мм<sup>2</sup>) (рис.3). Толщину хрусталика измеряли в условиях мидриаза по саггитальной оси, как расстояние от передней до задней капсулы. Исследование проводили до интравитреального введения, через месяц после первой ИВВ, через месяц после третьей ИВВ (4 месяца от начала лечения), через год после начала лечения.

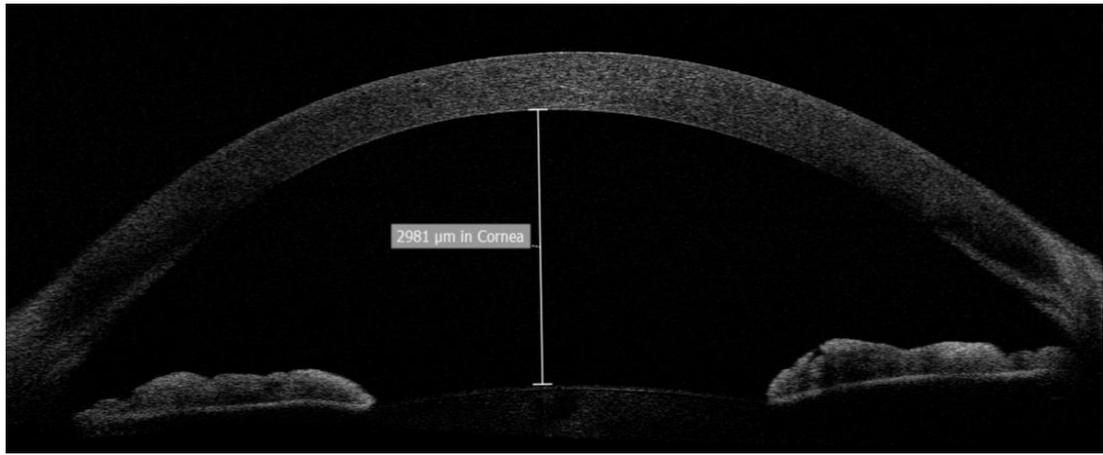


Рисунок 1. Измерение ГПК у пациентов с собственным хрусталиком.

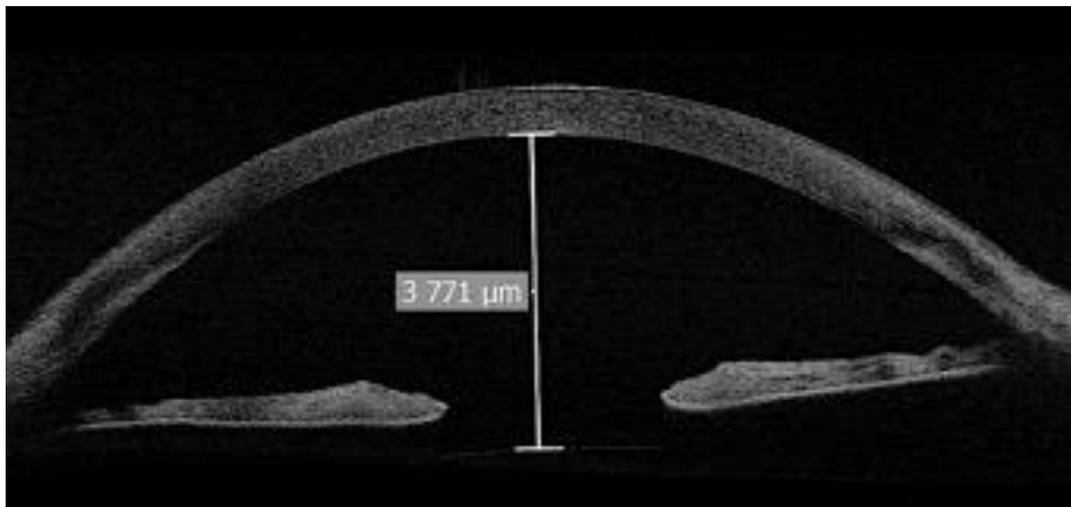


Рисунок 2. Измерение ГПК у пациентов с ИОЛ.

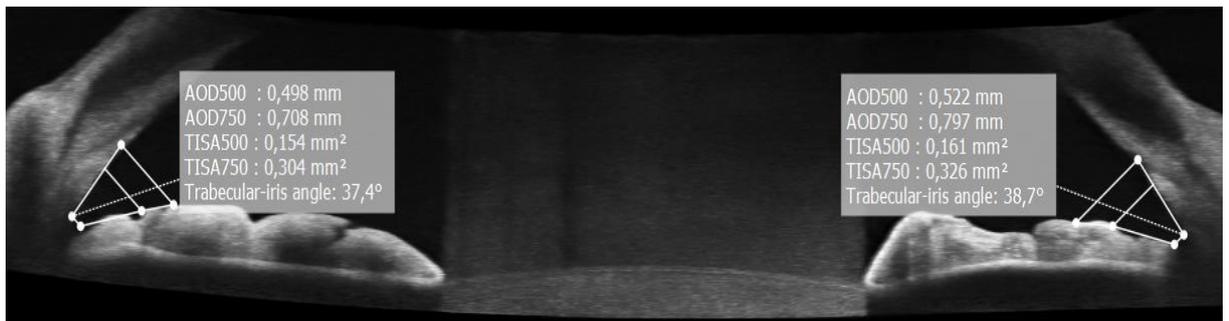


Рисунок 3. Параметры угла передней камеры.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) заднего отрезка глаза проводили с использованием прибора Spectralis HRA+OCT «Heidelberg Engineering» (Германия).

В основе ОКТ используется инфракрасный луч с длиной волны 830 нм, что позволяет визуализировать слои сетчатки.

Для обследования макулярной области сетчатки использовался тип сканирования «ART 1» с площадью скана  $20 \times 20$  мм<sup>2</sup>, расстояние между сканами составляло 60 мкм, угол сканирования  $30^\circ$ .

Оптическую когерентную томографию ДЗН проводили в режиме увеличенной глубины изображения Enhanced Depth Imagine (EDI). Измерения выполняли в мкм, используя инструмент «масштабная линейка». Линию, соединяющую конечные точки мембраны Бруха, определяли, как опорную для всех последующих измерений - отрезок АВ (рис.4). В качестве передней поверхности РП принимали высокорекфлексивную область под преламинарной тканью, отрезок, лежащий на опорной линии и достигающий видимых высокорекфлексивных краев экскавации ДЗН — ширина экскавации (отрезок CD); глубина экскавации определялась как перпендикуляр, опущенный от ширины экскавации до видимой преламинарной поверхности мягких тканей ДЗН - точка F; расстояние до РП - перпендикуляр, опущенный от центра опорной линии до передней поверхности РП - отрезок JH (рис.4). Анализ между снимками производили в динамике - сравнивали разницу показателей между соответствующими величинами.

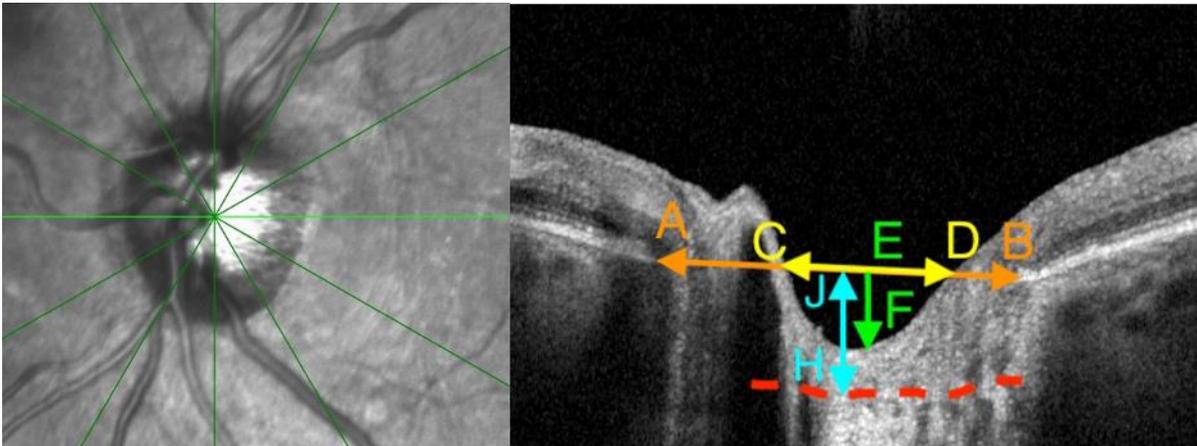


Рисунок 4. Параметры ДЗН. АВ - ширина отверстия мембраны Бруха, CD - ширина экскавации, EF- глубина экскавации, JH - расстояние до решетчатой пластинки.

СНВС определяли на приборе «Heidelberg Engineering» (Германия).

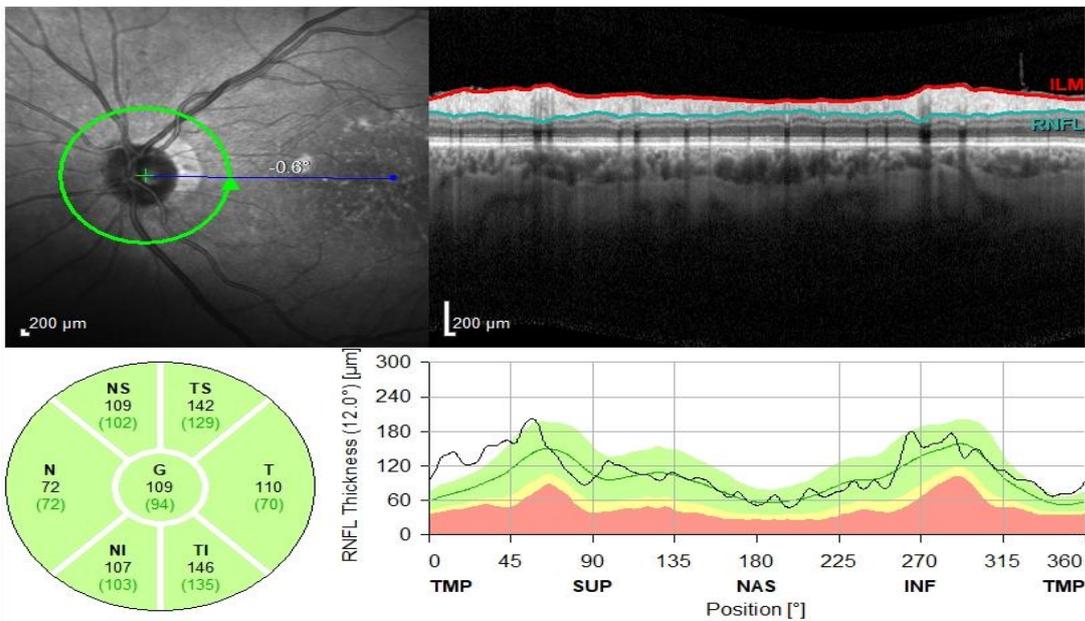


Рисунок 5. Анализ слоя нервных волокон сетчатки.

Исследования проводили до начала лечения, через месяц после 1 ИВВ, через месяц после 3 ИВВ, через год лечения.

#### 2.2.4 Оптическая когерентная томография в режиме «ангиографии»

Исследование ДЗН проводили при помощи ОКТ-ангиографии с использованием аппарата Revo NX (Optopol Technology SA, Польша). Проводилось сканирование области диска зрительного нерва (ДЗН; 4×4 мм). Используя стандартную автоматическую сегментацию слоев сетчатки и программное обеспечение Revo NX (Optopol Technology SA, Польша), были получены карты плотности кровотока радиальных перипапиллярных капилляров (radial peripapillary capillaries density) и скелетонизированная плотность перипапиллярных капилляров (radial peripapillary capillaries skeleton). Затем каждое перипапиллярное сканирование ОКТ-А подразделялось девять областей интереса - диск зрительного нерва, перипапиллярная зона, зона внутри ДЗН, носовой сектор, височный сектор, нижненосовой сектор, нижневисочный сектор, верхневисочный и верхненосовой сектора (рис.6, рис.7).

Радиальное перипапиллярное капиллярное сплетение гистологически представляет собой двумерную сеть длинных прямых капилляров,

расположенных в поверхностном слое нервных волокон перипапиллярной сетчатки. Их присутствие тесно связано с высоко метаболически активными аксонами ганглиозных клеток сетчатки, которые составляют СНВС.

Радиальные перипапиллярные капилляры (РПК) имеют уникальную анатомическую организацию, поскольку они проходят параллельно аксонам нервных волокон сетчатки, в отличие от более глубоких сосудистых сплетений, которые имеют дольчатую конфигурацию. РПК соединяют крупнокалиберные артерии с крупным венозным стволом непосредственно, без анастомоза. Эти анатомические особенности делают РПК более чувствительными к снижению кровотока, в отличие от других капилляров сетчатки. Режим плотность кровотока – данный режим использует метод бинаризации изображения (цифровое представление изображения, где каждый пиксель имеет либо черный, либо белый цвет). После прохождения этапа бинаризации происходит подсчет белых пикселей и их деление на общую сумму всех пикселей рассматриваемой области получается площадь бинаризованной сосудистой системы, деленную на всю площадь рассматриваемой области. Результат представляет собой безразмерную величину, варьирующуюся от 0 (без перфузии) до 100 (полная перфузия) ( $\text{мм}^2 / \text{мм}^2$ ). Режим плотность сосудов – данный режим использует метод скелетизации изображения (сосудистое русло представлено в виде тонких ветвящихся линий, где значение имеет их суммарная длина). После прохождения этапа скелетизации происходит подсчет белых пикселей и их деление на общую сумму всех пикселей рассматриваемой области. По итогу получаем длину скелетизированной сосудистой системы, деленную на всю площадь рассматриваемой области. Результат представляет собой величину, варьирующуюся от 0 (без перфузии) до 100 (полная перфузия) ( $\text{мм} / \text{мм}^2$ ). Таким образом, устраняется влияние диаметра сосудов на оценку васкулярной плотности и крупные сосуды вносят меньший вклад в

результаты измерения.

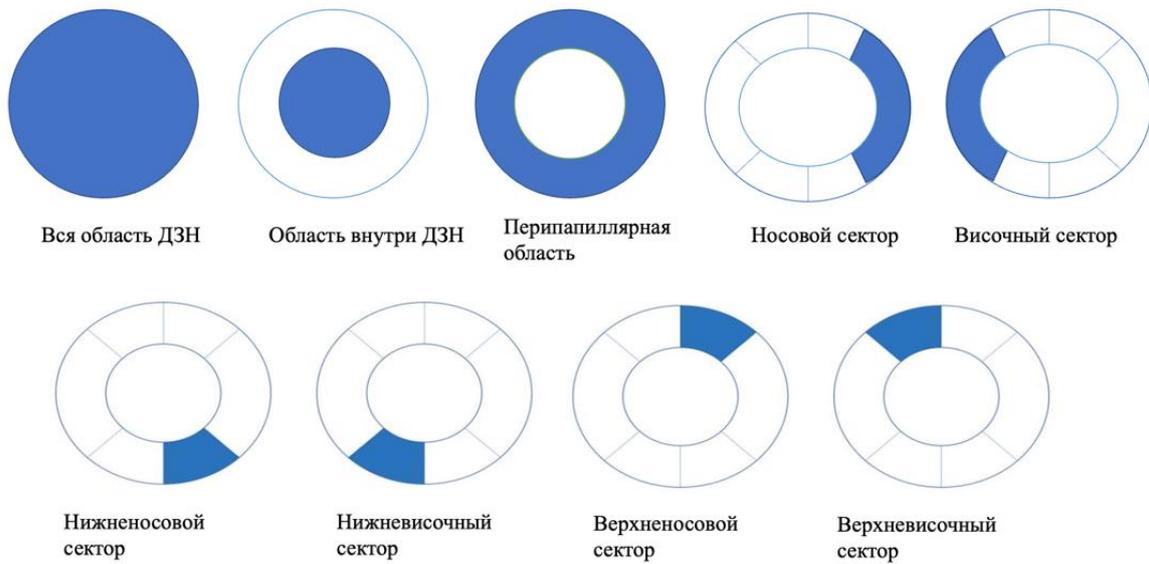


Рисунок 6. Описание областей перипапиллярных 4 мм · 4 мм сканов.

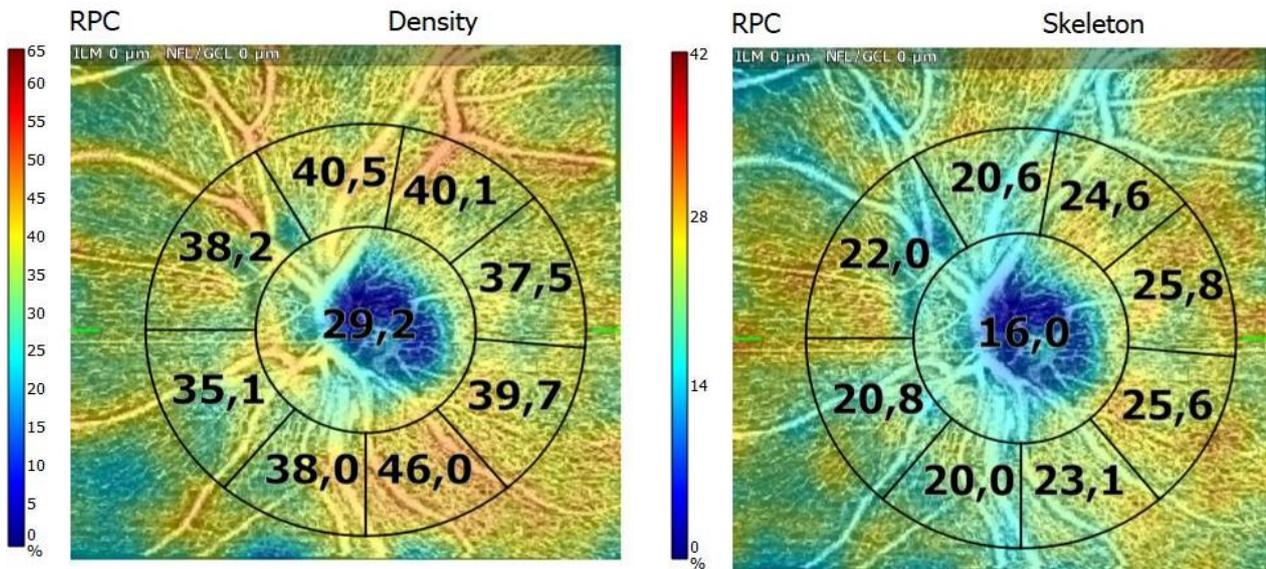


Рисунок 7. Карты плотности кровотока (density RPC) и сосудистой плотности (skeleton RPC) радиальных перипапиллярных капилляров.

Для исследования гемодинамики макулярной области использовали протокол сканирования Angiography 6 × 6 mm. Макулярная область была сегментирована на поверхностные и глубокие слои. Программное обеспечение Revo NX (Optopol Technology SA, Польша) системы ОКТ выполняет

автоматическую сегментацию слоев сосудов. Для идентификации слоев ткани сетчатки использовалась традиционная автоматическая сегментация на основе объема изображения интенсивности ОКТ. Поверхностное сплетение состоит из капилляров между внутренней пограничной мембраной и на 15 мкм ниже задней границы внутреннего плексиформного слоя (включая слой нервных волокон и слой ганглиозных клеток). Глубокое сплетение состоит из капилляров между задней границей внутреннего плексиформного слоя и на 70 мкм ниже задней границы наружного плексиформного слоя (включая внутренний ядерный слой). Проводилась оценка показателей средней плотности кровотока и скелетонизированной плотности поверхностного и глубокого сплетения макулярной зоны.

Исследования проводили до начала лечения, через месяц после 1 ИВВ, через месяц после 3 ИВВ, через год лечения.

### 2.2.5 Биометрия ОКТ

Биометрия ОКТ проводилась при помощи томографа Revo NX (Optopol, Польша) и позволяла провести измерение переднезадней оси глаза. ПЗО определялось как расстояние от верхней точки роговицы до центральной ямки (до внутренней пограничной мембраны). Расчет выполнялся в виде суммы толщины роговицы, внутриглазной жидкости, хрусталика и стекловидного тела (рис. 8). Измерение проводили однократно до ИВВ.

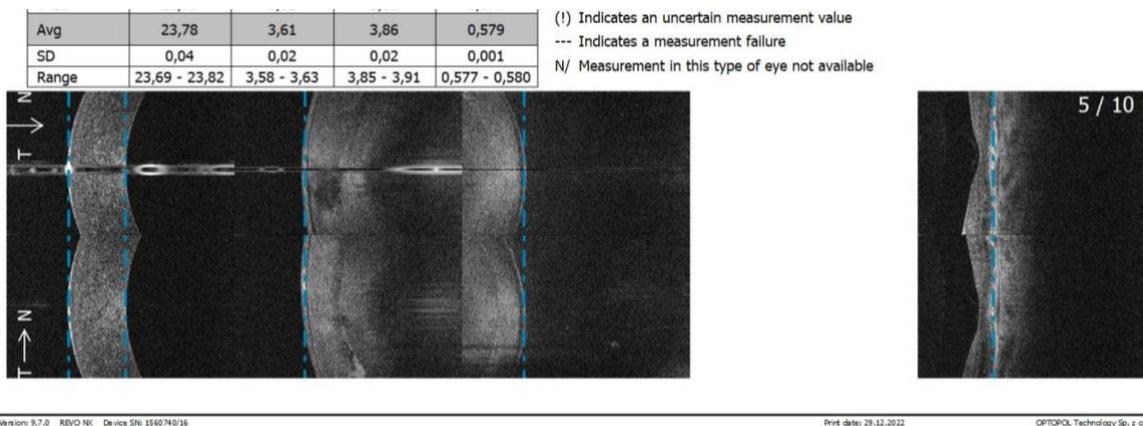


Рисунок 8. Протокол исследования переднезадней оси глаза.

### **2.2.6. Интравитреальное введение анти-VEGF препаратов**

В данном исследовании использовался препарат «Эйлеа» (афлиберцепт, раствор для интравитреального введения, «Байер Фарма АГ» (Германия); рег. №: ЛП-003544 от 29.03.16) в объеме 0,05 мл (2 мг) и препарат «Визью» (бролуцизумаб, «NOVARTIS PHARMA STEIN, AG» (Швейцария), раствор для интравитреального введения 120 мг/мл: 0.23 мл фл. рег. №: ЛП-006598 от 24.11.2020, ) в объеме 0,05 мл (6 мг).

#### **Методика интравитреального введения**

В асептических условиях после выполнения анестезии и обработки операционного поля дезинфицирующим раствором в верхневнутреннем квадранте в 3,5-4 мм от лимба выполнялась интравитреальная инъекция 0,05 мл афлиберцепта (в группах 1,2,4-6) или бролуцизумаб (в группе 3) в центральные отделы стекловидного тела туннельным способом для минимизации рефлюкса, без использования парацентеза. В случае возникновения во время ИВВ обратного рефлюкса, пациент был исключен из исследования.

Интравитреальные инъекции афлиберцепта проводились пациентам в группах 1,2,4-6: три загрузочные дозы анти-VEGF препарата с интервалом в 1 месяц, затем пациенты переходили на режим «лечи и продлевай» (treat and extend) до окончания сроков наблюдения.

Первые три загрузочные ИВВ препарата бролуцизумаб проводили стандартно с интервалом в 4 недели, затем через 16 недель от начала лечения оценивалась активность заболевания. У пациентов без признаков активности заболевания интравитреальное введение препарата осуществлялось каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности заболевания введение препарата осуществлялось каждые 8 недель (2 месяца).

Критерии активности заболевания: снижение максимально корригируемой остроты зрения, по данным оптической когерентной томографии: увеличение центральной толщины сетчатки, наличие

субретинальной жидкости, интравитреальной жидкости, жидкости под ретиальным пигментным эпителием.

### **2.2.7. Применение местных гипотензивных препаратов с целью профилактики повышения внутриглазного давления после интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов**

Пациентам проводилась инстиляция одной капли бринзоламида 1% (Азопт, Novartis) 4-ая группа, фиксированной комбинации бринзоламид-тимолол (Азарга, Novartis) 5-ая группа, фиксированной комбинации бримонидин-тимолол (Комбиган, Allergan) 6-ая группа дважды: за день до инъекции (в 8 ч вечера) и в день инъекции за 2 часа до манипуляции (в 8 утра).

### **2.3. Статистическая обработка полученных результатов**

Математическую и статистическую обработку материалов проводили с помощью стандартной программы IBM SPSS Statistics v.26. Количественные переменные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, медиана. Различия между группами определялись методом t-критерия Стьюдента, однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA), критерием Манна-Уитни. Различия между результатами до- и после многократных ИВВ в разные сроки в каждой группе определялись с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями, критерия Фридмана. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Для оценки связи количественных признаков использовался коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена. Характеристика тесноты корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока (весьма высокая при значении  $0,9 < r < 0,99$ , высокая  $0,7 < r < 0,9$ , заметная  $0,5 < r < 0,7$ , умеренная  $0,3 < r < 0,5$ , слабая  $0,1 < r < 0,3$ ). При анализе линейной регрессии использовали скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Анализ пациентов контрольной группы с собственным хрусталиком на фоне ИВВ афлиберцепта

#### 3.1.1 Динамика офтальмотонуса на фоне ИВВ афлиберцепта

Подъем ВГД, во время всех инъекций был одинаковым: ВГД повышалось сразу после ИВВ анти-VEGF препарата по сравнению с ВГД до начала лечения ( $p < 0,001$ ), снижалось менее 21 мм рт.ст. к 30 мин после ИВВ, но было выше по сравнению исходным ВГД ( $p < 0,001$ ), через 180 мин показатель ВГД приближался к начальному ( $p = 0,91$ ) (табл. 3). С помощью апостериорного критерия Тьюки было установлено, что через год от начала лечения, ВГД через 1 мин после ИВВ было выше по сравнению с измерениями ВГД во время первой, второй и третьей загрузочной инъекции ( $p < 0,001$ ). Через год от начала лечения у пациентов, получивших большее количество инъекций, наблюдалось более высокое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ( $R^2 = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3. Динамика изменения ВГД мм рт.ст. после ИВВ афлиберцепта.

|       | ВГД, мм рт.ст. | Параметры |           | p-value   |
|-------|----------------|-----------|-----------|---|
|       |                | М±σ       | 95% ДИ    |   |
| 1 ИВВ | To             | 14,6±1,8  | 13,9-15,3 | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,08<br>p <sub>1-5</sub> =0,91   |
|       | T1             | 35,9±4,7  | 34,1-37,6 |   |
|       | T2             | 17,9±1,9  | 17,2-18,6 |   |
|       | T3             | 15,9±1,8  | 15,3-16,6 |   |
|       | T4             | 15±1,7    | 14,4-15,6 |   |
| 2 ИВВ | To             | 14,6±1,9  | 13,8-15,3 | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,003*<br>p <sub>1-5</sub> =0,91 |
|       | T1             | 36,2 ±4,8 | 33,4-37,9 |   |
|       | T2             | 18,2±1,6  | 17,6-18,8 |   |
|       | T3             | 16,4 ±1,6 | 14,8-16   |   |
|       | T4             | 14,8±1,6  | 14,2-15,4 |   |
| 3 ИВВ | To             | 14,6±1,8  | 13,9-15,3 | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,001*<br>p <sub>1-5</sub> =0,99 |
|       | T1             | 37,2 ±5,7 | 34,9-39,2 |   |
|       | T2             | 18,1±1,8  | 17,4-18,7 |   |
|       | T3             | 15,2 ±2   | 14,4-15,9 |   |
|       | T4             | 14,7±1,8  | 14-15,3   |   |

|                |    |           |           |   |
|----------------|----|-----------|-----------|---|
| Год<br>лечения | T0 | 15,2±1,6  | 14,5-15,8 | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,22<br>p <sub>1-5</sub> =0,47 |
|                | T1 | 42,4±4,2  | 40,9-44   |   |
|                | T2 | 19,1±1,2  | 18,6-19,5 |   |
|                | T3 | 15,7 ±1,9 | 14,9-16,3 |   |
|                | T4 | 15±1,7    | 14,3-15,6 |   |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). T0 - ВГД до инъекции (мм рт.ст.), T1 – ВГД через 1 мин после инъекции (мм рт.ст.), T2 – ВГД через 30 мин после ИВВ (мм рт.ст.), T3 – ВГД через 60 мин после инъекции (мм рт.ст.), T4 – ВГД через 180 мин после инъекции (мм рт.ст.).

Среднее значение ПЗО составило  $23,6 \pm 0,83$  [ДИ 95% 23,3- 23,9] мм. Была найдена выраженная обратная корреляция между аксиальной длиной глаза и повышением ВГД через 1 мин после ИВВ ( $r_{xy} = -0,85$ ;  $R^2 = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ) (рис.9).

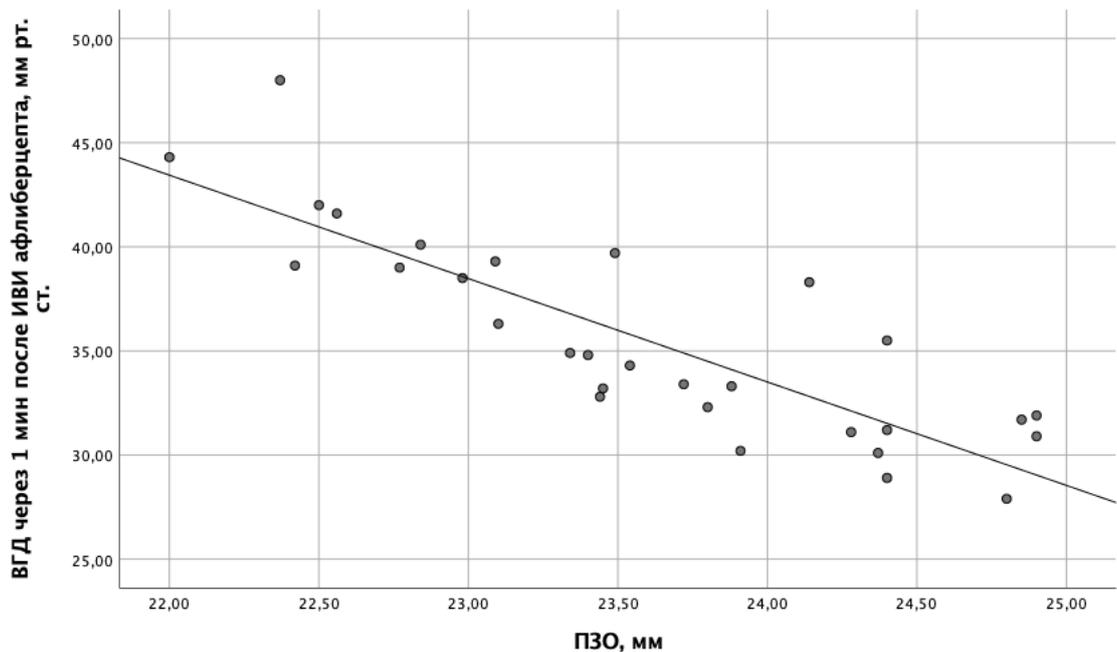


Рисунок 9. График зависимости ВГД через 1 мин после ИВВ афлиберцепта от аксиальной длины глаза ( $R^2 = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ).

### 3.1.2 Морфометрические изменения передней камеры у пациентов контрольной группы

Средняя толщина хрусталика по саггитальной оси до начала лечения составила  $5,4 \pm 0,8$  [95% ДИ 5,12 – 5,71] мм . Толщина хрусталика не оказывала

влияния на резкое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ афлиберцепта ( $p=0,4$ ).

На фоне антиангиогенной терапии по данным ОКТ переднего сегмента глаза было определено статически значимое уменьшение глубины передней камеры через месяц после 3 ИВВ (4 месяца от начала лечения) в среднем на  $0,03 \pm 0,02$  мм [95% ДИ 0,02 – 0,041] ( $p<0,001$ ) и после года по сравнению с данными до лечения в среднем на  $0,046 \pm 0,03$  мм [95% ДИ 0,033 – 0,059] ( $p<0,001$ ) (табл. 4). Также была найдена умеренная прямая корреляция между количеством инъекций и уменьшением размеров ГПК через год от начала лечения ( $r_{xy}= 0,415$ ,  $p= 0,02$ ).

Таблица 4. Изменения размеров ГПК у пациентов контрольной группы на фоне ИВВ афлиберцепта.

| Параметры   | $M \pm \sigma$  | 95% ДИ    | p-value   |
|---|-----------------|-----------|---|
| Глубина передней камеры до ИВВ                          | $2,61 \pm 0,35$ | 2,47-2,74 | $<0,001^*$<br>$p_{1-2}=0,062$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-3}<0,001^*$<br>$p_{3-4}=0,003^*$ |
| Глубина передней камеры через месяц после 1 ИВВ, мм     | $2,6 \pm 0,35$  | 2,46-2,72 |   |
| Глубина передней камеры через месяц после 3 ИВВ, мм     | $2,58 \pm 0,36$ | 2,44-2,71 |   |
| Глубина передней камеры через год от начала лечения, мм | $2,56 \pm 0,36$ | 2,43-2,69 |   |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

При оценке динамики изменения параметров угла передней камеры у пациентов контрольной группы отмечалось статически значимое снижение показателей ( $p<0,001$ ). При анализе динамики было обнаружено сужение угла передней камеры, а также дистанции открытия угла AOD500 как с носовой, так и с височной стороны через месяц после трех загрузочных ИВВ анти-VEGF препарата (4 месяца от начала лечения) по сравнению с началом лечения ( $p<0,05$ ) (табл.5). Через год на фоне антиангиогенной терапии выявлено уменьшение всех параметров угла передней камеры: величины открытия угла, дистанции открытия угла AOD500, AOD750 и

иридотрабекулярного пространства TISA500, TISA750 как с носовой, так и с височной стороны ( $p < 0,05$ ). Среднее уменьшение величины открытия угла с носовой стороны через 4 месяца от начала лечения по сравнению с данными до инъекций составило  $0,52 \pm 0,78^\circ$  [ДИ 95% 0,23 – 0,82] ( $p = 0,006$ ), через год лечения среднее уменьшение составило  $1,44 \pm 0,93^\circ$  [ДИ 95% 1,1 – 1,78] ( $p < 0,001$ ). При анализе величины открытия угла с височной стороны через месяц после загрузочных инъекций среднее уменьшение составило  $0,49 \pm 0,75^\circ$  [95%ДИ 0,21 – 0,77] ( $p = 0,008$ ), через год лечения данная величина уменьшилась в среднем на  $1,13 \pm 0,96^\circ$  [ДИ 95% 0,77 – 1,5] ( $p < 0,001$ ). Между количеством инъекций и сужением УПК через год от начала лечения была найдена прямая умеренная корреляция с височной ( $r_{xy} = 0,424$ ,  $p = 0,02$ ) и носовой ( $r_{xy} = 0,37$ ,  $p = 0,047$ ) стороны.

Таблица 5. Динамика изменения параметров угла передней камеры у пациентов контрольной группы на фоне ИВВ афлиберцепта.

| Параметры                    | До начала лечения<br>М±σ<br>95% ДИ | Через месяц после 1 ИВВ<br>М±σ<br>95% ДИ | Через месяц после 3 ИВВ<br>М±σ<br>95% ДИ | Через год лечения<br>М±σ<br>95% ДИ | p-value   |
|------------------------------|------------------------------------|--|--|------------------------------------|---|
| АОD500 вис, мм               | 0,32±0,09<br>0,29-0,36             | 0,32±0,09<br>0,28-0,36                   | 0,31±0,09<br>0,28-0,35                   | 0,3±0,09<br>0,27-0,34              | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,99<br>p <sub>1-3</sub> =0,048*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,006*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> <0,001* |
| АОD750 вис, мм               | 0,463±0,14<br>0,41-0,51            | 0,462±0,14<br>0,41-0,51                  | 0,46±0,14<br>0,4-0,5                     | 0,45±0,14<br>0,39-0,5              | =0,012*<br>p <sub>1-2</sub> =0,95<br>p <sub>1-3</sub> =0,13<br>p <sub>1-4</sub> =0,02*<br>p <sub>2-3</sub> =0,15<br>p <sub>2-4</sub> =0,007*<br>p <sub>3-4</sub> =0,005*      |
| TISA500 вис, мм <sup>2</sup> | 0,08±0,08<br>0,07-0,09             | 0,09±0,09<br>0,08-0,1                    | 0,09±0,02<br>0,08-0,09                   | 0,08±0,03<br>0,07-0,09             | =0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,98<br>p <sub>1-3</sub> =0,28<br>p <sub>1-4</sub> =0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,29<br>p <sub>2-4</sub> =0,001*<br>p <sub>3-4</sub> =0,129      |

|                                 |                           |                           |                           |                           |   |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| TISA750 вис,<br>мм <sup>2</sup> | 0,19±0,19<br>0,17-0,21    | 0,19±0,18<br>0,17-0,21    | 0,18±0,1<br>0,16-0,2      | 0,17±0,06<br>0,15-0,2     | =0,02*<br>p <sub>1-2</sub> =0,85<br>p <sub>1-3</sub> =0,39<br>p <sub>1-4</sub> =0,02*<br>p <sub>2-3</sub> =0,61<br>p <sub>2-4</sub> =0,03*<br>p <sub>3-4</sub> =0,83          |
| УПКвис, °                       | 29,63±7,46<br>26,85-32,41 | 29,59±7,45<br>26,81-32,37 | 29,14±7,56<br>26,32-31,97 | 28,5±7,36<br>25,75-31,25  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,98<br>p <sub>1-3</sub> =0,008*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,002*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> <0,001* |
| AOD500 нос,<br>мм               | 0,34±0,11<br>0,29-0,38    | 0,33±0,11<br>0,29-0,38    | 0,33±0,11<br>0,28-0,37    | 0,32±0,11<br>0,28-0,36    | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,68<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3-4</sub> <0,001*   |
| AOD750нос,<br>мм                | 0,482±0,19<br>0,413-0,552 | 0,482±0,19<br>0,412-0,551 | 0,479±0,18<br>0,41-0,55   | 0,473±0,17<br>0,405-0,54  | =0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,24<br>p <sub>1-3</sub> =0,002*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,005*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> =0,002* |
| TISA500 нос,<br>мм <sup>2</sup> | 0,091±0,03<br>0,079-0,101 | 0,09±0,03<br>0,079-0,102  | 0,089±0,03<br>0,078-0,099 | 0,086±0,03<br>0,076-0,086 | =0,003*<br>p <sub>1-2</sub> =0,99<br>p <sub>1-3</sub> =0,26<br>p <sub>1-4</sub> =0,002*<br>p <sub>2-3</sub> =0,08<br>p <sub>2-4</sub> =0,004*<br>p <sub>3-4</sub> =0,1        |
| TISA750 нос,<br>мм <sup>2</sup> | 0,193±0,06<br>0,168-0,216 | 0,192±0,06<br>0,168-0,216 | 0,19±0,06<br>0,166-0,213  | 0,186±0,06<br>0,163-0,209 | =0,004*<br>p <sub>1-2</sub> =0,99<br>p <sub>1-3</sub> =0,39<br>p <sub>1-4</sub> =0,002*<br>p <sub>2-3</sub> =0,12<br>p <sub>2-4</sub> =0,002*<br>p <sub>3-4</sub> =0,03*      |
| УПКнос, °                       | 30,8±8,2<br>27,74-33,86   | 30,76±8,2<br>27,7-33,81   | 30,28±8,2<br>27,2-33,35   | 29,36±8,1<br>26,35-32,37  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,48<br>p <sub>1-3</sub> =0,006*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,02*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> <0,001*  |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05).

По данным парного линейного регрессионного анализа меньшие размеры передне-задней оси глаза ( $R^2=0,72$ ,  $p<0,001$ ), меньшая глубина передней камеры ( $R^2 = 0,54$ ,  $p<0,001$ ), меньшие размеры угла передней камеры с носовой ( $R^2=0,52$ ,  $p<0,001$ ) и височной стороны ( $R^2=0,51$ ,  $p<0,001$ ) приводили у пациентов с собственным хрусталиком к большему подъему ВГД через 1 мин после ИВВ афлиберцепта до начала лечения. При построении множественной линейной регрессии наблюдалась зависимость описываемая уравнением (1):

$$Y_{вгд1} = 83,6 - 2,3 * X_{пзо} - 0,28 * X_{упквис} \quad (1)$$

где  $Y_{вгд1}$  – повышение ВГД через 1 мин после ИВВ, мм рт.ст.,  $X_{пзо}$  – передне-задняя ось глаза, мм,  $X_{упквис}$  – угол передней камеры с височной стороны, °.

При уменьшении размеров ПЗО на 1 мм следует ожидать увеличения ВГД на 2,3 мм рт. ст., уменьшение УПК с височной стороны на 1° ведет к увеличению ВГД на 0,28 мм рт.ст.

При значениях ГПК менее 2,48 мкм, величине УПК менее 25,0° как с носовой, так и с височной стороны, ПЗО менее 22,3 мм прогнозируют риск повышения внутриглазного давления более 35 мм рт.ст. непосредственно после интравитреального введения анти-VEGF препарата.

### **3.1.3 Изменение перфузии ДЗН и макулярной области, слоя нервных волокон сетчатки, морфометрических показателей ДЗН у пациентов контрольной группы при ИВВ афлиберцепта**

При анализе данных перипапиллярных сканов в контрольной группе не было обнаружено статистически значимых изменений перфузии радиальных перипапиллярных капилляров после «загрузочных инъекций» по сравнению с исходными данными во всех областях (табл.6, табл.7). Через год от начала лечения афлиберцептом статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и скелетонизированной плотности произошло во всей области диска зрительного нерва в среднем на  $1,18 \pm 1,12$  % [Me- 1,25, 95% ДИ 0,76-1,6] ( $p=0,001$ ) и  $0,88 \pm 1,11$  % [Me- 1, 95% ДИ 0,48-1,27] ( $p<0,001$ ) соответственно и в перипапиллярной области на  $0,49 \pm 1\%$

[Me- 0,57, 95% ДИ 0,11-0,87] ( $p < 0,001$ ) и  $0,77 \pm 1,4$  % [Me-1, 95% ДИ 0,25-1,28] ( $p < 0,001$ ) соответственно, однако наиболее существенное снижение наблюдалось в области внутри ДЗН как плотности перфузии в среднем на  $1,88 \pm 1,87$ % [Me - 2, 95% ДИ 1,19-2,58] ( $p < 0,001$ ), так и скелетонизированной плотности в среднем на  $0,98 \pm 1,4$ % [Me- 0,9, 95% ДИ 0,45-1,51] ( $p < 0,001$ ). При секторальном анализе ангиографической плотности кровотока до лечения и через год ИВВ афлиберцепта было определено статистически значимое снижение перфузии радиальных перипапиллярных капилляров только в височном секторе  $0,89 \pm 1,52$ % [Me- 0,9, ДИ 95% 0,32-1,46] ( $p = 0,002$ ), в то время как изменение скелетонизированной плотности РПК показало статистически значимое снижение перфузии помимо височного сектора ( в среднем на  $0,7 \pm 1,49$ % [Me- 0,7, 95% ДИ 0,15-1,26] ( $p < 0,001$ )), в носовом секторе ( в среднем на  $0,34 \pm 1$ % [Me- 0,25, 95% ДИ 0,04- 0,71] ( $p < 0,001$ )), верхневисочном ( в среднем на  $0,78 \pm 0,6$ % [Me- 0,7, 95% ДИ 0,56 – 1,1] ( $p < 0,001$ )), нижневисочными секторами ( в среднем на  $0,77 \pm 1,45$ % [Me- 0,15, 95% ДИ 0,24 - 1,33] ( $p = 0,004$ )). При корреляционном анализе через год от начала лечения было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ассоциировалось с большим снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,75$ ;  $p = 0,002$ ,  $r_s = 0,6$  соответственно), выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока. Была установлена статистически значимая корреляционная связь между количеством ИВВ и снижением гемодинамики плотности перфузии и скелетонизированной плотности радиальных перипапиллярных капилляров в области внутри ДЗН ( $p = 0,03$ ,  $r_s = 0,4$ ,  $p = 0,03$ ,  $r_s = 0,5$  соответственно), выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока.

Таблица 6. Изменение плотности кровотока РПК у пациентов контрольной группы на фоне ИВВ афлиберцепта.

|                                | До лечения                 | Через мес после 1 ИВВ | Через мес после 3 ИВВ | Через год лечения | p-value  |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--|
|                                | Me [25-й; 75-й перцентили] |                       |                       |                   |  |
| <b>Область ДЗН</b>             | 36,6 [35,3-38,4]           | 36 [35,5-38,4]        | 36 [35,4-38,4]        | 35,9 [34,4-37]    | p=0,002*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,01*   |
| <b>Перипапиллярная область</b> | 40,9 [40,3-41,9]           | 40,7 [39,5-41,9]      | 41,2 [40-41,9]        | 40,5 [39,7-41,3]  | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,006* |
| <b>Область внутри ДЗН</b>      | 33,6 [29,9-35,8]           | 33,2 [29,5-35,8]      | 31,9 [29,5-35,8]      | 31,9 [28,4-33,6]  | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,001* |
| Носовой сектор                 | 40,4 [37,9-41,8]           | 39,7 [37,5-42]        | 39,8 [38,3-41,2]      | 39,2 [38,4-40,2]  | p=0,13   |
| Нижненокосовой сектор          | 40,9 [38-42,5]             | 40,4 [37,8-42]        | 40,8 [37,8-42,1]      | 40,5 [38 -41,4]   | p=0,1  |
| Нижневисочный сектор           | 42,9 [42,4-43,5]           | 43,2 [41,2-43,7]      | 43 [42,4-43,6]        | 42,5 [41,1-43,8]  | p=0,62   |
| Верхневисочный сектор          | 43 [41,1-43,5]             | 42,2 [41 -44,2]       | 42,8 [41,3-44,2]      | 42,6 [40,8-43,4]  | p=0,25   |
| Верхненокосовой сектор         | 40,8 [38,6-41,8]           | 40,5 [38,6-42]        | 41,3 [39,4-42,3]      | 40,4 [38,6-41,8]  | p=0,1  |
| <b>Височный сектор</b>         | 40,1 [39,6-41,5]           | 40,1 [39,3-41,3]      | 40,9 [39,4-41,6]      | 39,7 [38-41,2]    | p=0,003*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,002*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,02*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,01*   |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таблица 7. Изменение скелетонизированной плотности РПК у пациентов контрольной группы на фоне ИВВ афлиберцепта.

|                                | До лечения                 | Через мес. после ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год лечения  | p-value  |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|--|
|                                | Me [25-й; 75-й перцентили] |                      |                        |                    |  |
| <b>Область ДЗН</b>             | 19,6 [18,7-20,3]           | 19,1 [18,9 - 19,9]   | 19,1 [18,8-19,8]       | 18,7 [18,1 - 18,9] | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| <b>Перипапиллярная область</b> | 22,8 [21,9-23,5]           | 22,4 [21,8-22,8]     | 22,4 [21,8-23]         | 21,8 [21,1-22,3]   | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| <b>Область внутри ДЗН</b>      | 16,3 [15,3-16,9]           | 16,3 [15-16,9]       | 16,3 [15-16,9]         | 15,8 [14,4-16,4]   | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,01*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,02*   |
| <b>Носовой сектор</b>          | 22,6 [21,4-23,4]           | 22,5 [21,8-23,3]     | 22,6 [21,6-23,3]       | 22,1 [21,2-22,8]   | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,002*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| Нижненокосовой сектор          | 20,8 [19,6-21,6]           | 21 [19,8-21,9]       | 20,9 [19,6-22]         | 20,9 [19 -21,7]    | p=0,5  |
| <b>Нижневисочный сектор</b>    | 22,2 [21,3-23,4]           | 22,5 [21,5-23,5]     | 21,8 [20,3-22,5]       | 21,8 [20,3-22,5]   | p=0,008*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,004*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*   |
| <b>Верхневисочный сектор</b>   | 22,2 [21,4-23]             | 22,3 [21,5-23,1]     | 22,2 [21,2-23,2]       | 21,3 [20,4-22,7]   | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| Верхненокосовой сектор         | 21,2 [20,4-22,6]           | 21,2 [20,4-22,16]    | 21,3 [20,4-22,4]       | 21,3 [20,5-22,5]   | p=0,4  |
| <b>Височный сектор</b>         | 25,1 [22,9-25,6]           | 24,9 [22,9-25,6]     | 25 [22,9-25,6]         | 24,5 [22,6-25]     | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При анализе морфометрических изменений ДЗН как в горизонтальном, так и в вертикальном срезе на фоне трех загрузочных ИВВ анти- VEGF препарата была отмечена тенденция к увеличению размеров ширины

экскавации, глубины экскавации (табл. 8, табл. 9). Через 4 месяца от начала антиангиогенной терапии после трех интравитреальных введений анти-VEGF препарата резкое повышение ВГД сразу после инъекции, носящее транзиторный характер, не привело к статистически значимым морфологическим изменениям ДЗН. Однако через год на фоне проведения ИВВ в горизонтальном срезе было определено увеличение ширины экскавации, по сравнению с данными до лечения, медиана данного показателя увеличилась на 15 мкм [95% ДИ 13,3-22,5] ( $p < 0,001$ ). Глубина экскавации также претерпела статистически достоверные изменения, однако в меньшей степени, медиана увеличилась на 8 мкм [95% ДИ 6,31-10,2] ( $p < 0,001$ ). Другие исследуемые показатели остались практически неизменными. При анализе перпендикулярного среза подтвердились полученные данные касательно расширения экскавации ДЗН, медиана увеличилась на 14 мкм [95% ДИ 13,7-20,8] ( $p < 0,001$ ), медиана глубины экскавации увеличилась на 6,5 мкм [95% ДИ 5,95 -10,3] ( $p < 0,001$ ). Ширина отверстия мембраны Бруха и расстояние до передней поверхности РП достоверно не изменились. Отличия в изменении показателей между двумя срезами сканирования могут быть обусловлены индивидуальной конфигурацией ДЗН.

Таким образом, в результате острого повышения ВГД на фоне многократных после ИВВ афлиберцепта несколько изменяется конфигурация поверхностных структур ДЗН, а именно в ответ на приложенную нагрузку происходит увеличение ширины и глубины экскавации ДЗН.

Проведен корреляционный анализ изменений профиля ДЗН через год после начала лечения. Между повышением уровня ВГД и степенью расширения, а также увеличением глубины экскавации ДЗН в горизонтальном срезе выявлена прямая корреляционная связь ( $r=0,43$ , при  $p=0,02$ ), ( $r=0,45$ , при  $p=0,011$ ) соответственно. Такая же связь выявлена и при анализе вертикального среза ( $r=0,4$ , при  $p=0,003$ ), ( $r=0,45$ , при  $p=0,013$ ) соответственно. Также большее количество ИВВ ассоциировалось с большим

увеличение ширины экскавации ДЗН в горизонтальном ( $r=0,57$ , при  $p=0,001$ ), вертикальном срезе ( $r=0,5$ , при  $p=0,003$ ) и глубины экскавации ДЗН в изучаемых срезах ( $r=0,66$ , при  $p<0,001$ ) и ( $r=0,46$ , при  $p=0,011$ ) соответственно.

Корреляционной зависимости между повышением ВГД, количеством ИВВ и изменениями расстояния до передней поверхности РП и шириной отверстия мембраны Бруха не выявлено.

Таблица 8. Изменения параметров ДЗН горизонтального среза на фоне ИВВ афлиберцепта у пациентов контрольной группы

| Параметры ДЗН                      | Статист. показатели            | До ИВВ    | Через месяц после 1 ИВВ | Через месяц после 3 ИВВ | Через год | p-value  |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-----------|--|
| Ширина отверстия мембраны Бруха    | Me                             | 1563,5    | 1564                    | 1564                    | 1565,5    | p=0,1  |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 1498-1670 | 1498-1670               | 1498-1672               | 1507-1674 |  |
| Ширина экскавации                  | Me                             | 642       | 642                     | 641,5                   | 659,5     | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 547-807   | 548-808                 | 550-808                 | 582-812   |  |
| Глубина экскавации                 | Me                             | 234       | 240                     | 244,5                   | 241,5     | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 179-320   | 180-320                 | 179-320                 | 190-327   |  |
| Расстояние до решетчатой пластинки | Me                             | 372       | 372                     | 385                     | 370       | p=0,1  |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 312-434   | 312-434                 | 313-434                 | 317-433   |  |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Таблица 9 . Изменения параметров ДЗН вертикального среза на фоне ИВВ анти-VEGF препарата у пациентов контрольной группы

| Параметры ДЗН                      | Статист. показатель            | До ИВВ    | Через месяц после 1 ИВВ | Через месяц после 3 ИВВ | Через год лечения | p-value  |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------|--|
| Ширина отверстия мембраны Бруха    | Me                             | 1681      | 1682                    | 1681,5                  | 1683              | p=0,1  |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 1555-1741 | 1555-1741               | 1552-1741               | 1553-1741         |  |
| Ширина экскавации                  | Me                             | 676,5     | 675,5                   | 675,5                   | 679               | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 540-830   | 536 - 831               | 536 -829                | 546-831           |  |
| Глубина экскавации                 | Me                             | 228       | 228,5                   | 229,5                   | 236               | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 167-317   | 167-317                 | 167-317                 | 177-319           |  |
| Расстояние до решетчатой пластинки | Me                             | 382,5     | 382,5                   | 383                     | 384               | p=0,1  |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 318-518   | 318-518                 | 318-516                 | 317-520           |  |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При анализе СНВС у пациентов с нВМД на фоне трех загрузочных ИВВ афлиберцепта не было определено статистически значимых изменений толщины показателей. В то время как через год после многократных ИВВ афлиберцепта наблюдалось статистически значимое снижение толщины общего показателя СНВС на  $1,6 \pm 1,7$  мкм [ 95%ДИ 1-2,3, p <0,001], снижение толщины в височном на  $3,87 \pm 2,6$  мкм [95% ДИ 2,89-4,85, p <0,001] и ниже-височном секторах на  $4 \pm 3,1$  мкм [ДИ, 95% 2,89-4,85, p <0,001] (табл.10). При корреляционном анализе была найдена зависимость снижения толщины СНВС в височном и ниже-височном секторах от количества инъекций (r=0,42, при p=0,02 и r=0,6, при p=0,001 соответственно) и от разницы повышения ВГД через 1 мин после ИВВ (r=0,44, при p=0,02 и r=0,38, при p=0,04 соответственно). Также при анализе изменения ЦТС и СНВС была определена прямая связь между уменьшением толщины сетчатки макулярной области в носовом секторе на

фоне резорбции экссудативного процесса (в среднем на  $100,8 \pm 77,1$  мкм) и снижением толщины СНВС височном секторе ( $r=0,45$ , при  $p=0,01$ ) и нижне-височном секторе ( $r=0,4$ , при  $p=0,03$ ). Таким образом на изменение толщины СНВС оказывает влияние не только резкое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ анти-VEGF препарата на фоне многократных инъекций, но и резорбция экссудативного процесса в макулярной зоне.

Таблица 10. Динамика изменения толщины СНВС после ИВВ афлиберцепта у пациентов контрольной группы.

| Показатель, мкм                   | До ИВВ                       | Через месяц после 1 ИВВ      | Через месяц после 3 ИВВ      | Через год лечения            | p-value  |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
|                                   | M±SD<br>[95% ДИ]             | M±SD<br>[95% ДИ]             | M±SD<br>[95% ДИ]             | M±SD<br>[95% ДИ]             |  |
| <b>Общая толщина, мкм</b>         | 108,2±9<br>[104,8-111,6]     | 108 ±8,7<br>[104,7-111,3]    | 107,6 ±8,9<br>[104,2-110,9]  | 106,3 ±8,5<br>[103,2-109,5]  | p<0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p2-p4=0,004*<br>p3-p4=0,002* |
| Верхне-носовой сектор, мкм        | 107±22,7<br>[98,5-115,5]     | 107,4±22,3<br>[99,1-115,8]   | 106,1±23,1<br>[97,3-114,6]   | 106,7±21,7<br>[98,6-114,8]   | p=0,2  |
| Верхне-височный сектор, мкм       | 132,6 ±11,6<br>[128,2-136,9] | 132,8 ±11,3<br>[128,6-137]   | 132,5 ±11,8<br>[128-136,9]   | 131,6 ±12,1<br>[127,2-136,1] | p=0,2  |
| <b>Височный сектор, мкм</b>       | 73,9 ± 11,5<br>[69,6-78,2]   | 73,92 ± 11,3<br>[69,1-77,5]  | 73,1 ± 11,3<br>[68,9-77,3]   | 70 ± 11,5<br>[65,7-74,3]     | p<0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p3-p4<0,001*<br>p2-p4<0,001* |
| <b>Нижне-височный сектор, мкм</b> | 139,3 ±19<br>[132,3-146,4]   | 138,8 ±19,2<br>[131,6-146]   | 138,8 ±19,2<br>[131,7-146,1] | 135,3 ±19,2<br>[128,2-142,5] | p<0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p3-p4<0,001*<br>p2-p4<0,001* |
| Нижне-носовой сектор, мкм         | 118,4 ±24,1<br>[109,4-127,4] | 117,8 ±23,7<br>[108,9-126,6] | 117,6 ±23,5<br>[108,8-126,3] | 117,3 ±23,4<br>[108,6-126,1] | p= 0,2   |
| Носовой сектор, мкм               | 77,4 ± 15,2<br>[71,7-83,1]   | 76,9 ± 15,3<br>[71,2-82,6]   | 76,6 ± 14,8<br>[71,1-82,1]   | 76,8 ± 15,3<br>[71,1-82,5]   | p= 0,3   |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Для оценки влияния многократных ИВВ афлиберцепта у пациентов контрольной группы на изменения перфузии макулярной зоны определялась средняя плотность кровотока и скелтонизированная плотность сосудистого русла макулярной зоны в поверхностном и глубоком сплетении, используя

протокол сканирования Angiography 6 × 6 mm. У пациентов контрольной группы плотность кровотока и скелтонизированной сосудистой плотность оставались постоянными в обоих сплетениях на протяжении года антивазопролиферативной терапии (табл.11). Поскольку разница изменений была статистически не значимой, многократные ИВВ афлиберцепта, а также подъем ВГД не оказывали влияния на капиллярную перфузию макулярной области.

Таблица 11. Изменение перфузии макулярной зоны на фоне многократных ИВВ афлиберцепта у пациентов контрольной группы.

|  | До ИВВ               | Через<br>месяц<br>после 1<br>ИВВ | Через<br>месяц<br>после 3<br>ИВВ | Через год           | p-value |
|--|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|---------|
|  | Me<br>Q1-Q3          | Me<br>Q1-Q3                      | Me<br>Q1-Q3                      | Me<br>Q1-Q3         |         |
| Средняя плотность кровотока поверхностное сплетение          | 35,9<br>[32,8-37,9]  | 36<br>[33,1-37,9]                | 35,5<br>[33,4-37,9]              | 35,8<br>[33,2-37,9] | p=0,67  |
| Средняя скелтонизированная плотность поверхностное сплетение | 19,8<br>[18-23,1]    | 19,9<br>[18-23,1]                | 19,9<br>[18-23,1]                | 19,9<br>[18-23,1]   | p=0,1   |
| Средняя плотность кровотока глубокое сплетение               | 38,45<br>[36,9-39,5] | 38,5<br>[36,9-39,6]              | 38,3<br>[35,9-39,2]              | 38,5<br>[36,2-39,2] | p=0,54  |
| Средняя скелтонизированная плотность глубокое сплетение      | 23,1<br>[20,5-24,6]  | 23,3<br>[19,7-25]                | 23,5<br>[19,7-24,8]              | 23,6<br>[19,7-24,6] | p=0,11  |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании были определены предикторы повышения ВГД сразу после ИВВ афлиберцепта у пациентов с наличием собственного хрусталика. Меньшие размеры передне-задней оси глаза ( $R^2 = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ), меньшая глубина передней камеры ( $R^2 = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), меньшие размеры угла передней камеры с носовой ( $R^2 = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) и височной стороны ( $R^2 = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ) приводили у пациентов с собственным хрусталиком к большему

подъему ВГД через 1 мин после ИВВ афлиберцепта до начала лечения. Было определено, что при уменьшении размеров ПЗО на 1 мм следует ожидать увеличения ВГД на 2,3 мм рт. ст., уменьшение УПК с височной стороны на  $1^\circ$  ведет к увеличению ВГД на 0,28 мм рт.ст.

По данным ОКТ переднего сегмента глаза на фоне антиангиогенной терапии были определены морфометрические изменения параметров передней камеры, а именно статически значимое уменьшение размеров глубины передней камеры через месяц после 3 ИВВ в среднем на  $0,03 \pm 0,02$  мм ( $p < 0,001$ ) и после года по сравнению с данными до лечения в среднем на  $0,046 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,001$ ), а также уменьшение величины открытия угла с носовой стороны и височной стороны в меридиане от  $0-180^\circ$  через 4 месяца от начала лечения, а также через год лечения по сравнению с данными до инъекций. При корреляционном анализе была найдена умеренная прямая связь между количеством инъекций и уменьшением размеров ГПК через год от начала лечения ( $r_{xy}=0,415$ ,  $p=0,02$ ) Между количеством инъекций и сужением УПК через год от начала лечения была найдена прямая умеренная корреляция с височной ( $r_{xy} = 0,424$ ,  $p= 0,02$ ) и носовой ( $r_{xy} = 0,4$ ,  $p=0,047$ ) стороны.

На фоне многократных ИВВ афлиберцепта по данным ОКТ-ангиографии ДЗН было определено снижение плотности перфузии и скелетонизированной плотности во всей области диска зрительного нерва в среднем на  $1,18 \pm 1,12$  % ( $p=0,001$ ) и  $0,88 \pm 1,11$  % ( $p < 0,001$ ) соответственно и в перипапиллярной области на  $0,49 \pm 1$  % и  $0,77 \pm 1,4$  % ( $p < 0,001$ ) соответственно, однако наиболее существенное снижение наблюдалось в области внутри ДЗН как плотности перфузии в среднем на  $1,88 \pm 1,87$  % ( $p < 0,001$ ), так и скелетонизированной плотности в среднем на  $0,98 \pm 1,4$  % ( $p < 0,001$ ).

В результате острого повышения ВГД на фоне многократных ИВВ афлиберцепта несколько изменяется конфигурация поверхностных структур ДЗН, а именно в ответ на приложенную нагрузку происходит увеличение ширины на 15 мкм и глубины экскавации ДЗН на 8 мкм в горизонтальном

срезе, а также на 14 мкм и 6,5 мкм в вертикальном срезе ДЗН соответственно. Ширина отверстия мембраны Бруха и расстояние до передней поверхности РП достоверно не изменялись.

Через год после многократных ИВВ афлиберцепта наблюдалось статистически значимое снижение толщины общего показателя СНВС в среднем на  $1,6 \pm 1,7$  мкм, снижение толщины в височном на  $3,87 \pm 2,6$  мкм и ниже-височном секторах на  $4 \pm 3,1$  мкм. При корреляционном анализе была найдена зависимость снижения толщины СНВС в височном и ниже-височном секторах от количества инъекций ( $r=0,42$ , при  $p=0,02$  и  $r=0,6$ , при  $p=0,001$  соответственно) и от повышения ВГД через 1 мин после ИВВ ( $r=0,44$ , при  $p=0,02$  и  $r=0,38$ , при  $p=0,04$  соответственно). Также при анализе изменения ЦТС и СНВС была определена прямая связь между уменьшением толщины сетчатки макулярной области в носовом секторе на фоне резорбции экссудативного процесса и снижением толщины СНВС височном секторе ( $r=0,45$ , при  $p=0,01$ ) и ниже-височном секторе ( $r=0,4$ , при  $p=0,03$ ). На изменение толщины СНВС оказывало влияние не только резкое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ анти-VEGF препарата на фоне многократных инъекций, но и резорбция экссудативного процесса в макулярной зоне.

### **3.2 Сравнительный анализ пациентов с наличием ИОЛ и пациентов с собственным хрусталиком на фоне многократных ИВВ афлиберцепта**

#### **3.2.1 Изменение ВГД у пациентов с наличием ИОЛ и пациентов с собственным хрусталиком на фоне многократных ИВВ афлиберцепта**

ВГД до начала лечения у пациентов с собственным хрусталиком в группе контроля (1 группа) и у пациентов с артификацией (2 группа) статистически не различались, через 1 минуту после ИВВ анти-VEGF препарата наблюдалось статистически значимое повышение ВГД в обеих группах ( $p<0,001$ ), причем у пациентов с собственным хрусталиком подъем ВГД был статистически выше, чем у пациентов с артификацией ( $p<0,001$ ). Через 30 мин после ИВВ анти-VEGF препарата ВГД нормализовалось в

обеих группах, однако во 2 группе ВГД было ниже по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ). Через 60 и 180 мин после ИВВ давление нормализовалось в обеих группах. Данная динамика изменения ВГД наблюдалась во время всех ИВВ (табл.12). В отличии от 1-ой группы у пациентов с наличием ИОЛ при анализе не было определено статистически значимых изменений ВГД через 1 мин после ИВВ во время загрузочных инъекций и через год от начала лечения. Также не было определено корреляционной связи между количеством ИВВ в течение года и большим повышением ВГД через 1 мин после введения ( $p = 0,6$ ).

Таблица 12. Динамика изменения ВГД на фоне ИВВ афлиберцепта у пациентов с собственным хрусталиком (1-ая группа) и у пациентов с наличием ИОЛ (2-ая группа).

|       | ВГД,<br>мм<br>рт.<br>ст. | 1-ая группа              |   | 2-ая группа              |  | p1-2     |
|-------|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--|----------|
|       |                          | М±σ<br>[95%ДИ]           | p   | М±σ<br>[95%ДИ]           | p  |          |
| 1 ИВВ | ВГД<br>То                | 14,6±1,8<br>[13,9-15,3]  | <0,001*<br>p1-2<0,001*<br>p1-3<0,001*<br>p1-4=0,08<br>p1-5=0,91   | 13,9±1,6<br>[13,4-14,6]  | <0,001*<br>p1-2<0,001*<br>p1-3<0,001*<br>p1-4=0,6<br>p1-5=0,8    | p=0,1    |
|       | ВГД<br>Т1                | 35,9±4,7<br>[34,1-37,6]  |   | 29,5 ±2,9<br>[28,3-30,6] |  | p<0,001* |
|       | ВГД<br>Т2                | 17,9±1,9<br>[17,2-18,6]  |   | 16,2±2,6<br>[15,1-17,1]  |  | p<0,001* |
|       | ВГД<br>Т3                | 15,9±1,8<br>[15,3-16,6]  |   | 14,9 ±1,9<br>[14,1-15,6] |  | p=0,1    |
|       | ВГД<br>Т4                | 15±1,7<br>[14,4-15,6]    |   | 14,1 ±1,6<br>[13,5-14,9] |  | p=0,1    |
| 2 ИВВ | ВГД<br>То                | 14,6±1,9<br>[13,8-15,3]  | <0,001*<br>p1-2<0,001*<br>p1-3<0,001*<br>p1-4=0,003*<br>p1-5=0,91 | 14,1±1,6<br>[13,4-14,6]  | <0,001*<br>p1-2<0,001*<br>p1-3<0,001*<br>p1-4=0,001*<br>p1-5=0,2 | p=0,1    |
|       | ВГД<br>Т1                | 36,2 ±4,8<br>[33,4-37,9] |   | 29,5 ±3<br>[28,4-30,6]   |  | p<0,001* |
|       | ВГД<br>Т2                | 18,2±1,6<br>[17,6-18,8]  |   | 16,4±2,5<br>[15,3-17,3]  |  | p=0,001* |
|       | ВГД<br>Т3                | 16,4 ±1,6<br>[14,8-16]   |   | 14,7±1,5<br>[14,1-15,3]  |  | p=0,08   |
|       | ВГД<br>Т4                | 14,8±1,6<br>[14,2-15,4]  |   | 14,2±1,5<br>[13,6-14,8]  |  | p=0,2    |
| 3 ИВВ | ВГД<br>То                | 14,6±1,8<br>[13,9-15,3]  | <0,001*<br>p1-2<0,001*<br>p1-3<0,001*<br>p1-4=0,001*              | 14,1±1,7<br>[13,4-14,8]  | <0,001*<br>p1-2<0,001*<br>p1-3<0,001*<br>p1-4=0,02*              | p=0,12   |
|       | ВГД<br>Т1                | 37,2 ±5,7<br>[34,9-39,2] |   | 30,2 ±2,8<br>[29-31,3]   |  | p<0,001* |

|                         |           |                          |   |                          |   |          |
|-------------------------|-----------|--------------------------|---|--------------------------|---|----------|
|                         | ВГД<br>Т2 | 18,1±1,8<br>[17,4-18,7]  | p <sub>1-5</sub> =0,99  | 16,9±2,4<br>[15,9-17,8]  | p <sub>1-5</sub> =0,4   | p=0,006* |
|                         | ВГД<br>Т3 | 15,2 ±2<br>[14,4-15,9]   |   | 14,6 ±1,6<br>[13,9-15,3] |   | p=0,08   |
|                         | ВГД<br>Т4 | 14,7±1,8<br>[14-15,3]    |   | 14,3 ±1,6<br>[13,7-14,9] |   | p=0,17   |
| Через<br>год<br>лечения | ВГД<br>То | 15,2±1,6<br>[14,5-15,8]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,22<br>p <sub>1-5</sub> =0,47 | 14,1±1,8<br>[13,4-14,8]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,3<br>p <sub>1-5</sub> =0,8 | p=0,1    |
|                         | ВГД<br>Т1 | 42,4±4,2<br>[40,9-44]    |   | 30,2 ±3,1<br>[29,1-31,4] |   | p<0,001* |
|                         | ВГД<br>Т2 | 19,1±1,2<br>[18,6-19,5]  |   | 17,1±2,3<br>[16,1-17,8]  |   | p=0,01*  |
|                         | ВГД<br>Т3 | 15,7 ±1,9<br>[14,9-16,3] |   | 14,8 ±1,6<br>[14,3-15,5] |   | p=0,07   |
|                         | ВГД<br>Т4 | 15±1,7<br>[14,3-15,6]    |   | 14,3 ±1,3<br>[13,7-14,8] |   | p=0,12   |

\* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

Среднее значение ПЗО у пациентов с артификацией составило 23,7± 0,74 мм [95% ДИ 23,4-23,9], что было сопоставимо с данными аксиальной длины глаза у пациентов группы контроля (p=0,67). Не было найдено корреляционной связи между аксиальной длиной глаза и повышением ВГД через 1 мин после ИВВ у пациентов 2-ой группы (p=0,73).

### 3.2.2 Динамических изменения передней камеры у пациентов с наличием ИОЛ на фоне многократных ИВВ афлиберцепта в сравнении с пациентами группы контроля

Передняя камера до лечения была статистически глубже у пациентов с наличием ИОЛ, по сравнению с пациентами с собственным хрусталиком 4,3±0,67мм и 2,61±0,35мм соответственно (p<0,001). Было отмечено статистически достоверное уменьшение ГПК у пациентов 1 группы до лечения и через месяц после 3 ИВВ (p<0,001), а также через год от начала лечения, в то время, как у пациентов 2 группы данной динамики не наблюдалось (p=0,9) (табл.13). Повышение ВГД сразу после ИВВ не зависело от размеров ГПК у пациентов с наличием ИОЛ (p=0,34).

Таблица 13. Изменения размеров ГПК у пациентов контрольной группы (1-ая группа) и пациентов с наличием ИОЛ (2-ая группа) на фоне ИВВ афлиберцепта.

|                  | ГПК до ИВВ, мм<br>M±σ<br>[95%ДИ] | ГПК через мес. после 1 ИВВ, мм<br>M±σ<br>[95%ДИ] | ГПК через мес. после 3 ИВВ, мм<br>M±σ<br>[95%ДИ] | ГПК через год лечения, мм<br>M±σ [95%ДИ] | p-value  |
|------------------|----------------------------------|--|--|--|--|
| 1-ая группа      | 2,61±0,35<br>[2,47-2,74]         | 2,61±0,35<br>[2,46-2,72]                         | 2,61±0,35<br>[2,44-2,71]                         | 2,56±0,36<br>[2,43-2,69]                 | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,062<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> =0,003* |
| 2-ая группа      | 4,3±0,67<br>[4,1-4,6]            | 4,3±0,68<br>[4 -4,6]                             | 4,3±0,68<br>[4 -4,57]                            | 4,3±0,68<br>[4,1-4,6]                    | p=0,9  |
| p <sub>1-2</sub> | p<0,001*                         | p<0,001*   | p<0,001*   | p<0,001*                                 |  |

\* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

УПК с носовой стороны в меридиане 0°-180° до начала лечения был статистически шире у пациентов с артификацией, чем в группе контроля в среднем на  $15,9 \pm 9,3^\circ$  [95%ДИ 12,5– 19,4; p<0,001 ], также как и УПК с височной стороны был статистически шире у пациентов с артификацией в среднем на  $16,9 \pm 8,2^\circ$  [95%ДИ 13,8 – 19,9; p<0,001 ]. У пациентов с наличием ИОЛ параметры угла передней камеры: величина открытия угла, дистанции открытия угла AOD500, AOD750 и иридотрабекулярное пространство TISA500, TISA750 как с носовой, так и с височной стороны на фоне ИВВ афлиберцепта статистически не изменялись, в отличие от группы контроля, где данные изменения были статистически значимы (табл.14). Параметры УПК во 2-ой группе до начала лечения статистически не влияли на резкий подъем ВГД сразу после ИВВ анти-VEGF препарата.

Таблица 14. Динамика изменения параметров угла передней камеры у пациентов контрольной группы (1-ая группа) и пациентов с наличием ИОЛ (2-ая группа) на фоне ИВВ афлиберцепта.

| Параметры         |          | До ИВВ<br>M±σ<br>[95%ДИ] | Через месяц после 1 ИВВ<br>M±σ<br>[95%ДИ] | Через месяц после 3 ИВВ<br>M±σ<br>[95%ДИ] | Через год лечения<br>M±σ<br>[95%ДИ] | p-value   |
|-------------------|----------|--------------------------|---|---|-------------------------------------|---|
| AOD500<br>вис, мм | 1 группа | 0,32±0,09<br>[0,29-0,36] | 0,32±0,09<br>[0,28-0,36]                  | 0,31±0,09<br>[0,28-0,35]                  | 0,3±0,09<br>[0,27-0,34]             | <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> =0,048*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,006*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001* |

|                                 |          |                              |                              |                              |                              |   |
|---------------------------------|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
|                                 |          |                              |                              |                              |                              | $p_{3-4} < 0,001^*$   |
|                                 | 2 группа | 0,552±0,06<br>[0,53-0,57]    | 0,551±0,058<br>[0,53-0,57]   | 0,551±0,059<br>[0,53-0,57]   | 0,551±0,06<br>[0,53-0,57]    | $p=0,475$   |
| AOD750<br>вис, мм               | 1 группа | 0,463±0,14<br>[0,41-0,51]    | 0,462±0,14<br>[0,41-0,51]    | 0,46±0,14<br>[0,4-0,5]       | 0,45±0,14<br>[0,39-0,5]      | $=0,012^*$<br>$p_{1-4}=0,02^*$<br>$p_{2-4}=0,007^*$<br>$p_{3-4}=0,005^*$  |
|                                 | 2 группа | 0,818±0,18<br>[0,75-0,886]   | 0,817±0,18<br>[0,75-0,885]   | 0,816±0,18<br>[0,75-0,884]   | 0,816±0,18<br>[0,75-0,88]    | $=0,1$  |
| TISA500<br>вис, мм <sup>2</sup> | 1 группа | 0,08±0,08<br>[0,07-0,09]     | 0,09±0,09<br>[0,08-0,1]      | 0,09±0,02<br>[0,08-0,09]     | 0,08±0,03<br>[0,07-0,09]     | $=0,001^*$<br>$p_{1-4}=0,001^*$<br>$p_{2-4}=0,001^*$  |
|                                 | 2 группа | 0,146±0,292<br>[0,135-0,157] | 0,146±0,293<br>[0,135-0,157] | 0,146±0,292<br>[0,135-0,157] | 0,146±0,292<br>[0,135-0,157] | $p=0,36$  |
| TISA750<br>вис, мм <sup>2</sup> | 1 группа | 0,19±0,19<br>[0,17-0,21]     | 0,19±0,18<br>[0,17-0,21]     | 0,18±0,6<br>[0,16-0,2]       | 0,17±0,06<br>[0,15-0,2]      | $=0,02^*$<br>$p_{1-4}=0,02^*$<br>$p_{2-4}=0,03^*$   |
|                                 | 2 группа | 0,335±0,127<br>[0,288-0,382] | 0,335±0,127<br>[0,288-0,382] | 0,335±0,127<br>[0,287-0,382] | 0,335±0,127<br>[0,288-0,382] | $p=0,533$   |
| УПКвис, °                       | 1 группа | 29,63±7,46<br>[26,85-32,41]  | 29,59±7,45<br>[26,81-32,37]  | 29,14±7,56<br>[26,32-31,97]  | 28,5±7,36<br>[25,75-31,25]   | $<0,001^*$<br>$p_{1-3}=0,008^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-3}=0,002^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3-4}<0,001^*$ |
|                                 | 2 группа | 46,53±3,26<br>[45,31- 47,74] | 46,52±3,24<br>[45,31- 47,73] | 46,44±3,3<br>[45,21- 47,68]  | 46,41±3,28<br>[45,18- 47,64] | $p=0,33$  |
| AOD500<br>нос, мм               | 1 группа | 0,34±0,11<br>[0,29-0,38]     | 0,33±0,11<br>[0,29-0,38]     | 0,33±0,11<br>[0,28-0,37]     | 0,32±0,11<br>[0,28-0,36]     | $<0,001^*$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-3-4}$<br>$<0,001^*$                                   |
|                                 | 2 группа | 0,54±0,077<br>[0,511-0,569]  | 0,54±0,077<br>[0,511-0,569]  | 0,54±0,077<br>[0,511-0,569]  | 0,539±0,077<br>[0,511-0,569] | $p=0,173$   |
| AOD750<br>нос, мм               | 1 группа | 0,482±0,19<br>[0,413-0,552]  | 0,482±0,19<br>[0,412-0,551]  | 0,479±0,18<br>[0,41-0,55]    | 0,473±0,17<br>[0,405-0,54]   | $=0,001^*$<br>$p_{1-3}=0,002^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-3}=0,005^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3-4}=0,002^*$ |

|                              |          |                              |                              |                              |                              |  |
|------------------------------|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
|                              | 2 группа | 0,833±0,172<br>[0,769-0,898] | 0,833±0,172<br>[0,769-0,897] | 0,833±0,172<br>[0,769-0,897] | 0,833±0,172<br>[0,769-0,897] | p=0,173  |
| TISA500 нос, мм <sup>2</sup> | 1 группа | 0,091±0,03<br>[0,079-0,101]  | 0,09±0,03<br>[0,079-0,102]   | 0,089±0,03<br>[0,078-0,099]  | 0,086±0,03<br>[0,076-0,086]  | =0,003*<br>p <sub>1-4</sub> =0,002*<br>p <sub>2-3</sub> =0,08<br>p <sub>2-4</sub> =0,004*  |
|                              | 2 группа | 0,1419±0,02<br>[0,134-0,15]  | 0,1418±0,02<br>[0,134-0,15]  | 0,1417±0,02<br>[0,134-0,15]  | 0,1416±0,02<br>[0,134-0,15]  | p=0,29   |
| TISA750 нос, мм <sup>2</sup> | 1 группа | 0,193±0,06<br>[0,168-0,216]  | 0,192±0,06<br>[0,168-0,216]  | 0,19±0,06<br>[0,166-0,213]   | 0,186±0,06<br>[0,163-0,209]  | =0,004*<br>p <sub>1-4</sub> =0,002*<br>p <sub>2-4</sub> =0,002*<br>p <sub>3-4</sub> =0,03*   |
|                              | 2 группа | 0,3116±0,05<br>[0,294-0,329] | 0,3114±0,05<br>[0,294-0,329] | 0,3113±0,05<br>[0,293-0,329] | 0,3115±0,05<br>[0,294-0,329] | p=0,32   |
| УПКнос, °                    | 1 группа | 30,8±8,2<br>[27,74-33,86]    | 30,76±8,2<br>[27,7-33,81]    | 30,28±8,2<br>[27,2-33,35]    | 29,36±8,1<br>[26,35-32,37]   | <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> =0,006*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,02*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> <0,001* |
|                              | 2 группа | 46,77 ± 3,56<br>[45,44-48,1] | 46,76± 3,56<br>[45,43-48,1]  | 46,73± 3,55<br>[45,4-48,1]   | 46,68± 3,58<br>[45,35-48,1]  | p=0,32   |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

### 3.2.3 Изменение перфузии ДЗН и макулярной области, слоя нервных волокон сетчатки, морфометрических показателей ДЗН у пациентов с наличием ИОЛ на фоне многократных ИВВ афлиберцепта

При анализе данных перипапиллярных сканов в группе пациентов с наличием ИОЛ не было обнаружено статистически значимых изменений перфузии РПК после «загрузочных инъекций» по сравнению с исходными данными во всех областях (табл.15, табл.16). Через год от начала лечения афлиберцептом статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и скелетонизированной плотности произошло во всей области диска зрительного нерва в среднем на 0,2±0,15 [Me- 0,2; 95% ДИ 0,15- 0,26; при p=0,001] и 0,23± 0,15 [Me- 0,25; 95% ДИ 0,17 -0,27; при p<0,001] соответственно, однако наиболее существенное снижение наблюдалось в области внутри ДЗН как плотности перфузии в среднем на

0,38±0,3 [ Me- 0,3; 95% ДИ 0,26- 0,49; p<0,001], так и скелетонизированной плотности в среднем на 0,41±0,23 [Me- 0,5; 95%ДИ 0,3- 0,52; p<0,001]. В перипапиллярной области и при секторальном анализе ангиографической плотности кровотока до лечения и через год ИВВ афлиберцепта не было определено статистически значимых изменений.

При корреляционном анализе через год от начала лечения было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ассоциировалось с большим снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН ( p=0,02, r<sub>s</sub> =0,42; p=0,04, r<sub>s</sub>=0,38 соответственно), выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока. Была установлена статистически значимая корреляционная связь между количеством инъекций и снижением гемодинамической плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН (p=0,03, r<sub>s</sub>=0,44, p=0,02, r<sub>s</sub>=0,43 соответственно), выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока.

Таблица 15. Изменение плотности кровотока РПК у пациентов с наличием ИОЛ на фоне многократных ИВВ афлиберцепта.

|                           | До лечения                 | Через мес. после 1 ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год лечения | p-value  |
|---------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|--|
|                           | Me [25-й; 75-й перцентили] |                        |                        |                   |  |
| <b>Область ДЗН</b>        | 37,6 [35,8-38,8]           | 37,6 [35,7-38,8]       | 37,55 [35,8-38,8]      | 37,3 [35,8-38,8]  | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| Перипапиллярная область   | 38,75 [36,8-40,2]          | 38,8 [36,8-40,1]       | 38,75 [36,7-40,2]      | 38,75 [36,7-40,2] | p=0,131  |
| <b>Область внутри ДЗН</b> | 35,6 [31,2-37,7]           | 35,5 [31-37,7]         | 35,45 [31,2-37,7]      | 34,7 [31,2-37,6]  | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,002* |

|                       |                   |                   |                   |                   |        |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Носовой сектор        | 38,75 [36,8-40,2] | 38,8 [36,8-40,1]  | 38,75 [36,7-40,2] | 38,75 [36,7-40,2] | p=0,13 |
| Нижненосовой сектор   | 40,3 [37,2-41,8]  | 40,3 [37,2-41,8]  | 40,3 [37,2-41,8]  | 40,3 [37,2-41,6]  | p=0,78 |
| Нижневисочный сектор  | 42,7 [38,9-43,4]  | 42,65 [38,9-43,3] | 42,65 [38,9-43,2] | 42,55 [38,9-43,2] | p=0,1  |
| Верхневисочный сектор | 42,5 [41,1-44]    | 42,5 [41,1-43,8]  | 42,5 [41,1-43,8]  | 42,4 [41,1-43,8]  | p=0,1  |
| Верхненосовой сектор  | 40,7 [38,4-41,9]  | 40,65 [38,4-41,9] | 40,65 [38,4-41,9] | 40,55 [38,5-41,9] | p=0,15 |
| Височный сектор       | 38,9 [37,1-40]    | 38,85 [37,1-40]   | 38,8 [37,1-40]    | 38,8 [37,1-40,1]  | p=0,1  |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таблица 16. Изменение скелетонизированной плотности РПК у пациентов с наличием ИОЛ.

|                            | До лечения        | Через мес. после 1 ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год лечения  | p-value  |
|----------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|--------------------|--|
| Me [25-й; 75-й перцентили] |                   |                        |                        |                    |  |
| <b>Область ДЗН</b>         | 19,6 [18,6-20,1]  | 19,5 [18,6-20,1]       | 19,5 [18,6-20,1]       | 19,2 [18,4 - 19,9] | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| Перипапиллярная область    | 21,9 [21,5-22,25] | 21,9 [21,45-22,25]     | 21,87 [21,43-22,23]    | 21,9 [21,5-22,2]   | p=0,11   |
| <b>Область внутри ДЗН</b>  | 17,1 [15,7-18,5]  | 16,9 [15,7-18,4]       | 16,9 [15,7-18,3]       | 16,35 [15,5-18]    | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| Носовой сектор             | 21,7 [20,5-22,8]  | 21,6 [20,5-22,8]       | 21,8 [20,5-22,8]       | 22,1 [21,2-22,8]   | p=0,34   |
| Нижненосовой сектор        | 21 [18,8-21,5]    | 21 [18,7-21,4]         | 21 [18,7-21,4]         | 21 [18,9 - 21,4]   | p=0,1  |

|                       |                   |                   |                   |                  |         |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------|
| Нижневисочный сектор  | 21,8 [20,5-23,4]  | 21,75 [20,5-23,4] | 21,75 [20,5-23,4] | 21,6 [20,5-23,4] | p=0,12  |
| Верхневисочный сектор | 21,85 [21,1-22,8] | 21,9 [21,1-22,8]  | 21,85 [21,1-22,8] | 21,9 [21,1-22,8] | p=0,231 |
| Верхнеушечной сектор  | 21,2 [20,6-22,6]  | 21,2 [20,5-22,6]  | 21,2 [20,4-22,4]  | 21,1 [20,5-22,5] | p=0,4   |
| Височный сектор       | 24,1 [23-24,8]    | 24,1 [23-24,8]    | 24,1 [23-24,8]    | 24,05 [23-24,8]  | p=0,134 |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При сравнительном анализе изменения перфузии ДЗН до и через год после многократных ИВВ афлиберцепта было определено, что у пациентов контрольной группы данные изменения были более выраженными. При анализе всей области ДЗН снижение плотности кровотока и скелетонизированной плотности РПК было статистически выше у пациентов группы контроля в среднем на  $0,98 \pm 1,15$  % [Me- 1,14; 95% ДИ 0,55 – 1,4; при  $p < 0,001$  ] и на  $0,65 \pm 1,1$  % [Me- 0,8; 95% ДИ 0,25 – 1,04; при  $p < 0,001$  ] соответственно. Снижение плотности кровотока и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН было также статистически больше у пациентов группы контроля по сравнению с пациентами второй группы в среднем на  $0,6 \pm 1,45$  % [Me- 0,4; 95% ДИ 0,1 – 1,15; при  $p = 0,028$  ] и на  $1,47 \pm 1,8$  % [Me- 1,6; 95% ДИ 0,78 – 2,16; при  $p < 0,001$  ] соответственно (табл.17).

Таблица 17. Сравнительный анализ изменения перфузии ДЗН у пациентов с собственным хрусталиком и у пациентов с наличием ИОЛ на фоне многократных ИВВ афлиберцепта.

| Показатель   | 1-ая группа<br>Me [25-й; 75-й<br>перцентили] | 2-ая группа<br>Me [25-й; 75-й<br>перцентили] | p-value       |
|--|--|--|---------------|
| Плотность кровотока РПК области ДЗН                    | 1,27<br>0,27-1,88                            | 0,2<br>0,1-0,3                               | $p < 0,001$ * |
| Скелетонизированной плотности РПК области ДЗН          | 1,05<br>0,5-1,3                              | 0,25<br>0,1-0,3                              | $p < 0,001$ * |
| Плотность кровотока РПК в области внутри ДЗН           | 2<br>0,7-2,6                                 | 0,3<br>0,1-0,7                               | $p = 0,028$ * |
| Скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН | 0,9<br>0,1-2,0                               | 0,5<br>0,2-0,5                               | $p < 0,001$ * |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе морфометрических изменений ДЗН как в горизонтальном, так и в вертикальном срезе на фоне трех загрузочных ИВВ афлиберцепта у пациентов с наличием ИОЛ не было выявлено статистически значимых изменений (табл.18, табл. 19). Однако через год на фоне проведения ИВВ в горизонтальном срезе было определено увеличение ширины экскавации, по сравнению с данными до лечения, медиана данного показателя увеличилась на 6 мкм [95%ДИ 4,97-6,36] ( $p<0,001$ ). Глубина экскавации также претерпела статистически достоверные изменения, однако в меньшей степени, медиана увеличилась на 4 мкм [95%ДИ 3- 4,7] ( $p<0,001$ ). Другие исследуемые показатели остались практически неизменными. При анализе перпендикулярного среза подтвердились полученные данные касательно расширения экскавации ДЗН, медиана увеличилась на 5 мкм [95% ДИ 2,63 - 3,7 ] ( $p<0,001$ ), медиана глубины экскавации увеличилась на 5 мкм [95% ДИ 2,6 – 3,7] ( $p<0,001$ ). Ширина отверстия мембраны Бруха и расстояние до передней поверхности РП достоверно не изменились. Отличия в изменении показателей между двумя срезами сканирования могут быть обусловлены индивидуальной конфигурацией ДЗН.

Таким образом, в результате острого повышения ВГД на фоне многократных после ИВВ анти-VEGF афлиберцепта у пациентов с наличием ИОЛ несколько изменяется конфигурация поверхностных структур ДЗН, а именно в ответ на приложенную нагрузку происходит расширение ширины и глубины экскавации ДЗН .

Проведен корреляционный анализ изменений профиля ДЗН через год после начала лечения. Между повышением уровня ВГД и степенью расширения, а также увеличением глубины экскавации ДЗН в горизонтальном срезе выявлена прямая корреляционная связь ( $r=0,43$ , при  $p=0,02$ ), ( $r=0,45$ , при  $p=0,011$ ) соответственно. Такая же связь выявлена и при анализе вертикального среза ( $r=0,44$ , при  $p=0,01$ ), ( $r=0,43$ , при  $p=0,02$ ) соответственно. Также большее количество ИВВ ассоциировалось с большим увеличением ширины экскавации ДЗН в горизонтальном ( $r=0,37$ , при  $p=0,04$ ),

вертикальном срезе ( $r=0,51$ , при  $p=0,01$ ) и глубины экскавации ДЗН в изучаемых срезах ( $r=0,5$ , при  $p=0,002$ ) и ( $r=0,45$ , при  $p=0,02$ ) соответственно.

Корреляционной зависимости между повышением ВГД, количеством инъекций и изменениями расстояния до передней поверхности РП и шириной отверстия мембраны Бруха не выявлено.

В контрольной группе и в группе пациентов с наличием ИОЛ через год от начала лечения отмечалось увеличение ширины и глубины экскавации ДЗН как в горизонтальном, так и в вертикальном срезе, однако в группе контроля данные изменения были статистически более выраженные, чем у пациентов 2-ой группы, так разница изменения ширины и глубины экскавации ДЗН в горизонтальном срезе в среднем была больше на  $12,3 \pm 12,4$  мкм [Me- 10; 95% ДИ 7,65 – 18,9; при  $p<0,001$ ] и на  $4,36 \pm 5,4$  мкм [Me - 4 ; 95% ДИ 2,36 – 6,38; при  $p<0,001$ ] соответственно. Такая же тенденция прослеживалась и в вертикальном срезе ДЗН так разница изменения ширины и глубины экскавации в среднем была больше у пациентов контрольной группы на  $12,6 \pm 10,2$  мкм [Me- 9; 95% ДИ 8,81 – 16,5; при  $p<0,001$ ] и на  $4,05 \pm 5,6$  мкм [Me – 3,5 ; 95% ДИ 2,87 – 7,1; при  $p<0,001$ ] соответственно.

Таблица 18. Изменения параметров ДЗН горизонтального среза на фоне ИВВ афлиберцепта у пациентов с наличием ИОЛ.

| Параметры ДЗН                      | Статист. показатели | До ИВВ    | Через месяц после 1 ИВВ | Через месяц после 3 ИВВ | Через год | p-value  |
|------------------------------------|---------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-----------|--|
| Ширина отверстия мембраны Бруха    | Me                  | 1628,5    | 1628,5                  | 1628,5                  | 1629      | p=0,72   |
|                                    | Q1-Q3               | 1538-1754 | 1538-1755               | 1538-1754               | 1538-1754 |  |
| Ширина экскавации                  | Me                  | 598       | 598                     | 598                     | 605       | p<0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p3-p4<0,001*<br>p2-p4<0,001* |
|                                    | Q1-Q3               | 485-741   | 486-743                 | 485-743                 | 490-748   |  |
| Глубина экскавации                 | Me                  | 174       | 174,5                   | 174                     | 175,5     | p<0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p3-p4<0,001*<br>p2-p4<0,001* |
|                                    | Q1-Q3               | 138-221   | 138-222                 | 138-222                 | 138-227   |  |
| Расстояние до решетчатой пластинки | Me                  | 332,5     | 333,5                   | 333,5                   | 334       | p=0,07   |
|                                    | Q1-Q3               | 276-383   | 278-383                 | 279-383                 | 278-383   |  |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таблица 19. Изменения параметров ДЗН вертикального среза на фоне ИВВ афлиберцепта у пациентов с наличием ИОЛ.

| Параметры ДЗН                      | Статист. показатели            | До ИВВ    | Через месяц после 1 ИВВ | Через месяц после 3 ИВВ | Через год | p-value  |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-----------|--|
| Ширина отверстия мембраны Бруха    | Me                             | 1635      | 1635,5                  | 1635                    | 1635      | p=0,15   |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 1491-1754 | 1492-1754               | 1492-1754               | 1492-1754 |  |
| Ширина экскавации                  | Me                             | 618       | 618,5                   | 618,5                   | 620       | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 502-775   | 502-775                 | 502-775                 | 507-782   |  |
| Глубина экскавации                 | Me                             | 185       | 185                     | 185                     | 189       | p<0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 134-232   | 135-232                 | 134-232                 | 138-233   |  |
| Расстояние до решетчатой пластинки | Me                             | 343,5     | 344                     | 343,5                   | 343,5     | p=0,08   |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 304-381   | 304-381                 | 304-382                 | 304-382   |  |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе СНВС у пациентов с наличием ИОЛ на фоне трех загрузочных ИВВ афлиберцепта не было определено статистически значимых изменений толщины показателей. В то время как через год после многократных ИВВ афлиберцепта наблюдалось статистически значимое снижение толщины общего показателя СНВС на  $1,15 \pm 0,97$  мкм [ДИ, 95% 0,79 -1,51,  $p < 0,001$ ], снижение толщины в височном на  $4,2 \pm 3,65$  мкм [ДИ, 95% 2,84-5,65,  $p < 0,001$ ] и ниже-височном секторах на  $2,07 \pm 2,46$  мкм [ДИ, 95% 1,15-2,99,  $p < 0,001$ ]. При корреляционном анализе была найдена зависимость снижения толщины СНВС в височном и ниже-височном секторах от количества инъекций ( $r=0,67$ , при  $p=0,001$  и  $r=0,44$ , при  $p=0,014$  соответственно) и от разницы повышения ВГД через 1 мин после ИВВ ( $r=0,57$ , при  $p=0,001$  и  $r=0,5$ , при  $p=0,01$  соответственно). Также при анализе изменения ЦТС и СНВС была определена прямая связь между

уменьшением толщины сетчатки в носовом секторе на фоне резорбции экссудативного процесса ( в среднем на  $78,8 \pm 66,8$  мкм) и снижением толщины СНВС височном секторе ( $r=0,67$ , при  $p=0,001$ ) и ниже-височном секторе ( $r=0,59$ , при  $p=0,001$ ) (табл.20). Таким образом на изменение толщины СНВС оказывает влияние не только резкое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ анти-VEGF препарата на фоне многократных инъекций, но и резорбция экссудативного процесса в макулярной зоне.

При сравнении изменений толщины СНВС до лечения и через год после ИВВ афлиберцепта у пациентов группы контроля разница уменьшения общего показателя СНВС была на  $0,72 \pm 0,35$  мкм [ ДИ, 95% 0,01-1,42 ,  $p=0,046$ ] больше, чем у пациентов с артификацией. В височном секторе разница толщины между двумя группами была статистически не значимой ( $p=0,67$ ), в ниже-височном секторе разница толщины СНВС также была выше в группе контроля на  $1,93 \pm 0,72$  мкм [ ДИ, 95% 0,49- 3,38;  $p=0,01$ ].

Таблица 20. Динамика изменения толщины СНВС на фоне ИВВ афлиберцепта у пациентов с наличием ИОЛ.

| Показатель, мкм                  | До ИВВ                   | Через мес. после 1 ИВВ    | Через мес. после 3 ИВВ     | Через год                 | p-value  |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--|
|                                  | M±SD [95% ДИ]            | M±SD [95% ДИ]             | M±SD [95% ДИ]              | M±SD [95% ДИ]             |  |
| <b>Общая толщина, мкм</b>        | 107±11,6 [102,7-111,2]   | 106,9 ±11,7 [102,6-111,2] | 106,8 ± 11,7 [102,6-111,1] | 105,8 ±11,4 [101,7-110]   | $p<0,001^*$<br>$p_1-p_4<0,001^*$<br>$p_2-p_4<0,001^*$<br>$p_3-p_4<0,001^*$ |
| Верхне-носовой сектор, мкм       | 109,9±20,6 [102,2-117,6] | 109,8±20,5 [102,2-117,5]  | 109,8±20,5 [102,2-117,5]   | 109,8±20,5 [102,2-117,5]  | $p=0,16$   |
| Верхне-височный сеткор, мкм      | 127,9 ±16,1 [121,9-134]  | 127,9 ±16,3 [121,8-133,9] | 127,7 ±16,2 [121,7-133,8]  | 127,9 ±15,9 [121,8-133,7] | $p=0,1$  |
| <b>Височный сектор, мкм</b>      | 75,3 ± 14,6 [69,8-80,8]  | 75 ± 14,8 [69,5-80,6]     | 74,7 ± 14,8 [69,2-80,3]    | 71,1 ± 13,4 [66,1-76,1]   | $p<0,001^*$<br>$p_1-p_4<0,001^*$<br>$p_3-p_4<0,001^*$<br>$p_2-p_4<0,001^*$ |
| <b>Ниже-височный сектор, мкм</b> | 135 ±20 [127,5-142,4]    | 134,9 ±20 [127,5-142,3]   | 138,9 ±20,2 [127,4-142,5]  | 132,9 ±20,2 [125,3-140,5] | $p=0,001^*$<br>$p_1-p_4<0,001^*$<br>$p_3-p_4<0,001^*$<br>$p_2-p_4<0,001^*$ |

|                                  |                                   |                               |                               |                                   |         |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Нижне-<br>носовой<br>сектор, мкм | 116,8 ±21,4<br>[108,8 -<br>124,8] | 116,6 ±21,4<br>[108,7 -124,8] | 116,6 ±21,3<br>[108,8 -124,7] | 116,6 ±21,4<br>[108,6 -<br>124,6] | p= 0,22 |
| Носовой<br>сектор, мкм           | 75,4 ± 14,5<br>[70 -80,8]         | 75,2 ± 14,7<br>[69,7 -80,7]   | 75,2 ± 14,5<br>[69,8 -80,6]   | 75,1 ± 14,5<br>[69,7 -80,6]       | p= 0,16 |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

У пациентов с наличием ИОЛ плотность кровотока и скелетонизированная сосудистая плотность макулярной зоны оставались постоянными в обоих сплетениях на протяжении года антиангиогенной терапии (табл. 21).

Таблица 21. Изменение перфузии макулярной зоны на фоне многократных ИВВ афлиберцепта у пациентов с ИОЛ.

|   | До ИВВ              | Через мес.<br>после 1<br>ИВВ | Через мес.<br>после 3<br>ИВВ | Через год           | p-value |
|---|---------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|---------|
|   | Me<br>Q1-Q3         | Me<br>Q1-Q3                  | Me<br>Q1-Q3                  | Me<br>Q1-Q3         |         |
| Средняя плотность кровотока поверхностное сплетение           | 35,5<br>[33,9-37,2] | 35,45<br>[33,9-37,2]         | 35,3<br>[34,2-36,9]          | 35,8<br>[35,1-37,8] | p=0,1   |
| Средняя скелетонизированная плотность поверхностное сплетение | 21,9<br>[21,1-22,6] | 21,9<br>[21,1-22,6]          | 21,9<br>[21,1-22,6]          | 21,9<br>[21 -22,8]  | p=0,37  |
| Средняя плотность кровотока глубокое сплетение                | 37,35<br>[37-38,6]  | 37,4<br>[37-38,6]            | 37,35<br>[36,8-38,2]         | 37,4<br>[36,7-38,3] | p=0,1   |
| Средняя скелетонизированная плотность глубокое сплетение      | 23,3<br>[22,7-23,9] | 23,3<br>[22,7-23,9]          | 23,2<br>[22,7-23,9]          | 23,3<br>[22,8-23,9] | p=0,1   |

Примечание: \* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)

В нашем исследовании по данным измерения бесконтактной тонометрии у пациентов с наличием ИОЛ ВГД через 1 мин после ИВВ афлиберцепта было статистически ниже, чем в контрольной группе в среднем на 17,8% во время первой ИВВ и на 28,7% через год наблюдения (p<0,001). Количество ИВВ не влияло на большее повышение ВГД через 1 мин после инъекции (p=0,6). По данным литературы, было определено, что после экстракции катаракты ВГД снижалось, особенно у пациентов с узким

углом или у пациентов с ПЗОУГ, величина снижения коррелировала с предоперационным ВГД и с меньшими размерами ГПК. Снижение ВГД могло быть связано с улучшением возможности оттока внутриглазной жидкости по трабекулярной сети и шлеммову каналу.

У пациентов с собственным хрусталиком на исходном уровне до инъекции характеристики параметров передней камеры были значительно меньше, чем в артификальном глазу, что отражает имплантацию более тонкой ИОЛ, которая составляет в среднем 15% от объема хрусталика (толщина которого варьирует от 3,5 до 5 мм) и имеет толщину в оптической зоне до 1 мм. Передняя камера до лечения была статистически глубже у пациентов с наличием ИОЛ, по сравнению с пациентами с собственным хрусталиком в среднем на 39,3% ( $p < 0,001$ ). УПК с носовой стороны в меридиане  $0^{\circ}$ - $180^{\circ}$  до начала лечения был статистически шире у пациентов с артификацией, чем в группе контроля в среднем на  $15,9 \pm 9,3^{\circ}$  ( $p < 0,001$ ), также как и УПК с височной стороны был статистически шире в среднем на  $16,9 \pm 8,2^{\circ}$  ( $p < 0,001$ ). По данным ОКТ переднего отрезка глаза у пациентов с наличием ИОЛ не наблюдалось сдвига иридо-хрусталиковой диафрагмы на фоне многократных ИВВ афлиберцепта, в отличие от пациентов с собственным хрусталиком, где на фоне антиангиогенной терапии были определены морфометрические изменения параметров передней камеры.

Изменения перфузии ДЗН до и через год после многократных ИВВ афлиберцепта у пациентов с наличием ИОЛ были менее выраженными, чем у пациентов с собственным хрусталиком. При анализе всей области ДЗН снижение плотности кровотока и скелетонизированной плотности РПК было статистически выше у пациентов группы контроля в среднем на  $0,98 \pm 1,15\%$  и на  $0,65 \pm 1,1\%$  соответственно. Снижение плотности кровотока и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН было также статистически больше у пациентов группы контроля по сравнению с пациентами с наличием ИОЛ в среднем на  $0,6 \pm 1,45\%$  и на  $1,47 \pm 1,8\%$  соответственно. При корреляционном анализе у пациентов с наличием ИОЛ

через год от начала лечения было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после инъекции ассоциировалось с большим снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН ( $p=0,02$ ,  $r_s=0,42$ ;  $p=0,04$ ,  $r_s=0,38$  соответственно). Были установлены статистически значимые корреляционные связи между количеством инъекций и снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН ( $p=0,03$ ,  $r_s=0,44$ ,  $p=0,02$ ,  $r_s=0,43$  соответственно), выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока.

В контрольной группе и в группе пациентов с наличием ИОЛ через год от начала лечения отмечалось увеличение ширины и глубины экскавации ДЗН как в горизонтальном, так и в вертикальном срезе, однако в группе контроля данные изменения были статистически более выраженные, чем у пациентов 2-ой группы, так разница изменения ширины и глубины экскавации ДЗН в горизонтальном срезе в среднем была больше на  $12,3 \pm 12,4$  мкм и на  $4,36 \pm 5,4$  мкм соответственно. Такая же тенденция прослеживалась и в вертикальном срезе ДЗН. Данные различия можно объяснить меньшим подъемом ВГД сразу после ИВВ у пациентов с наличием ИОЛ. Большее количество ИВВ и большее повышение ВГД сразу после инъекции ассоциировалось с большим увеличением ширины экскавации в 1-ой группе ( $r=0,6$ , при  $p=0,001$ ) и ( $r=0,4$ , при  $p=0,02$ ) соответственно, и во 2-ой группе ( $r=0,4$ , при  $p=0,03$ ) и ( $r=0,4$ , при  $p=0,04$ ) соответственно; а также ассоциировалось с большим увеличением глубины экскавации в 1-ой группе ( $r=0,7$ , при  $p<0,001$ ) и ( $r=0,5$ , при  $p=0,01$ ) соответственно, во 2-ой группе ( $r=0,5$ , при  $p=0,01$ ) и ( $r=0,5$ , при  $p=0,01$ ) соответственно.

При анализе СНВС у пациентов с наличием ИОЛ через год после многократных ИВВ афлиберцепта наблюдалось значимое снижение толщины общего показателя СНВС на  $1,15 \pm 0,97$  мкм, снижение толщины в височном на  $4,2 \pm 3,65$  мкм и ниже-височном секторах на  $2,07 \pm 2,46$  мкм. При корреляционном анализе была найдена зависимость снижения толщины

СНВС в височном и ниже-височном секторах от количества инъекций и от разницы повышения ВГД через 1 мин после ИВВ, а также от резорбции экссудативного процесса в носовом секторе макулярной зоны. При сравнении изменений толщины СНВС до лечения и через год после ИВВ афлиберцепта у пациентов группы контроля разница уменьшения общего показателя СНВС была на  $0,72 \pm 0,35$  мкм больше, чем у пациентов с артификацией, также в ниже-височном секторе разница толщины СНВС также была выше в группе контроля на  $1,93 \pm 0,72$  мкм.

### 3.3 Морфометрические изменения показателей структур переднего и заднего сегмента глаза на фоне многократных ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба

Динамика изменения ВГД во время инъекций была одинаковой: ВГД повышалось сразу после ИВВ анти-VEGF препарата ( $p < 0,001$ ), нормализовалось к 30 мин и 60 мин после ИВВ ( $p < 0,001$ ), через 180 мин показатель ВГД приближался к исходному ( $p = 0,8$ ) (табл.22). Через год после начала лечения не наблюдалось статистически значимого увеличения ВГД через 1 мин после ИВВ по сравнению с измерениями ВГД во время первой и третьей инъекций ( $p = 0,2$ ). Также через год от начала лечения не было найдено корреляционной связи между количеством инъекций и более высоким повышением ВГД через 1 мин после ИВВ ( $p = 0,51$ ). По сравнению с контрольной группой ВГД через 1 мин после ИВВ в группе с бролуцизумабом было статистически выше во время всех измерений ( $p < 0,05$ ).

Таблица 22. Динамика изменения ВГД на фоне терапии афлиберцепта (1-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа).

|       | ВГД,<br>мм<br>рт.<br>ст. | 1-ая группа             |                          | 3-я группа               |                            | p1-2     |
|-------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------|
|       |                          | M±σ<br>[95%ДИ]          | p                        | M±σ<br>[95%ДИ]           | p                          |          |
| 1 ИВВ | ВГД<br>То                | 14,6±1,8<br>[13,9-15,3] | <0,001*<br>p1-2<0,001*   | 15,3±1,2<br>[14,8-15,8]  | <0,001*<br>p1-2<0,001*     | p=0,4    |
|       | ВГД<br>Т1                | 35,9±4,7<br>[34,1-37,6] | p1-3<0,001*<br>p1-4=0,08 | 42,2 ±6,7<br>[39,5-44,8] | p1-3<0,001*<br>p1-4<0,001* | p=0,001* |
|       | ВГД<br>Т2                | 17,9±1,9<br>[17,2-18,6] | p1-5=0,91                | 17,8±1,4<br>[17,23-18,3] | p1-5=0,8                   | p=0,8    |

|                         |           |                          |   |                           |  |          |
|-------------------------|-----------|--------------------------|---|---------------------------|--|----------|
|                         | ВГД<br>Т3 | 15,9±1,8<br>[15,3-16,6]  |   | 17,3 ±1,5<br>[16,8-18]    |  | p=0,01   |
|                         | ВГД<br>Т4 | 15±1,7<br>[14,4-15,6]    |   | 15,5 ±1,3<br>[15-16]      |  | p=0,3    |
| 2 ИВВ                   | ВГД<br>То | 14,6±1,9<br>[13,8-15,3]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,003*<br>p <sub>1-5</sub> =0,91 | 15,1,±1,5<br>[14,5-15,7]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>1-5</sub> =0,9 | p=0,5    |
|                         | ВГД<br>Т1 | 36,2 ±4,8<br>[33,4-37,9] |   | 42,9 ± 6,7<br>[40,2-45,7] |  | p=0,001* |
|                         | ВГД<br>Т2 | 18,2±1,6<br>[17,6-18,8]  |   | 18±1,2<br>[17,4-18,4]     |  | p=0,4    |
|                         | ВГД<br>Т3 | 16,4 ±1,6<br>[14,8-16]   |   | 17,4±1,5<br>[16,7-18]     |  | p=0,001* |
|                         | ВГД<br>Т4 | 14,8±1,6<br>[14,2-15,4]  |   | 15,3±1,4<br>[14,8-15,9]   |  | p=0,3    |
| 3 ИВВ                   | ВГД<br>То | 14,6±1,8<br>[13,9-15,3]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,001*<br>p <sub>1-5</sub> =0,99 | 15,6±1,1<br>[15,1-16]     | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>1-5</sub> =0,6 | p=0,1    |
|                         | ВГД<br>Т1 | 37,2 ±5,7<br>[34,9-39,2] |   | 43,4 ±7,2<br>[40,6-46,3]  |  | p=0,001* |
|                         | ВГД<br>Т2 | 18,1±1,8<br>[17,4-18,7]  |   | 17,6±1,4<br>[17-18,2]     |  | p=0,1    |
|                         | ВГД<br>Т3 | 15,2 ±2<br>[14,4-15,9]   |   | 17,4 ±1,6<br>[16,8-18]    |  | p=0,001* |
|                         | ВГД<br>Т4 | 14,7±1,8<br>[14-15,3]    |   | 15,3 ±1,2<br>[14,8-15,8]  |  | p=0,4    |
| Через<br>год<br>лечения | ВГД<br>То | 15,2±1,6<br>[14,5-15,8]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,22<br>p <sub>1-5</sub> =0,47   | 15,6±1<br>[15,2-16]       | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>1-5</sub> =0,2 | p=0,2    |
|                         | ВГД<br>Т1 | 42,4±4,2<br>[40,9-44]    |   | 45,9 ±5,3<br>[43,8-48]    |  | p=0,01*  |
|                         | ВГД<br>Т2 | 19,1±1,2<br>[18,6-19,5]  |   | 17,8±1,4<br>[17,3-18,4]   |  | p=0,03*  |
|                         | ВГД<br>Т3 | 15,7 ±1,9<br>[14,9-16,3] |   | 17,3 ±1,5<br>[16,7-17,9]  |  | p=0,001* |
|                         | ВГД<br>Т4 | 15±1,7<br>[14,3-15,6]    |   | 15,2 ±1,1<br>[14,7-15,6]  |  | p=0,7    |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Среднее значение ПЗО у пациентов 3 группы составило 23,4±0,76 мм [95% ДИ 23,1-23,7], что было сопоставимо с группой контроля (p=0,32).

Средняя толщина хрусталика по саггитальной оси до начала лечения составила 5,2±0,9 [95% ДИ 4,81 – 5,57] мм . Толщина хрусталика не оказывала влияния на резкое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ бролуцизумаба (p=0,6).

Была найдена связь между аксиальной длиной глаза и повышением ВГД через 1 мин после ИВВ бролуцизумаба ( $r = -0,85$ ,  $R^2=0,72$   $p<0,001$ ) (рис.10).

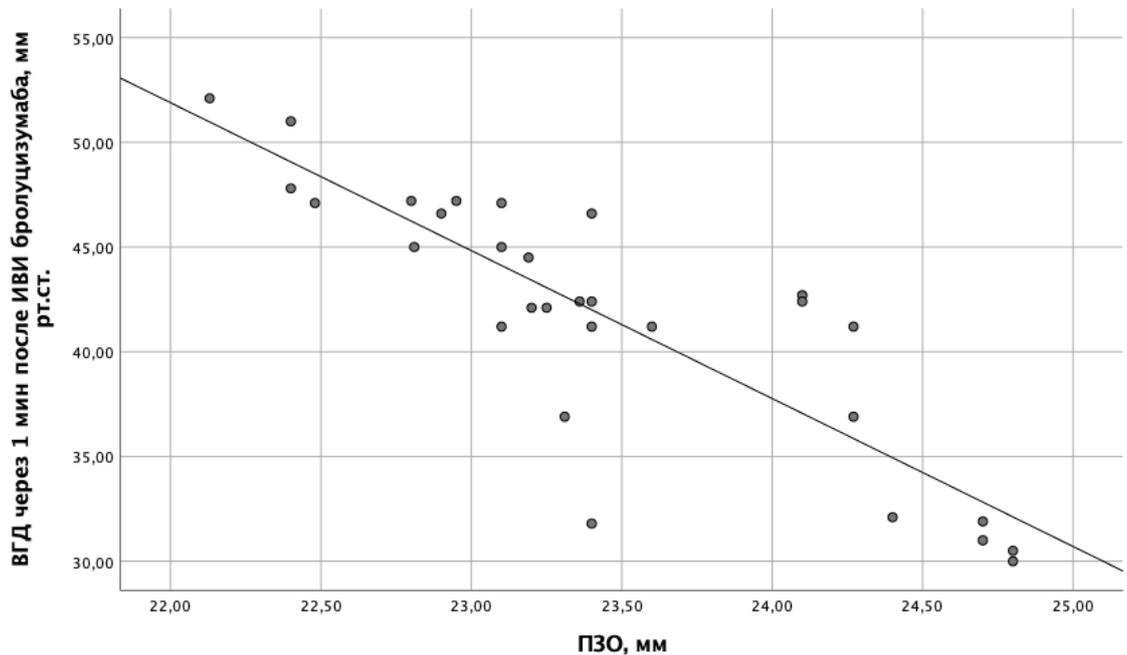


Рисунок 10. График зависимости ВГД через 1 мин после ИВВ бролуцизумаба от аксиальной длины глаза ( $R^2 = 0,72$ ,  $p<0,001$ ).

У пациентов группы бролуцизумаб была отмечена такая же динамика, как в группе афлиберцепта - достоверное уменьшение ГПК до лечения и через месяц после 3 ИВВ ( $p<0,001$ ), а также через год от начала лечения ( $p<0,001$ ). Не было определено статистически значимой разницы между ГПК в 1 и 3 группе. Меньшая глубина передней камеры, также как и в 1 группе, ассоциировалась с большим подъемом ВГД сразу после инъекции у пациентов 3 группы ( $r=0,68$ ,  $R^2 = 0,52$ ,  $p <0,001$ ). В отличие от группы афлиберцепта большее количество инъекций не приводило к большему уменьшению ГПК в группе бролуцизумаба ( $p=0,67$ ), что может быть связано с меньшим количеством ИВВ бролуцизумаба, по сравнению с контрольной группой (табл.23).

Таблица 23. Изменения размеров ГПК у пациентов на фоне ИВВ афлиберцепта (1-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа).

|                  | ГПК до ИВВ, мм<br>M±σ<br>[95%ДИ] | ГПК через мес. после 1 ИВВ, мм<br>M±σ<br>[95%ДИ] | ГПК через мес. после 3ИВВ,мм<br>M±σ<br>[95%ДИ] | ГПК через год лечения, мм<br>M±σ [95%ДИ] | p-value  |
|------------------|----------------------------------|--|--|--|--|
| 1-ая группа      | 2,61±0,35<br>[2,47-2,74]         | 2,61±0,35<br>[2,46-2,72]                         | 2,61±0,35<br>[2,44-2,71]                       | 2,56±0,36<br>[2,43-2,69]                 | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,062<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> =0,003* |
| 3-я группа       | 2,6±0,1<br>[2,42-2,77]           | 2,6±0,1<br>[2,42-2,77]                           | 2,59±0,1<br>[2,41-2,77]                        | 2,57±0,1<br>[2,4-2,75]                   | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> =0,3<br>p <sub>1-3</sub> =0,021*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,04*<br>p <sub>3-4</sub> =0,003*    |
| p <sub>1-2</sub> | p=0,7                            | p=0,7  | p=0,8  | p=0,8                                    |  |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При оценке динамики изменения параметров угла передней камеры у пациентов 3-ей группы на фоне многократных ИВВ бrolуцизумаба отмечалось статистически значимое снижение показателей (p<0,001). При анализе динамики было обнаружено сужение УПК с носовой и височной стороны, а также дистанции открытия угла AOD500 с носовой стороны через месяц после трех загрузочных ИВВ анти-VEGF препарата ( 4 месяц после начала лечения) по сравнению с началом лечения (p<0,05) (табл.24). Через год на фоне антиангиогенной терапии было выявлено уменьшение всех параметров УПК: величины открытия угла, дистанции открытия угла AOD500, AOD750 и иридотрабекулярного пространства TISA500, TISA750 как с носовой, так и с височной стороны (p<0,05). Среднее уменьшение величины открытия угла с носовой стороны через 4 месяца от начала лечения по сравнению с данными до инъекций составило  $0,74 \pm 0,86^\circ$  [95% ДИ 0,4 – 1,06] (p=0,001), через год лечения среднее уменьшение составило  $1,29 \pm 1,1^\circ$  [95% ДИ 0,86 – 1,71] (p<0,001). При анализе величины открытия угла с височной стороны через месяц после загрузочных инъекций среднее уменьшение составило  $0,47 \pm 0,54^\circ$  [95% ДИ 0,26 – 0,67] (p=0,001), через год лечения данная величина уменьшилась в среднем на  $1,32 \pm 1,19^\circ$  [95% ДИ

0,85 – 1,78] ( $p < 0,001$ ). При корреляционном анализе меньшие размеры УПК как с носовой, так и височной стороны приводили к большему повышению ВГД через 1 мин после ИВВ бролуцизумаба ( $r = 0,61$ ,  $R^2 = 0,46$  при  $p = 0,001$  и  $r = 0,71$ ,  $R^2 = 0,51$  при  $p < 0,001$ ).

Размеры УПК с носовой и височной стороны в меридиане  $0^\circ$ - $180^\circ$  до начала лечения статистически не отличались у пациентов, получающих ИВВ бролуцизумаба от пациентов 1 группы ( $p = 0,1$ ). В 1-ой и 3-ей группах отмечалась тенденция к сужению параметров угла передней камеры с носовой и височной стороны до начала лечения и через месяц после трех ИВВ анти-VEGF препарата ( $p < 0,001$ ), и через год от начала лечения ( $p < 0,001$ ). В отличие от группы контроля большее количество ИВВ не приводило к большему сужению УПК как с носовой, так и височной стороны в группе бролуцизумаба ( $p = 0,67$ ), что связано с меньшим количеством инъекций, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 24. Динамика изменения параметров УПК у пациентов с собственным хрусталиком на фоне ИВВ афлиберцепта (1-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа).

| Параметры         |                  | До ИВВ<br>M±σ<br>[95%ДИ]  | Через мес.<br>после 1<br>ИВВ<br>M±σ<br>[95%ДИ] | Через мес.<br>после 3<br>ИВВ<br>M±σ<br>[95%ДИ] | Через год<br>лечения<br>M±σ<br>[95%ДИ] | p-value   |
|-------------------|------------------|---------------------------|--|--|--|---|
| AOD500<br>вис, мм | 1 группа         | 0,32±0,09<br>[0,29-0,36]  | 0,32±0,09<br>[0,28-0,36]                       | 0,31±0,09<br>[0,28-0,35]                       | 0,3±0,09<br>[0,27-0,34]                | <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> =0,048*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,006*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> <0,001* |
|                   | 2 группа         | 0,33±0,08<br>[0,3-0,36]   | 0,33±0,08<br>[0,3-0,36]                        | 0,33±0,08<br>[0,29-0,36]                       | 0,31±0,08<br>[0,29-0,35]               | <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> <0,001*   |
|                   | p <sub>1-2</sub> | p=0,7                     | p=0,7  | p=0,7  | p=0,7                                  | -   |
| AOD750<br>вис, мм | 1 группа         | 0,463±0,14<br>[0,41-0,51] | 0,462±0,14<br>[0,41-0,51]                      | 0,46±0,14<br>[0,4-0,5]                         | 0,451±0,14<br>[0,39-0,5]               | =0,012*<br>p <sub>1-4</sub> =0,02*<br>p <sub>2-4</sub> =0,001*<br>p <sub>3-4</sub> =0,001*  |

|                                 |                  |                                 |                                 |                                 |                                |   |
|---------------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|
|                                 | 2 группа         | 0,474±0,13<br>[0,424-0,52]      | 0,474±0,13<br>[0,424-0,52]      | 0,471±0,13<br>[0,42-0,52]       | 0,46±0,13<br>[0,41-0,51]       | =0,003*<br>p <sub>1-4</sub> =0,005*<br>p <sub>2-4</sub> =0,005*<br>p <sub>3-4</sub> =0,002*   |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,7                           | p=0,7                           | p=0,7                           | p=0,8                          | -   |
| TISA500<br>вис, мм <sup>2</sup> | 1 группа         | 0,08±0,1<br>[0,07-0,09]         | 0,09±0,1<br>[0,08- 0,1]         | 0,09±0,02<br>[0,08-0,09]        | 0,08±0,03<br>[0,07-0,09]       | =0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,001*<br>p <sub>2-4</sub> =0,001*   |
|                                 | 2 группа         | 0,09±0,02<br>[0,08-0,098]       | 0,089±0,02<br>[0,08-0,098]      | 0,087±0,02<br>[0,08-0,095]      | 0,083±0,02<br>[0,075-0,09]     | <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-4</sub> =0,001*<br>p <sub>3-4</sub> =0,01*  |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,8                           | p=0,8                           | p=0,8                           | p=0,8                          | -   |
| TISA750<br>вис, мм <sup>2</sup> | 1 группа         | 0,19±0,2<br>[0,17-0,21]         | 0,19±0,2<br>[0,17-0,21]         | 0,18±0,1<br>[0,16-0,2]          | 0,17±0,06<br>[0,15-0,2]        | =0,02*<br>p <sub>1-4</sub> =0,02*<br>p <sub>2-4</sub> =0,03*  |
|                                 | 2 группа         | 0,19±0,04<br>[0,17-0,2]         | 0,19±0,04<br>[0,17-0,2]         | 0,185±0,04<br>[0,17-0,2]        | 0,178±0,04<br>[0,16-0,195]     | =0,013*<br>p <sub>1-4</sub> =0,01*<br>p <sub>2-3</sub> =0,1<br>p <sub>2-4</sub> =0,01*<br>p <sub>3-4</sub> =0,01*                                   |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,9                           | p=0,9                           | p=0,8                           | p=0,8                          | -   |
| УПКвис, °                       | 1 группа         | 29,63±7,46<br>[26,85-<br>32,41] | 29,59±7,45<br>[26,81-<br>32,37] | 29,14±7,56<br>[26,32-<br>31,97] | 28,5±7,36<br>[25,75-<br>31,25] | <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> =0,008*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,002*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> <0,001* |
|                                 | 2 группа         | 31,1±6,6<br>[28,5-33,6]         | 31,1±6,5<br>[28,6-33,6]         | 30,6±6,6<br>[28-33,2]           | 29,7±6,8<br>[27,1-32,4]        | <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> =0,002*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,001*<br>p <sub>2-4</sub> <0,001*<br>p <sub>3-4</sub> =0,001* |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,5                           | p=0,5                           | p=0,5                           | p=0,6                          | -   |
| AOD500<br>нос, мм               | 1 группа         | 0,34±0,11<br>[0,29-0,38]        | 0,33±0,11<br>[0,29-0,38]        | 0,33±0,11<br>[0,28-0,37]        | 0,32±0,11<br>[0,28-0,36]       | <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3-4</sub> <0,001*   |
|                                 | 2 группа         | 0,34±0,13<br>[0,29-0,39]        | 0,34±0,13<br>[0,29-0,39]        | 0,33±0,13<br>[0,29-0,38]        | 0,32±0,1<br>[0,28-0,37]        | <0,001*<br>p <sub>1-3</sub> =0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001*<br>p <sub>2-3</sub> =0,001*   |

|                                 |                  |                            |                             |                             |                             |   |
|---------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
|                                 |                  |                            |                             |                             |                             | $p_{2-4} < 0,001^*$<br>$p_{3-4} = 0,02^*$   |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,9                      | p=0,9                       | p=0,9                       | p=0,8                       |   |
| AOD750<br>нос, мм               | 1 группа         | 0,48±0,2<br>[0,41-0,55]    | 0,48±0,2<br>[0,41-0,55]     | 0,48±0,18<br>[0,41-0,55]    | 0,47±0,17<br>[0,41-0,54]    | =0,001*<br>$p_{1-3} = 0,002^*$<br>$p_{1-4} < 0,001^*$<br>$p_{2-3} = 0,01^*$<br>$p_{2-4} < 0,001^*$<br>$p_{3-4} = 0,002^*$ |
|                                 | 2 группа         | 0,51±0,23<br>[0,415-0,596] | 0,5±0,23<br>[0,414-0,595]   | 0,5±0,23<br>[0,413-0,593]   | 0,49±0,22<br>[0,404-0,58]   | =0,02*<br>$p_{1-4} = 0,001^*$<br>$p_{2-3} = 0,11^*$<br>$p_{2-4} = 0,001^*$<br>$p_{3-4} = 0,002^*$                         |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,7                      | p=0,7                       | p=0,7                       | p=0,8                       | -   |
| TISA500<br>нос, мм <sup>2</sup> | 1 группа         | 0,09±0,03<br>[0,079-0,101] | 0,09±0,03<br>[0,079-0,102]  | 0,09±0,03<br>[0,078-0,099]  | 0,085±0,03<br>[0,076-0,086] | =0,003*<br>$p_{1-4} = 0,002^*$<br>$p_{2-4} = 0,004^*$   |
|                                 | 2 группа         | 0,094±0,03<br>[0,081-0,11] | 0,093±0,03<br>[0,081-0,11]  | 0,092±0,03<br>[0,08-0,1]    | 0,088±0,03<br>[0,076-0,099] | <0,001*<br>$p_{1-4} < 0,001^*$<br>$p_{2-4} < 0,001^*$<br>$p_{3-4} < 0,001^*$  |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,8                      | p=0,8                       | p=0,8                       | p=0,8                       | -   |
| TISA750<br>нос, мм <sup>2</sup> | 1 группа         | 0,19±0,06<br>[0,168-0,216] | 0,19±0,06<br>[0,168-0,216]  | 0,19±0,06<br>[0,166-0,213]  | 0,186±0,06<br>[0,163-0,209] | =0,004*<br>$p_{1-4} = 0,002^*$<br>$p_{2-4} = 0,002^*$<br>$p_{3-4} = 0,03^*$   |
|                                 | 2 группа         | 0,199±0,08<br>[0,17-0,229] | 0,198±0,07<br>[0,169-0,228] | 0,196±0,07<br>[0,169-0,224] | 0,19±0,07<br>[0,163-0,218]  | =0,002*<br>$p_{1-4} = 0,001^*$<br>$p_{2-4} = 0,001^*$<br>$p_{3-4} = 0,001^*$  |
|                                 | p <sub>1-2</sub> | p=0,8                      | p=0,8                       | p=0,8                       | p=0,9                       | -   |
| УПКнос,<br>°                    | 1 группа         | 30,8±8,2<br>[27,74-33,86]  | 30,76±8,2<br>[27,7-33,81]   | 30,28±8,2<br>[27,2-33,35]   | 29,36±8,1<br>[26,35-32,37]  | <0,001*<br>$p_{1-3} = 0,01^*$<br>$p_{1-4} < 0,001^*$<br>$p_{2-3} = 0,02^*$<br>$p_{2-4} < 0,001^*$<br>$p_{3-4} < 0,001^*$  |
|                                 | 2 группа         | 30,9±8,9<br>[27,49-34,39]  | 30,9±8,8<br>[27,5-34,39]    | 30,2±8,9<br>[26,7-33,67]    | 29,6±8,9<br>[26,2-33,1]     | <0,001*<br>$p_{1-3} = 0,001^*$<br>$p_{1-4} < 0,001^*$<br>$p_{2-3} = 0,002^*$<br>$p_{2-4} < 0,001^*$                       |

|  |           |         |         |         |         |                   |
|--|-----------|---------|---------|---------|---------|-------------------|
|  |           |         |         |         |         | $p_{3-4}=0,001^*$ |
|  | $p_{1-2}$ | $p=0,9$ | $p=0,9$ | $p=0,8$ | $p=0,9$ | -                 |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При анализе данных перипапиллярных сканов не было обнаружено статистически значимых изменений плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК через месяц после «загрузочных инъекций» во всех областях (табл.25, табл.26). Статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и скелетонизированной плотности произошло во всем диске зрительного нерва ( $p < 0,001$ ) через год от начала лечения бролуцизумабом.

При анализе данных до лечения и через год ИВВ бролуцизумаба было определено статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и скелетонизированной плотности в области внутри ДЗН ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно), в перипапиллярной области ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно), в носовом секторе ( $p=0,001$ ,  $p=0,01$  соответственно), височном секторе ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и нижневисочном секторе ( $p=0,01$ ,  $p=0,02$  соответственно). При корреляционном анализе через год от начала лечения было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ассоциировалось с большим снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК внутри ДЗН ( $p=0,005$ ,  $r_s=0,5$ ,  $p=0,004$ ,  $r_s=0,6$  соответственно). Количество инъекций не влияло на изменения перфузии РПК.

В отличие от 3-ей группы, в которой изменения затрагивали носовую, нижневисочный и височный сектор, при секторальном анализе в группе контроля уменьшение плотности перфузии радиальных перипапиллярных капилляров происходило только в височном секторе. При секторальном анализе скелетонизированной плотности радиальных перипапиллярных капилляров в группе контроля происходило снижение помимо носового,

нижневисочного и височного секторов, как в 3-ей группе, еще и в верхневисочном секторе. При сравнении изменений плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК внутри ДЗН не было определено статистической разницы между пациентами контрольной группы и пациентами, получавшими ИВВ бролуцизумаба ( $p=0,27$  и  $p=0,54$  соответственно).

Таблица 25. Плотность перфузии РПК у пациентов на фоне ИВВ бролуцизумаба.

|                                | До лечения                 | Через мес. после 1 ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год лечения | p-value   |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|---|
|                                | Me [25-й; 75-й процентиля] |                        |                        |                   |   |
| <b>Область ДЗН</b>             | 36,2 [34,1-37,7]           | 35,8 [34,1-37,7]       | 35,2 [34,1-37,7]       | 34,7 [31,3-37,9]  | <0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p2-p4=0,02*<br>p3-p4=0,04*   |
| <b>Перипапиллярная область</b> | 39,5 [38,9-40,6]           | 39,8 [39-41,1]         | 39,6 [38,8-40,6]       | 36,2 [34,1-37,7]  | <0,001*<br>p1-p4=0,04*<br>p2-p4=0,01*<br>p3-p4=0,001*   |
| <b>Область внутри ДЗН</b>      | 32,5 [28,5-37,7]           | 33,6 [26,6-37,7]       | 33,6 [26,1-37,7]       | 29,5 [24,5-37]    | <0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p2-p4=0,001*<br>p3-p4=0,001* |
| <b>Носовой сектор</b>          | 38 [36,4-41,3]             | 38 [36,4-40]           | 38 [36,4-40,1]         | 37,6 [34,8-39,8]  | =0,001*<br>p1-p4=0,006*<br>p2-p4=0,01*<br>p3-p4=0,01*   |
| Нижненокосовой сектор          | 39,4 [37,3-41,5]           | 38,9 [37-41,2]         | 38,9 [36,8-41,5]       | 38,9 [36-41,9]    | p=0,5   |
| <b>Нижневисочный сектор</b>    | 42,2 [38,9-43,6]           | 42,2 [39-43,3]         | 42,2 [39,1-43]         | 40,2 [38,5-42]    | =0,01*<br>p1-p4=0,01*<br>p2-p4=0,03*<br>p3-p4=0,02*     |
| Верхневисочный сектор          | 43,3 [41,8-44,1]           | 43,2 [41,7-44,1]       | 41,9 [40,2-43,5]       | 41,9 [40,2-43,5]  | p=0,4   |
| Верхненокосовой сектор         | 39 [36-40,8]               | 40,4 [36,7-41,1]       | 40,2 [36,7-40,9]       | 39 [36,3-40,9]    | p=0,5   |
| <b>Височный сектор</b>         | 38,5 [37,2-39,8]           | 38 [37,2-39,7]         | 38 [37,2-39,7]         | 37,6 [35,6-38,8]  | <0,001*<br>p1-p4<0,001*<br>p2-p4=0,02*<br>p3-p4=0,04*   |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 26. Скелетонизированная плотность РПК у пациентов на фоне ИВВ бролуцизумаба.

|                                | До лечения                 | Через мес. после 1 ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год лечения | p-value   |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|---|
|                                | Me [25-й; 75-й процентиля] |                        |                        |                   |   |
| <b>Область ДЗН</b>             | 18,7 [17,7-19,4]           | 18,4 [17,5-19,5]       | 18,4 [17,2-19,5]       | 18,4 [16,6-18,7]  | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| <b>Перипапиллярная область</b> | 21,5 [20,2-21,8]           | 21,2 [20,2-21,6]       | 21 [20,2-21,7]         | 20,8 [19,5-21,4]  | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,002*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,001* |
| <b>Область внутри ДЗН</b>      | 16 [14,2-18,1]             | 16 [13,6-18,5]         | 16 [13,3-18,5]         | 15,1 [12,7-18]    | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
| <b>Носовой сектор</b>          | 21,8 [20,1-22,1]           | 21,3 [20,7-22]         | 21 [19,7-22]           | 20,7 [19-21,7]    | =0,01*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,03*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*     |
| Нижненокосовой сектор          | 18,5 [17,7-20,8]           | 18,5 [18,1-19,9]       | 18,5 [18-20,5]         | 18,5 [16,6-20,5]  | p=0,1   |
| <b>Нижневисочный сектор</b>    | 21,1 [19,1-23,1]           | 21,7 [20 - 22,7]       | 21,7 [19,5-22,8]       | 20,5 [18,2-21,7]  | =0,02*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,03*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,03*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*     |
| Верхневисочный сектор          | 20,9 [19,5-22]             | 20,9 [19,9 - 22]       | 21 [19,6-22,7]         | 20,4 [19,3-22,1]  | p=0,4   |
| Верхненокосовой сектор         | 20,2 [19,5-20,8]           | 20,2 [19,5-21]         | 20,2 [18,9-21]         | 19,7 [18,9-21,3]  | p=0,4   |
| <b>Височный сектор</b>         | 23,9 [22,9-25,9]           | 24 [22,9-25,6]         | 23,8 [22,9-25,5]       | 22,9 [22,2-24,6]  | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,002*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,003* |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При анализе морфометрических изменений ДЗН как в горизонтальном, так и в вертикальном срезе на фоне трех загрузочных ИВВ бролуцизумаба не было выявлено статистически значимых изменений (табл. 27, табл.28). Однако через год на фоне проведения ИВВ в горизонтальном срезе было определено увеличение ширины экскавации, по сравнению с данными до лечения, медиана данного показателя увеличилась на 10 мкм [95%ДИ, 9,7-17,7] ( $p < 0,001$ ). Глубина экскавации также претерпела статистически достоверные изменения, однако в меньшей степени, медиана увеличилась на 6 мкм [95%ДИ, 6,1- 10,9] ( $p < 0,001$ ). Другие исследуемые показатели остались практически неизменными. При анализе перпендикулярного среза подтвердились полученные данные касательно расширения экскавации ДЗН, медиана увеличилась на 10 мкм [95% ДИ 9,6 -15,6 ] ( $p < 0,001$ ), медиана глубины экскавации увеличилась на 7 мкм [95%ДИ 5,5 – 8,8] ( $p < 0,001$ ). Ширина отверстия мембраны Бруха и расстояние до передней поверхности РП достоверно не изменились. Отличия в изменении показателей между двумя срезами сканирования могут быть обусловлены индивидуальной конфигурацией ДЗН.

Проведен корреляционный анализ изменений профиля ДЗН через год после начала лечения. Между повышением уровня ВГД и степенью расширения, а также увеличением глубины экскавации ДЗН в горизонтальном срезе выявлена прямая корреляционная связь ( $r=0,61$ , при  $p=0,001$ ), ( $r=0,38$ , при  $p=0,005$ ) соответственно. Такая же связь выявлена и при анализе вертикального среза ( $r=0,41$ , при  $p=0,034$ ), ( $r=0,46$ , при  $p=0,014$ ) соответственно. Количество инъекций бролуцизумаба не влияло на морфометрические изменения ДЗН.

В контрольной группе и в группе пациентов, получавших ИВВ бролуцизумаба через год от начала лечения отмечалось увеличение ширины и глубины экскавации ДЗН как в горизонтальном, так и в вертикальном срезе. Разница изменения ширины и глубины экскавации ДЗН между группами была статистически не значимой ( $p=0,36$  и  $p=0,31$

соответственно), как в горизонтальном срезе, так и в вертикальном срезе ДЗН ( $p=0,39$  и  $p=0,54$  соответственно).

Таблица 27. Изменения параметров ДЗН горизонтального среза на фоне ИВВ бролуцизумаба.

| Параметры ДЗН                      | Статист. показатели            | До ИВВ    | Через мес. после 1 ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год | p-value   |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------|------------------------|------------------------|-----------|---|
| Ширина отверстия мембраны Бруха    | Me                             | 1563,5    | 1564                   | 1564                   | 1565,5    | p=0,13  |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 1497-1749 | 1497-1749              | 1497-1749              | 1500-1749 |   |
| Ширина экскавации                  | Me                             | 723       | 723,5                  | 723,5                  | 730,5     | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 547-938   | 548-938                | 550-938                | 571-948   |   |
| Глубина экскавации                 | Me                             | 235,5     | 235,5                  | 234,5                  | 244       | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 187-293   | 187-293                | 187-293                | 203-302   |   |
| Расстояние до решетчатой пластинки | Me                             | 367,5     | 369                    | 369                    | 370,5     | p=0,85  |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 312-434   | 312-434                | 313-434                | 314-434   |   |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Таблица 28. Изменения параметров ДЗН вертикального среза на фоне ИВВ бролуцизумаба.

| Параметры ДЗН                   | Статист. показатели            | До ИВВ        | Через мес. после 1 ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год | p-value   |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------|------------------------|------------------------|-----------|---|
| Ширина отверстия мембраны Бруха | Me                             | 1603          | 1603                   | 1603                   | 1603      | p=0,1   |
|                                 | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 1474,5-1732,5 | 1474,5-1732,5          | 1475-1732,5            | 1475-1733 |   |
| Ширина экскавации               | Me                             | 662           | 663                    | 663                    | 669       | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                 | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 490-896       | 490,5-896              | 491-896,5              | 504-918   |   |
| Глубина экскавации              | Me                             | 208           | 208                    | 208                    | 215       | <0,001*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> <0,001*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> <0,001* |
|                                 | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 159-269       | 159-269                | 159-269                | 164-276   |   |

|                                    |                                |         |         |         |           |       |
|------------------------------------|--------------------------------|---------|---------|---------|-----------|-------|
| Расстояние до решетчатой пластинки | Me                             | 387     | 387     | 387     | 388       | p=0,1 |
|                                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | 312-445 | 312-445 | 312-445 | 311,5-445 |       |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При анализе толщины перипапиллярного СНВС было обнаружено уменьшение толщины СНВС через год от начала лечения ИВВ бролуцизумаба (p <0,001) (табл. 29). Снижение толщины общего показателя СНВС в среднем составило  $1,2 \pm 1,02$  мкм [ 95% ДИ 0,75-1,67, p =0,005], снижение толщины в височном секторе составило в среднем на  $1,7 \pm 1,9$  мкм [95% ДИ 0,84 – 2,58, p=0,003] и ниже-височном секторе на  $2,33 \pm 3,5$  мкм [95% ДИ 0,76 – 3,9, p=0,03]. При корреляционном анализе не была найдена зависимость снижения толщины СНВС от количества инъекций и от повышения ВГД через 1 мин после ИВВ. При анализе изменения ЦТС и СНВС была определена прямая связь между уменьшением толщины сетчатки макулярной области в носовом секторе на фоне резорбции экссудативного процесса (снижение толщины сетчатки в среднем на  $98,9 \pm 82,7$  мкм) и снижением толщины СНВС в височном секторе (r=0,49, при p=0,024) и ниже-височном секторе (r=0,6, при p=0,004).

При сравнении изменений толщины СНВС до лечения и через год после ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба изменения общего показателя СНВС не были статистически различимы в двух группах (p=0,42). В височном секторе разница толщины между двумя группами была статистически выше в группе контроля на  $2,2 \pm 0,6$  мкм [ 95% ДИ 0,96- 3,37; p=0,001], в ниже-височном секторе разница толщины СНВС была статистически не значимой (p=0,06).

Таблица 29. Изменения толщины СНВС на фоне ИВВ бролуцизумаба.

МКМ

| Показатель, мкм | До ИВВ        | Через мес. после 1 ИВВ | Через мес. после 3 ИВВ | Через год     | p-value |
|-----------------|---------------|------------------------|------------------------|---------------|---------|
|                 | M±SD [95% ДИ] | M±SD [95% ДИ]          | M±SD [95% ДИ]          | M±SD [95% ДИ] |         |

|                                   |                              |                              |                              |                              |   |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| <b>Общая толщина, мкм</b>         | 106,8±7,4<br>[103,5-110,3]   | 106,4 ±7,4<br>[102,7-109,6]  | 106,2 ±7,1<br>[103-109,4]    | 105,9 ±7,4<br>[102,5-109,2]  | =0,01*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,005*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,04*  |
| Верхне-носовой сектор, мкм        | 108,7±17<br>[100-116,4]      | 107,8±16,4<br>[110,3-115,2]  | 107,6±16,8<br>[100-115,3]    | 107,6±16,8<br>[100-115,3]    | p=0,4   |
| Верхне-височный сектор, мкм       | 132,5 ±18,1<br>[127,2-143,7] | 134 ±16<br>[126,7-141,3]     | 134,3 ±16,7<br>[126,7-141,9] | 134,4 ±17,3<br>[126,7-142,3] | p=0,5   |
| <b>Височный сектор, мкм</b>       | 77,2 ± 13<br>[71,3-83,1]     | 77,1 ± 13<br>[71,1-83,2]     | 77± 13<br>[71-82,9]          | 75,5± 13<br>[69,5-81,6]      | =0,007*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,003*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,02*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,04* |
| <b>Нижне-височный сектор, мкм</b> | 138,9 ±12,4<br>[133,3-144,5] | 138,3 ±13,4<br>[132,2-144,4] | 138 ±12,6<br>[132,3-143,7]   | 137,4 ±12,6<br>[131,6-143,1] | =0,02*<br>p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub> =0,03*<br>p <sub>2</sub> -p <sub>4</sub> =0,02*<br>p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub> =0,02*   |
| Нижне-носовой сектор, мкм         | 107,9 ±19,8<br>[98,9-117]    | 107,6 ±20,4<br>[98,3-116,7]  | 107,8 ±19,8<br>[98,8-116,8]  | 107,6 ±19,9<br>[98,6-116,7]  | p=0,5   |
| Носовой сектор, мкм               | 73,1 ± 10,8<br>[68,2-78,1]   | 73,7 ± 10,8<br>[68,7-78,6]   | 72,6 ± 11,2<br>[67,5-77,7]   | 72,5 ± 11,3<br>[67,4-77,7]   | p=0,4   |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

У пациентов на фоне многократных ИВВ брелуцизумаба плотность кровотока и скелетонизированная сосудистая плотность в макулярной зоне оставались постоянными в обоих сплетениях (табл.30).

Таблица 30. Изменение перфузии макулярной зоны на фоне многократных ИВВ брелуцизумаба

|   | До ИВВ                            | Через 1 мес. после 1 ИВВ          | Через 1 мес. после 3 ИВВ          | Через год                         | p-value |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|
|   | Me Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> |         |
| Средняя плотность кровотока поверхностное сплетение           | 35,2<br>[33,5-37]                 | 35,2<br>[33,5-36,9]               | 35,2<br>[33,5-36,9]               | 35,8<br>[33,2-36,9]               | p=0,12  |
| Средняя скелетонизированная плотность поверхностное сплетение | 20,9<br>[20,4-22,4]               | 20,9<br>[19,7-22,4]               | 20,9<br>[20,2-22,3]               | 20,7<br>[20,2-22,4]               | p=0,22  |
| Средняя плотность кровотока глубокое сплетение                | 37,7<br>[36,6-39,7]               | 37,8<br>[37-40]                   | 37,7<br>[36,6-39,7]               | 37,75<br>[36,7-40,2]              | p=0,1   |

|   |                     |                     |                     |                   |       |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------|
| Средняя скелетонизированная плотность глубокого сплетение | 23,3<br>[22,7-23,7] | 23,3<br>[22,7-23,8] | 23,3<br>[22,7-23,7] | 23,5<br>[22,7-24] | p=0,1 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------|

За период исследования у одного пациента был зарегистрирован ретиноваскулит с окклюзией верхне-височной и верхне-носовой ветвей центральной артерии сетчатки, обнаруженный через 16 недель после начала лечения. Внутриглазное воспаление (ВГВ) было купировано интравитреальным введением депо дексаметазона «Озурдекс», и не сопровождалось утратой зрения. МКОЗ до начала лечения – 0,5, через 16 недель – 0,5, через 32 недели – 0,5. Пациент был исключен из исследования.

За счет более длительного действия препарата бролуцизумаб за год наблюдения пациенты в среднем получили – 7 ИВВ бролуцизумаба (от 6 до 8 ИВВ анти-VEGF препарата), данное количество инъекций было статистически ниже, чем у пациентов в контрольной группе, где среднее количество составило 9 ИВВ афлиберцепта (от 7 до 12 ИВВ анти-VEGF препарата) (p=0,01).

В нашем исследовании впервые было показано изменение ВГД после многократных ИВВ бролуцизумаба в сравнении с афлиберцептом. У пациентов в группе с бролуцизумабом по сравнению с контрольной группой ВГД через 1 мин после ИВВ было статистически выше во время всех инъекций в среднем на 15% (p<0,05). Данные отличия возможно связаны с некоторыми особенностями размеров молекул и концентрацией самого препарата, учитывая молекулярную массу бролуцизумаба - около 26 кДа, данная молекула является наименьшей из известных анти-VEGF молекул используемых в ретинологии, не содержащая Fc фрагмент.

Динамика изменения ВГД во время всех инъекций была одинаковой: ВГД повышалось сразу после ИВВ анти-VEGF препарата (p<0,001), снижалось ниже 21 мм рт.ст. к 30 мин и 60 мин после ИВВ, через 180 мин показатель ВГД приближался к исходному (p=0,8).

Большее количество инъекций бролуцизумаба не привело к более высокому изменению офтальмотонуса через 1 мин после инъекции (p=0,51), в

отличие от пациентов, получавших афлиберцепт ( $R^2=0,51$ ,  $p=0,004$ ). Повторяющиеся резкие колебания ВГД в группе афлиберцепта могли привести к повреждению трабекулярной сети и замедлению скорости оттока внутриглазной жидкости.

В данной работе оценивались изменения параметров передней камеры с использованием AS-ОКТ у пациентов, кому проводились ИВВ бролуцизумаба, а также проводилось сравнение с ИВВ афлиберцепта. У пациентов группы афлиберцепт и бролуцизумаб был отмечен сдвиг иридохрусталиковой диафрагмы по данным AS-ОКТ до лечения и через 4 месяца от начала лечения, а также через год от начала лечения. При сравнении в группе афлиберцепта определялось большее уменьшение размеров ГПК по сравнению с группой бролуцизумаба после 3 ИВВ (на  $0,03\pm 0,02$  мм и на  $0,01\pm 0,01$  мм,  $p<0,001$ , соответственно) и через год лечения (на  $0,047\pm 0,03$  мм и на  $0,02\pm 0,02$  мм,  $p<0,001$ , соответственно). Среднее уменьшение УПК через год лечения с носовой и височной стороны в обеих группах статистически не отличалось ( $p=0,55$  и  $p=0,61$ , соответственно). В отличие от группы афлиберцепта количество ИВВ не влияло на уменьшение ГПК сужение УПК как с носовой, так и височной стороны в группе бролуцизумаба ( $p=0,67$ ), что может быть связано с большим количеством ИВВ афлиберцепта, по сравнению с группой бролуцизумаба. Поскольку молекула афлиберцепта (115 кДа) примерно в 4 раза больше, чем молекула бролуцизумаба (26 кДа), считается, что высокомолекулярные белки могут накапливаться в трабекулярной сети и препятствовать оттоку водянистой влаги. Еще одним из возможных объяснений наших результатов связано с различием в структуре двух анти-VEGF молекул: молекула афлиберцепта состоит из внеклеточных доменов VEGF 1 (VEGFR-1) и VEGF 2 (VEGFR-2), соединенных Fc-фрагментом, которого нет в молекуле бролуцизумаба, являющегося фрагментом одноцепочечного антитела. За счет Fc-фрагмента афлиберцепт может воздействовать на Fc рецепторы, присутствующий на клетках трабекулярной сети, оказывая антиметаболический эффект и

провоцируя субклиническое явления локального трабекулита. Бролуцизумаб не может прикрепляться к Fc рецептору и потенциально объясняет, почему он не влияет на клетки трабекулярной сети.

По данным ОКТ ангиографии ДЗН статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и скелетонизированной плотности произошло во всем диске зрительного нерва ( $p < 0,001$ ) через год от начала лечения бролуцизумабом. При анализе данных до лечения и через год ИВВ бролуцизумаба было определено статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и скелетонизированной плотности в области внутри ДЗН ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно), в перипапиллярной области ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно), в носовом секторе ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$  соответственно), височном секторе ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и нижневисочном секторе ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,02$  соответственно). При корреляционном анализе через год от начала лечения было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ассоциировалось с большим снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности радиальных перипапиллярных капилляров внутри ДЗН ( $p = 0,005$ ,  $r_s = 0,5$ ,  $p = 0,004$ ,  $r_s = 0,6$  соответственно).

При анализе морфометрических изменений ДЗН как в горизонтальном, так и в вертикальном срезе через год на фоне ИВВ бролуцизумаба было определено увеличение ширины и глубины экскавации ( $p < 0,05$ ). Ширина отверстия мембраны Бруха и расстояние до передней поверхности РП достоверно не изменялись. Между повышением уровня ВГД и степенью расширения, а также увеличением глубины экскавации ДЗН в горизонтальном срезе выявлена прямая корреляционная связь ( $r = 0,61$ , при  $p = 0,001$ ), ( $r = 0,38$ , при  $p = 0,005$ ) соответственно. Такая же связь выявлена и при анализе вертикального среза ( $r = 0,41$ , при  $p = 0,034$ ), ( $r = 0,46$ , при  $p = 0,014$ ) соответственно.

Снижение толщины общего показателя СНВС после многократных ИВВ бролуцизумаба в среднем составило  $1,2 \pm 1,02$  мкм, снижение толщины

в височном составило в среднем на  $1,7 \pm 1,9$  мкм и ниже-височном секторе на  $2,33 \pm 3,5$  мкм. При анализе изменения ЦТС и СНВС была определена прямая связь между уменьшением толщины сетчатки макулярной области в носовом секторе на фоне резорбции экссудативного процесса и снижением толщины СНВС височном секторе ( $r=0,49$ , при  $p=0,024$ ) и ниже-височном секторе ( $r=0,6$ , при  $p=0,004$ ).

### **3.4 Анализ профилактического применения местных гипотензивных препаратов у пациентов на фоне антиангиогенной терапии**

Динамика изменение ВГД в контрольной группе и группах с профилактическими инстилляциями происходила с одинаковой закономерностью: ВГД повышалось сразу после ИВВ афлиберцепта, через 30 мин ВГД снижалось, однако было статистически выше по сравнению с начальным уровнем ВГД, возвращалось к исходному уровню ВГД в течение следующих 180 мин (табл. 31).

До начала лечения ВГД было статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой в группе Бримонидин – Тимолол ( $p=0,001$ ). Применение местных гипотензивных препаратов с профилактической целью ассоциировалось со значимым снижением ВГД сразу после ИВВ по сравнению с 1 группой ( $p<0,001$ ) во время всех инъекций. Максимальное снижение ВГД наблюдалось при использовании фиксированной комбинации бримонидин-тимолол по сравнению с группой контроля на  $11,5 \pm 5,4$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) во время первой инъекции, на  $12,3 \pm 5,4$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) во время второго ИВВ, на  $13,1 \pm 5,3$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) во время третьей инъекции и на  $18,9 \pm 5,1$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) через год от начала лечения. Фиксированная комбинация бринзоламид-тимолол приводила по сравнению с группой контроля к снижению ВГД на  $6,6 \pm 5,1$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) во время первого ИВВ, на  $7,23 \pm 5,2$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) во время второго ИВВ, на  $7,79 \pm 5,3$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) во время третьей инъекции и на  $13,7 \pm 5$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) через год от начала лечения. Бринзоламид 1% приводил к наименьшему снижению

ВГД по сравнению с 1-ой группой на  $3,84 \pm 5,1$  мм рт.ст. по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) во время первой инъекции, на  $5,26 \pm 5,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) во время второго ИВВ, на  $5,49 \pm 5,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) во время третьего введения и на  $10,9 \pm 5,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) через год от начала лечения (табл. 32). При межгрупповом анализе ВГД сразу после ИВВ было статистически ниже в группе бримонидин-тимолол по сравнению с группой четыре и пять во время всех измерений ( $p < 0,001$ ). Через 30 мин после инъекции в группах с инстилляциями гипотензивных препаратов ВГД было статистически ниже по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). В отличие от группы контроля, в которой через год от начала лечения ВГД через 1 мин после ИВВ было выше по сравнению с измерениями ВГД во время первой, второй и третьей загрузочной инъекции ( $p < 0,001$ ), в группах, где применялась местная гипотензивная терапия с профилактической целью данная динамика не наблюдалась ( $p = 0,9$  - группа 4,  $p = 0,91$  - группа 5,  $p = 0,78$  - группа 6). Также в группах четыре, пять, шесть через год от начала лечения у пациентов, получивших большее количество инъекций, не наблюдалось более высокое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ( $p = 0,81$ ,  $p = 0,73$ ,  $p = 0,82$  соответственно), в отличие от пациентов контрольной группы.

Таблица 31. Динамика изменения уровня ВГД (в мм рт.ст.) по данным точечной контактной тонометрии.

|                             |    | ВГД, мм рт.ст.           |  |                          |  |                          |  |                          |  |
|-----------------------------|----|--------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|--|
|                             |    | 1 ИВВ                    |  | 2 ИВВ                    |  | 3 ИВВ                    |  | Через год наблюдения     |  |
|                             |    | М±σ<br>95% ДИ            | р  | М±σ<br>95% ДИ            | р  | М±σ<br>95% ДИ            | р  | М±σ<br>95% ДИ            | р  |
| группа<br>контроля          | To | 14,6±1,8<br>[13,9-15,3]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*              | 14,6±1,9<br>[13,8-15,3]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  | 14,6±1,8<br>[13,9-15,3]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  | 15,2±1,6<br>[14,5-15,8]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  |
|                             | T1 | 35,9±4,7<br>[34,1-37,6]  | р <sub>1-3</sub> <0,001*                         | 36,2 ±4,8<br>[33,4-37,9] | р <sub>1-3</sub> <0,001*<br>р <sub>1-4</sub> =0,003* | 37,2 ±5,7<br>[34,9-39,2] | р <sub>1-3</sub> <0,001*<br>р <sub>1-4</sub> =0,001* | 42,4±4,2<br>[40,9-44]    | р <sub>1-3</sub> <0,001*<br>р <sub>1-4</sub> =0,22   |
|                             | T2 | 17,9±1,9<br>[17,2-18,6]  | р <sub>1-4</sub> =0,08<br>р <sub>1-5</sub> =0,91 | 18,2±1,6<br>[17,6-18,8]  | р <sub>1-5</sub> =0,91                               | 18,1±1,8<br>[17,4-18,7]  | р <sub>1-5</sub> =0,99                               | 19,1±1,2<br>[18,6-19,5]  | р <sub>1-5</sub> =0,47                               |
|                             | T3 | 15,9±1,8<br>[15,3-16,6]  |  | 16,4 ±1,6<br>[14,8-16]   |  | 15,2 ±2<br>[14,4-15,9]   |  | 15,7 ±1,9<br>[14,9-16,3] |  |
|                             | T4 | 15±1,7<br>[14,4-15,6]    |  | 14,8±1,6<br>[14,2-15,4]  |  | 14,7±1,8<br>[14-15,3]    |  | 15±1,7<br>[14,3-15,6]    |  |
| Группа<br>Бринзоламид<br>1% | To | 14,4±1,6<br>[13,8-15]    | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*              | 14,5±1,5<br>[13,9-15]    | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  | 14,8±1,4<br>[14,3-15,4]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  | 14,9±1,5<br>[14,4-15,8]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  |
|                             | T1 | 31,7±2,6<br>[30,7-32,6]  | р <sub>1-3</sub> <0,001*                         | 30,9±3,5<br>[29,6-32,2]  | р <sub>1-3</sub> <0,001*<br>р <sub>1-4</sub> <0,001* | 31,2±3,4<br>[30-32,4]    | р <sub>1-3</sub> <0,001*<br>р <sub>1-4</sub> =0,01*  | 31,5±3,5<br>[30,2-32,8]  | р <sub>1-3</sub> <0,001*<br>р <sub>1-4</sub> =0,001* |
|                             | T2 | 15,7 ±1,7<br>[15,0-16,4] | р <sub>1-5</sub> =0,2                            | 16,1 ±1,7<br>[15,5-16,7] | р <sub>1-5</sub> =0,8*                               | 16,2 ±1,5<br>[15,7-16,8] | р <sub>1-5</sub> =0,98                               | 16,8 ±1,4<br>[16,2-17,3] | р <sub>1-5</sub> =0,9                                |
|                             | T3 | 15,4±1,5<br>[14,8-15,9]  |  | 15,2±1,6<br>[14,7-15,9]  |  | 15,4±1,4<br>[14,8-15,9]  |  | 15,6 ±1,4<br>[15 -16,12] |  |
|                             | T4 | 14,6±1,7<br>[14-15,3]    |  | 14,5 ±1,8<br>[13,9-15]   |  | 14,9 ±1,4<br>[14,3-15,4] |  | 14,9 ±1,4<br>[14,4-15,4] |  |
|                             | To | 14,1±1,7<br>[13,4-14,7]  | <0,001*  | 14,1±1,6<br>[13,5-14,7]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  | 14,5±1,5<br>[13,9-15]    | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  | 14,4±1,5<br>[13,8-14,9]  | <0,001*<br>р <sub>1-2</sub> <0,001*                  |

|                                    |                |                         |  |                          |   |                          |   |                           |  |
|------------------------------------|----------------|-------------------------|--|--------------------------|---|--------------------------|---|---------------------------|--|
| Группа<br>Бринзоламид<br>- Тимолол | T1             | 28,9±1,9<br>[28,2-29,6] | p <sub>1-2</sub> <0,001*                       | 28,9±1,9<br>[28,2-29,6]  | p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,02* | 28,9±2<br>[28,2-29,6]    | p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,5   | 28,7±1,8<br>[28 -29,4 ]   | p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,7    |
|                                    | T2             | 14,8±1,7<br>[14,1-15,4] | p <sub>1-3</sub> <0,001*                       | 16,3±1,7<br>[15,7-17]    | p <sub>1-5</sub> =0,5                               | 16,2±1,4<br>[15,7-16,8]  | p <sub>1-5</sub> =0,8                               | 16,1±1,6<br>[15,5-16,7]   | p <sub>1-5</sub> =0,8                                |
|                                    | T3             | 14,3±1,7<br>[13,7-14,9] | p <sub>1-4</sub> =0,1<br>p <sub>1-5</sub> =0,2 | 15±1,5<br>[14,4-15,5]    |   | 14,9±1,2<br>[14,4-15,3]  |   | 14,7±1,5<br>[14,1-15,3]   |  |
|                                    | T4             | 14,2±1,7<br>[13,6-14,8] |  | 14,3±1,5<br>[13,8-14,8]  |   | 14,4±1,3<br>[13,9-14,9]  |   | 14,2±1,5<br>[13,6-14,7]   |  |
| Группа<br>Бримонидин -<br>Тимолол  | T <sub>0</sub> | 13,1±1,7<br>[12,5-13,8] | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*            | 13,3±1,4<br>[12,8-13,9]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*                 | 13,3±1,4<br>[12,8-13,8]  | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*                 | 13,1±1,1<br>[12,7-13,6]   | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001*                  |
|                                    | T1             | 24±3,3<br>[22,8-25,2]   | p <sub>1-3</sub> <0,001*                       | 23,8±3,2<br>[22,6-25]    | p <sub>1-3</sub> =0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,8   | 23,6±3,1<br>[22,4-24,8]  | p <sub>1-3</sub> =0,001*<br>p <sub>1-4</sub> =0,01* | 23,5±3<br>[22,3-24,6]     | p <sub>1-3</sub> <0,001*<br>p <sub>1-4</sub> <0,001* |
|                                    | T2             | 14 ±1,7<br>[13,3-14,6]  | p <sub>1-4</sub> =0,4<br>p <sub>1-5</sub> =0,9 | 14,8 ±1,5<br>[14,2-15,3] | p <sub>1-5</sub> =0,9                               | 15,4 ±1,1<br>[15 -15,8]  | p <sub>1-5</sub> =0,6                               | 15,6 ±0,9<br>[15,2 -15,9] | p <sub>1-5</sub> =0,2                                |
|                                    | T3             | 13,2±1,7<br>[12,6-13,9] |  | 13,6±1,2<br>[13,1-14]    |   | 13,7 ±1,2<br>[13,2-14,1] |   | 14 ±0,9<br>[13,7-14,3]    |  |
|                                    | T4             | 13,1±1,7<br>[12,5-13,8] |  | 13,2±1,4<br>[12,7-13,7]  |   | 13,1 ±1,2<br>[12,7-13,6] |   | 13 ±1,1<br>[12,5-13,4]    |  |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). T<sub>0</sub> - ВГД до инъекции (мм рт.ст.), T<sub>1</sub> – ВГД через 1 мин после инъекции (мм рт.ст.), T<sub>30</sub> – ВГД через 30 мин после ИВВ (мм рт.ст.), T<sub>60</sub> – ВГД через 60 мин после инъекции (мм рт.ст.)

Таблица 32. Различия ВГД (мм рт.ст.) после профилактических инстилляций по сравнению с контрольной группой в определенные моменты времени.

|                                    |    | ВГД, мм рт.ст.                    |                                   |                                  |                                    |
|------------------------------------|----|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
|                                    |    | 1 ИВВ                             | 2 ИВВ                             | 3 ИВВ                            | Через год наблюдения               |
|                                    |    | М<br>95%ДИ<br>р                   | М<br>95% ДИ<br>р                  | М<br>95% ДИ<br>р                 | М<br>95% ДИ<br>р                   |
| Группа<br>Бринзоламид<br>1%        | To | 0,54<br>[-0,61- 1,7]<br>p=0,61    | 0,37<br>[-0,73 - 1,47]<br>p=0,82  | 0,1<br>[-0,97 - 1,12]<br>p=0,97  | 0,39<br>[-0,58 - 1,36]<br>p=0,72   |
|                                    | T1 | 3,84<br>[1,58-6,1]<br>p<0,001*    | 5,26<br>[2,86 – 7,66]<br>p<0,001* | 5,49<br>[3,1 – 7,88]<br>p<0,001* | 10,97<br>[8,8 – 13,15]<br>p<0,001* |
|                                    | T2 | 2,24<br>[1,03-3,44]<br>p<0,001*   | 2,34<br>[1,23-3,45]<br>p<0,001*   | 2,22<br>[1,23-3,21]<br>p<0,001*  | 2,3<br>[1,41-3,2]<br>p<0,001*      |
|                                    | T3 | 0,57<br>[-0,56 – 1,7]<br>p=0,55   | 0,27<br>[-0,74 – 1,27]<br>p=0,9   | 0,1<br>[-0,89 – 1,1]<br>p=0,9    | 0,27<br>[-0,7 – 1,24]<br>p=0,9     |
|                                    | T4 | -0,27<br>[-1,37 – 0,83]<br>p=0,92 | 0,01<br>[-1 – 1,05]<br>p=0,95     | 0,1<br>[-0,88 – 1,1]<br>p=0,9    | 0,25<br>[-0,72 – 1,22]<br>p=0,9    |
| Группа<br>Бринзоламид<br>- Тимолол | To | 0,84<br>[-0,31 - 2]<br>p=0,23     | 0,81<br>[-0,29 - 1,9]<br>p=0,23   | 0,45<br>[-0,6 - 1,5]<br>p=0,68   | 0,92<br>[-0,06 – 1,89]<br>p=0,1    |
|                                    | T1 | 6,6                               | 7,23                              | 7,79                             | 13,7                               |

|                                   |    |                                   |                                   |                                   |                                   |
|-----------------------------------|----|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                   |    | [4,34-8,85]<br>p<0,001*           | [4,83 -9,63]<br>p<0,001*          | [5,4 – 10,2]<br>p<0,001*          | [11,5 – 15,9]<br>p<0,001*         |
|                                   | T2 | 3,17<br>[1,97- 4,38]<br>p<0,001*  | 2,11<br>[1 – 3,22]<br>p<0,001*    | 2,23<br>[1,24 – 3,22]<br>p<0,001* | 2,98<br>[2,1 – 3,9]<br>p<0,001*   |
|                                   | T3 | 1,64<br>[0,51- 2,76]<br>p=0,001*  | 0,53<br>[-0,48 – 1,54]<br>p=0,52  | 0,59<br>[-0,4 – 1,6]<br>p=0,4     | 1,1<br>[0,12 – 2,1]<br>p=0,02*    |
|                                   | T4 | 0,84<br>[-0,26 – 1,93]<br>p=0,2   | 0,45<br>[-0,6 – 1,5]<br>p=0,68    | 0,58<br>[-0,39 – 1,6]<br>p=0,41   | 1<br>[0,03 – 1,97]<br>p=0,04*     |
| Группа<br>Бримонидин -<br>Тимолол | To | 1,79<br>[0,62-2,94]<br>p=0,002    | 1,52<br>[0,42 - 2,61]<br>p=0,003* | 1,59<br>[0,54 - 2,63]<br>p=0,001* | 2,16<br>[1,2 – 3,14]<br>p=0,001*  |
|                                   | T1 | 11,5<br>[9,23-13,8]<br>p<0,001*   | 12,3<br>[9,92-14,7]<br>p<0,001*   | 13,1<br>[10,7- 15,5]<br>p<0,001*  | 18,9<br>[16,8- 21,2]<br>p<0,001*  |
|                                   | T2 | 3,93<br>[2,73-5,13]<br>p<0,001*   | 3,68<br>[2,57 – 4,8]<br>p<0,001*  | 3,1<br>[2,1 – 4,1]<br>p<0,001*    | 3,53<br>[2,7 – 4,42]<br>p<0,001*  |
|                                   | T3 | 2,68<br>[1,56 – 3,81]<br>p<0,001* | 1,97<br>[0,96 – 2,97]<br>p<0,001* | 1,78<br>[0,8 – 2,8]<br>p<0,001*   | 1,84<br>[0,88 – 2,81]<br>p<0,001* |
|                                   | T4 | 1,88<br>[0,79 – 2,98]<br>p<0,001* | 1,77<br>[0,73 – 2,81]<br>p<0,001* | 1,86<br>[0,89 – 2,83]<br>p<0,001* | 2,21<br>[1,24 – 3,18]<br>p<0,001* |

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В нашем исследовании впервые был проведен сравнительный анализ влияния местных гипотензивных препаратов на изменение ВГД у пациентов получающих многократные ИВВ афлиберцепта.

Назначение гипотензивных препаратов дважды: за день до ИВВ (в 8ч вечера) и с утра за 2 ч до ИВВ (в 8 ч утра) приводило к статистически значимому снижению пиков резкой офтальмогипертензии во всех группах пациентов по сравнению с группой без профилактических инстилляций. Инстилляции бринзоламида 1% приводили к снижению ВГД сразу после ИВВ по сравнению с группой контроля от 11,7% во время 1 ИВВ до 25,7% через год наблюдения, однако были статистически менее эффективным по сравнению с фиксированными комбинациями. Возможно механизм действия, который заключается в ингибировании карбоангидразы ресничного тела, приводящий к снижению секреции внутриглазной жидкости, был недостаточным для противодействия объемно-опосредованному механизму повышения ВГД при ИВВ. Из двух фиксированных комбинаций, по данным нашего исследования, комбинация бримонидин-тимолол приводила к наибольшему снижению ВГД ВГД сразу после инъекции по сравнению с группой контроля от 24,3% во время 1 ИВВ до 44,6% через год ИВВ афлиберцепта, в то время ВГД при использовании комбинация бринзоламид - тимолол было ниже по сравнению с группой контроля в диапазоне от 19,5 – 32,3%. Большой эффект в снижении ВГД сразу после ИВВ обусловлен, по-видимому, механизмом действия препарата бримонидин-тимолол: тимолол- неселективный бета-адреноблокатор, который снижает ВГД за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости, бримонидин является агонистом альфа-2-адренергических рецепторов, который снижает продукцию водянистой влаги цилиарным телом. Кроме того, бримонидин увеличивает отток внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути за счет увеличения высвобождения простагландинов из-за а-адренергической стимуляции.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интравитреальные инъекции ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) широко используются для лечения ряда заболеваний сетчатки, включая неоваскулярную форму возрастной макулярной дегенерации (нВМД), диабетический макулярный отек и окклюзию вен сетчатки [18, 42, 49]. Большое количество исследований показало, что процедура проведения интравитреальных инъекций, как правило, считается безопасной, и многие из потенциальных осложнений возникают крайне редко [88, 174]. При ИВВ сразу после инъекции anti-VEGF препарата происходит резкое и, как правило, транзиторное повышение офтальмотонуса, очевидно связанное с резким увеличением объема внутри глазного яблока за счет введения в полость стекловидного тела дополнительного объема жидкости, нормализующегося в течение 30-60 минут после инъекции [56, 147]. На сегодняшний день, по данным литературы, нет единого взгляда на степень повышения ВГД после ИВВ [203]. Вариабельность повышения ВГД после ИВВ объясняется многими факторами: анатомическими особенностями глаза и хирургическими особенностями процедуры [97]. Анатомические особенности включают: наличие нативного хрусталика или интраокулярной линзы, параметры передней камеры, жесткость склеральной оболочки, аксиальную длину глаза и легкость оттока внутриглазной жидкости [16, 104, 199]. По данным исследования Kerimoglu H. и соавт., после интравитреальной инъекции 0,1 мл триамцинолона ВГД снижается до безопасного уровня быстрее в глазах с артификацией (с большей глубиной и объемом передней камеры), чем в факичных глазах [145]. По данным литературы, было определено, что после экстракции катаракты снижалось ВГД, особенно у пациентов с узким углом или у пациентов с закрытоугольной глаукомой [5, 80, 101, 175, 186]. У пациентов с собственным хрусталиком введение дополнительного объема может приводить к сдвигу иридо-хрусталиковой диафрагмы кпереди, уменьшая объём передней камеры, и нарушая отток внутриглазной жидкости и способствовать большему повышению ВГД, в

отличие от пациентов с наличием интраокулярной линзы [145, 179, 198]. Однако на сегодняшний день не существует прогностических критериев возникновения офтальмогипертензии после многократных ИВВ у пациентов с наличием собственного хрусталика в зависимости от параметров передней камеры, а также не описана динамика изменений передней камеры при многократных инъекциях.

В процессе эволюции антиангиогенной терапии, помимо препаратов первой линии – бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт, появляются новые анти-VEGF молекулы. Бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, который связывает все изоформы VEGF-A [95, 111, 162, 182]. В настоящее время накоплено недостаточно сведений о влиянии многократных ИВВ бролуцизумаба в сравнении с афлиберцептом на параметры иридохрусталиковой диафрагмы у пациентов с собственным хрусталиком. Поскольку молекула афлиберцепта (115 кДа) примерно в 4 раза больше, чем молекула бролуцизумаб (26 кДа), считается, что высокомолекулярные белки могут накапливаться в трабекулярной сети и препятствовать оттоку водянистой жидкости. Также имеются различия в структуре двух анти-VEGF молекул: молекула афлиберцепта состоит из внеклеточных доменов VEGF 1 (VEGFR-1) и VEGF 2 (VEGFR-2), соединенных Fc-фрагментом, которого нет в молекуле бролуцизумаба, являющегося фрагментом одноцепочечного антитела. За счет Fc-фрагментом афлиберцепт может воздействовать на Fc рецепторы, присутствующий на клетках трабекулярной сети, оказывая антиметаболический эффект и провоцируя субклиническое явления локального трабекулита. Бролуцизумаб не может прикрепляться к Fc рецептору и потенциально объясняет, почему он не влияет на клетки трабекулярной сети [142, 170, 194].

По литературным данным рассматривается транзиторное повышение ВГД на изменение параметров диска зрительного нерва (ДЗН) на фоне одной инъекции. С появлением технологии EDI ОКТ появилась возможность лучшей

визуализации структур диска зрительного нерва, в особенности изменение преламинарной ткани и решетчатой пластинки (РП) [65]. В исследовании Jiang. и соавт. было показано, что при повышении ВГД более чем на 15 мм рт. ст. в глазах с подозрением на закрытие угла наблюдалось расширение и углубление экскавации ДЗН, уменьшение ширины нейроретинального пояса, однако положение передней поверхности РП оставалось постоянным [141]. Также в работе Страхова В.В. и соавт. было определено, что в условиях экстраокулярной компрессии при повышении ВГД более 36 мм рт. ст. наблюдались изменения практически всех параметров экскавации ДЗН, за исключением ширины отверстия мембраны Бруха и положения передней поверхности РП, при чем расширения экскавации превосходило её углубление. Авторами была предложена концепция «боковой компрессионной деформации» преламинарной части ДЗН под воздействием повышенного ВГД. При кратковременной компрессионной деформации мягкотканые структуры ДЗН восстанавливают свою пространственную структуру без нарушения функций после прекращения гипертензии [33, 66, 103].

Влияние острого повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов на развитие и прогрессирование глаукомы до конца не изучено, однако по данным Soheilian M. и соавт. кратковременное повышение ВГД может привести к истончению слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), особенно у пациентов с глаукомой [188, 196]. В исследовании Varash A. и соавт. было показано статистически значимое снижение плотности перфузии ДЗН и РПК [93]. В настоящее время не оценено влияние транзиторного повышения ВГД после многократных ИВВ анти-VEGF препаратов на состояние структур ДЗН.

Протокол ведения пациентов с нВМД подразумевает длительное лечение и многократные ИВВ анти-VEGF препарата, поэтому возможность предотвратить или уменьшить пик повышения ВГД, имеет высокую значимость в клинической практике. Профилактическое назначение местных и пероральных гипотензивных препаратов или парацентез передней камеры

были предложены для уменьшения офтальмогипертензии [114, 148]. Однако в настоящее время не существует конкретных руководств для профилактики резкого повышения ВГД сразу после инъекций анти-VEGF препарата.

Поэтому целью исследования явилось проанализировать морфометрические показатели структур переднего и заднего сегмента глаза и разработать меры профилактики офтальмогипертензии после многократных интравитреальных введений анти-VEGF препаратов.

Выявлено, что в независимости от типа препарата и статуса хрусталика (нативный хрусталик или артификация) отмечено резкое (в пределах 29,5 – 42,2 мм рт. ст.) повышение офтальмотонуса через 1 минуту после ИВВ анти-VEGF препаратов ( $p < 0,001$ ), снижение к 30-ой и 60-ой мин и приближение к исходному уровню через 180 мин, указанная динамика наблюдалась во время всего периода наблюдения. Определены различия при ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба, в группе с бролуцизумабом ВГД через 1 мин после ИВВ было статистически выше во время всех измерений по сравнению с группой афлиберцепта в среднем на  $5,85 \pm 8,79$  ( $p < 0,05$ ). Через год от начала лечения у пациентов с собственным хрусталиком, получивших большее количество инъекций афлиберцепта, наблюдалось более высокое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ( $R^2=0,68$ ,  $p < 0,001$ ).

Подъем ВГД через 1 минуту после ИВВ афлиберцепта при артификации был статистически значимо ниже, чем при наличии собственного хрусталика в среднем на  $6,24 \pm 5,78$  мм рт.ст. во время первой ИВВ и на  $12,25 \pm 5,54$  мм рт.ст. через год наблюдения ( $p < 0,001$ ). По данным AS-ОКТ при наличии ИОЛ не наблюдалось сдвига иридо-хрусталиковой диафрагмы на фоне многократных ИВВ афлиберцепта.

Выявлены на основе комплексной клинической оценки офтальмологического статуса пациента и морфометрического анализа иридохрусталиковой диафрагмы предикторы резкого повышения ВГД. Выявлена обратная зависимость повышения ВГД при ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба от величины ПЗО ( $R^2=0,72$ ,  $p < 0,001$  и  $R^2=0,72$ ,  $p < 0,001$ ,

соответственно), ГПК ( $R^2=0,54$ ,  $p < 0,001$  и  $R^2=0,52$ ,  $p < 0,001$ , соответственно), ширины УПК с носовой ( $R^2=0,52$ ,  $p < 0,001$  и  $R^2 = 0,46$ ,  $p < 0,001$ , соответственно) и височной стороны ( $R^2=0,51$ ,  $p < 0,001$  и  $R^2 = 0,51$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). При ИВВ афлиберцепта была определена прогностическая модель: при уменьшении размеров ПЗО на 1 мм следует ожидать увеличения ВГД на 2,3 мм рт. ст., уменьшение УПК с височной стороны на  $1^\circ$  ведет к увеличению ВГД на 0,28 мм рт.ст.

На фоне антиангиогенной терапии определены морфометрические изменения структур переднего и заднего отдела глаза:

а) Через 4 месяца от начала лечения и через год наблюдения по сравнению с данными до инъекций наблюдалось статически значимое уменьшение размеров ГПК у пациентов с собственным хрусталиком в группе афлиберцепта и в группе бролуцизумаба ( $p < 0,05$ ), а также уменьшение величины открытия угла с носовой и височной стороны в указанных группах ( $p < 0,05$ ). При сравнении в группе афлиберцепта определялось большее уменьшение размеров ГПК по сравнению с группой бролуцизумаба после 3 ИВВ (на  $0,03 \pm 0,02$  мм и на  $0,01 \pm 0,01$  мм,  $p < 0,001$ , соответственно) и через год лечения (на  $0,047 \pm 0,03$  мм и на  $0,02 \pm 0,02$  мм,  $p < 0,001$ , соответственно). В отличие от группы афлиберцепта, большее количество ИВВ не приводило к большему уменьшению ГПК и к большему сужению УПК как с носовой, так и височной стороны в группе бролуцизумаба ( $p=0,67$ ), что может быть связано с большим количеством ИВВ афлиберцепта по сравнению с группой бролуцизумаба. Учитывая, что высокомолекулярные белки (молекула афлиберцепта) могут накапливаться в трабекулярной сети и препятствовать оттоку водянистой жидкости, а также за счет Fc-фрагмента афлиберцепт может воздействовать на Fc рецепторы, присутствующий на клетках трабекулярной сети, провоцируя субклиническое явления локального трабекулита.

б) Определено, что в результате резкого повышения ВГД на фоне многократных ИВВ анти-VEGF препаратов по данным ОКТ-ангиографии

ДЗН определяется снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК во всей области ДЗН ( $p < 0,05$ ), в области внутри ДЗН ( $p < 0,05$ ). По литературным данным на фоне резкого повышения ВГД у пациентов наблюдалось снижение плотности сосудистой перфузии сразу после ИВВ на уровне поверхностного и глубокого сплетения макулярной зоны и в области РПК ( $p < 0,05$ ) [93].

в) Определено, что при резком подъеме офтальмотонуса через год антиангиогенной терапии меняется форма поверхностных структур ДЗН: происходит увеличение ширины ( $p < 0,05$ ) и глубины экскавации ДЗН ( $p < 0,05$ ). Такие изменения могут быть объяснены боковой компрессией преламинарных тканей ДЗН под воздействием высокого ВГД (повышение ВГД более 15 мм рт. ст. от исходного) [17, 66]. Возможно, на фоне многократных инъекций у пациентов без глаукомы в анамнезе происходит снижение компенсаторных резервов для восстановления пространственной структуры ДЗН, данные анатомические изменения визуализировались с помощью ОКТ ДЗН в режиме EDI.

г) Отмечалось через 12 мес. наблюдения уменьшение толщины общего показателя СНВС ( $p < 0,05$ ) за счет снижения толщины в височном и нижневисочном секторах, зависящее, как от повышения ВГД после инъекции ( $p < 0,05$ ), так и от резорбции экссудативного процесса в макулярной зоне ( $p < 0,05$ ).

Учитывая полученные данные о влиянии повышения ВГД после многократных ИВВ на морфологические и гемодинамические параметры ДЗН, на следующем этапе работы было исследовано применение местных гипотензивных препаратов с профилактической целью. В рамках исследования проводилось сравнение эффективности следующих гипотензивных препаратов: бринзоламид 1%, фиксированных комбинаций бринзоламид-тимолол и бримонидин-тимолол.

Применение местных гипотензивных препаратов с профилактической целью дважды: за день до ИВВ (в 8 ч вечера) и с утра за 2 ч до ИВВ (в 8 ч

утра) ассоциировалось со значимым снижением ВГД сразу после ИВВ по сравнению с 1-ой группой ( $p < 0,001$ ) во время всех инъекций. Максимальное снижение ВГД наблюдалось при использовании фиксированной комбинации бримонидин-тимолол ( $p < 0,001$ ).

В результате исследования, были определены ключевые факторы, влияющие на степень повышения внутриглазного давления после ИВВ анти-VEGF препаратов: глубина передней камеры, угол передней камеры, переднезадняя ось глаза. Учитывая воздействие многократных ИВВ анти-VEGF препаратов на изменение гемоперфузии и морфометрических параметров ДЗН, разработан алгоритм профилактики повышения офтальмотонуса.

## ВЫВОДЫ

1. На репрезентативном клиническом материале (180 пациентов, 180 глаз) проведен морфометрический анализ и обоснованы меры профилактики офтальмогипертензии после ИВВ различных анти-VEGF препаратов (афлиберцепта и бролуцизумаба) при нВМД.

2. Определены закономерности повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов:

а) независимо от типа препарата отмечено резкое (в пределах 35,9 – 42,2 мм рт. ст.) повышение офтальмотонуса через 1 минуту после ИВВ анти-VEGF препаратов ( $p < 0,001$ ), снижение к 30-ой и 60-ой мин и приближение к исходному уровню через 180 мин;

б) после ИВВ бролуцизумаба повышение ВГД через 1 мин было статистически выше по сравнению с аналогичными показателями после применения афлиберцепта: в среднем на  $5,85 \pm 8,79$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ); указанная тенденция сохранялась через год после начала лечения.

3. На основе ОКТ и ОКТ-ангиографии проанализированы изменения ДЗН на фоне повышения ВГД после многократных ИВВ анти-VEGF препаратов:

а) снижение плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК во всей области ДЗН ( $p < 0,05$ ), в области внутри ДЗН ( $p < 0,05$ ).

б) изменение формы поверхностных структур ДЗН: увеличение ширины ( $p < 0,05$ ) и глубины экскавации ДЗН ( $p < 0,05$ ), а также уменьшение толщина общего показателя СНВС ( $p < 0,05$ ).

4. С помощью ОКТ переднего сегмента глаза проанализированы биометрические показатели структур передней камеры у пациентов с собственным хрусталиком:

а) статистически значимое уменьшение ГПК через 4 и 12 мес. после начала лечения при применении афлиберцепта (в среднем на  $0,03 \pm 0,02$  мм, при  $p < 0,001$  и на  $0,047 \pm 0,03$  мм, при  $p < 0,001$ , соответственно) и

бролуцизумаба (в среднем на  $0,01 \pm 0,01$  мм, при  $p=0,02$  и на  $0,02 \pm 0,02$  мм,  $p<0,001$ , соответственно).

б) сужение УПК через 4 и 12 мес. после начала лечения при ИВВ афлиберцепта ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соответственно) и бролуцизумаба ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соответственно).

5. Показана возможность использования биометрических показателей в качестве предикторов резкого повышение ВГД после ИВВ анти-VEGF препаратов. Выявлена обратная зависимость повышения ВГД при ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба от величины ПЗО ( $R^2=0,72$ ,  $p<0,001$  и  $R^2=0,71$ ,  $p<0,001$ , соответственно), ГПК ( $R^2=0,54$ ,  $p<0,001$  и  $R^2=0,52$ ,  $p<0,001$ , соответственно), ширины УПК с носовой ( $R^2=0,52$ ,  $p<0,001$  и  $R^2 = 0,46$ ,  $p<0,001$ , соответственно) и височной стороны ( $R^2=0,51$ ,  $p<0,001$  и  $R^2 = 0,51$ ,  $p<0,001$ , соответственно).

6. Изучены закономерности подъема ВГД после ИВВ афлиберцепта в зависимости от наличия или отсутствия (артифакция) хрусталика. При артифакции ВГД через 1 мин после инъекции было статистически ниже, чем при наличии собственного хрусталика в среднем на  $6,24 \pm 5,78$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) после первой ИВВ и на  $12,25 \pm 5,54$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) через год наблюдения. По данным ОКТ переднего сегмента глаза при наличии ИОЛ не наблюдалось сдвига иридо-хрусталиковой диафрагмы на фоне многократных ИВВ афлиберцепта.

7. На клинической модели ИВВ афлиберцепта разработан алгоритм, который обеспечивает статистически значимое снижение ВГД непосредственно после ИВВ анти-VEGF препарата по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), профилактического назначения местных гипотензивных препаратов: дважды - за день до инъекции и в день инъекции за 2 часа до манипуляции. Максимальное снижение ВГД отмечено при использовании фиксированной комбинации бримонидин-тимолол в сравнении с монопрепаратом бринзоламид 1% ( $p < 0,001$ ) и фиксированной комбинацией бринзоламид-тимолол ( $p < 0,001$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с нативным хрусталиком перед ИВВ анти-VEGF препарата следует комплексно оценивать глубину передней камеры, величину угла передней камеры глаза с носовой и височной стороны, величину переднезадней оси глаза для прогнозирования риска повышения ВГД непосредственно после инъекции.
2. На фоне многократных ИВВ анти-VEGF препарата экстракция катаракты и имплантация ИОЛ может быть рассмотрена методом профилактики сдвига иридохрусталиковой диафрагмы и сужения УПК, а также методом снижения колебания офтальмотонуса сразу после интравитреальной инъекции.
3. Рекомендовано пациентам с собственным хрусталиком с целью профилактики резкого повышения ВГД после ИВВ анти-VEGF препарата использование фиксированной комбинации бримонидин-тимолол дважды: за день до инъекции (в 8 ч вечера) и в день инъекции за 2 часа до манипуляции.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аветисов С. Э., Еричев В. П., Будзинская М. В., Карпилова М. А. Возрастная макулярная дегенерация и внутриглазная гипертензия // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. — 2013. — №1. — С. 62–67.
2. Аветисов С. Э., Еричев В. П., Будзинская М. В., Карпилова М. А., Гурова И. В., Щеголева И. В., Чикун Е. А. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций // Вестник офтальмологии. — 2012. — № 6. — С. 3–5.
3. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. — 2008. — № 5. — С. 14-16.
4. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А. Возрастная макулярная дегенерация и внутриглазная гипертензия // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. — 2013. — № 1. — С. 62–67.
5. Аветисов С. Э., Еричев В. П., Козлова И. В., Косова Д. В. Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой после факоэмульсификации // Национальный журнал глаукома. — 2017. — Т. 16, № 2. — С. 3–7.
6. Алхарки Л., Юсеф Ю. Н., Будзинская М. В., Аветисов К. С., Шитикова А. В. Современные возможности оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза // Вестник офтальмологии. — 2024. — Т. 140, № 2-2. — С. 190-195.
7. Алхарки Л., Юсеф, С. Н., Аль-Махдар Я. М. Применение оптической когерентной томографии в оценке задней капсулы хрусталика на фоне проведения антиангиогенной терапии // Вестник офтальмологии. — 2024. — Т. 140, № 2-2. — С. 28–33.
8. Антонов А. А., Витков А. А., Козлова И. В., Комаров А. А., Семенов Е. Д. Сравнительная оценка эффективности и безопасности дженериков бримонидина в комбинированной терапии глаукомы // Офтальмология. — 2023. — Т. 20. — № 4. — С.761–766.
9. Арутюнян Л.Л. Роль биомеханических свойств глаза в определении целевого давления // Глаукома. — 2007. — №3. — С. 60–67.
10. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М., Акопян А.И. Вязко-эластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. — 2007. — №2. — С. 14–18.

11. Архипова А. Н., Туркина К. И. Объективная оценка угла передней камеры в здоровых глазах с помощью оптической когерентной томографии // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — №3. — С.18-21.
12. Астахов Ю. С., Нечипоренко П. А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10, № 1. — С. 40-52.
13. Бауэр С.М., Воронкова Е.Б. Модели теории оболочек и пластин в задачах офтальмологии // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2014. — №3. — С. 438-458.
14. Бауэр С. М., Воронкова Е. Б., Котляр К. Е. О повышении внутриглазного давления после интравитреальных инъекций // Российский офтальмологический журнал. — 2021. — № 4. — С. 126–129.
15. Бубнова И. А., Кургузова А. Г. Изменения уровня ВГД после интравитреальных инъекций // Вестник офтальмологии. — 2018. — Т. 134. — № 4. — С. 47–51.
16. Бубнова И. А., Кургузова А. Г. Влияние биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза на показатели офталмотонуса после интравитреальных инъекций // Точка зрения. Восток - Запад. — 2018. — № 3. — С. 54-56.
17. Бубнова И.А., Юлова А.Г. Изменение морфометрических параметров ДЗН на фоне острого повышения ВГД после интравитреальных инъекций // Национальный журнал глаукома. — 2016. — Т.15, №2. — С.54-60.
18. Будзинская М. В., Плюхова А. А. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки // Офтальмология. — 2021. — Т. 18, № 3S. — С. 638–645.
19. Будзинская М. В., Плюхова А. А., Алхарки Л. Наш первый опыт применения препарата бролуцизумаб // Современные технологии в офтальмологии. — 2022. — Т. 1, № 41. — С. 284–286.
20. Будзинская М. В., Плюхова А. А., Савочкина О. А. Тактика ведения пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации при резистентности к одному из анти-VEGF препаратов // Современные технологии в офтальмологии. — 2023. — Т. 1, № 47. — С. 294–297.
21. Будзинская М. В., Страховская М. Г., Андреева И. В., Халатян А. С. Микрофлора конъюнктивы и её чувствительность к антибиотикам у

- пациентов после многократных интравитреальных инъекций // Вестник офтальмологии. — 2019. — Т. 135, № 5 (2). — С. 135–141.
22. Будзинская М. В., Шеланкова А. В., Андреева И. В. и др. Антиангиогенная терапия при I и II подтипах макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. — 2021. — Т. 137, № 5. — С. 7–13.
23. Воронин Г. В., Петров С. Ю., Волжанин А. В., Эль-Сангахави А. А., Аветисов К. С. Изменение формы радужки и риск закрытия угла передней камеры // Вестник офтальмологии. — 2020. — Т. 136, № 2. — С. 93–98.
24. Газизова И. Р., Корелина В. Е. Место бримонидина в аддитивной терапии развитой стадии глаукомы // Клиническая офтальмология. — 2021. — Т. 21, № 2. — С. 69–71.
25. Григорьева Н. Н., Шадричев Ф. Е., Шкляров Е. Б. К вопросу о влиянии латанопроста на риск развития макулярного отёка у больных сахарным диабетом 2 типа // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 70–73.
26. Дроздова Е. А., Носуль Ю. В., Попкова Н. С. и др. Опыт клинического применения и оценка безопасности препарата бролуцизумаб у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации // Отражение. — 2023. — Т. 1, № 15. — С. 35–38.
27. Еричев В. П., Панюшкина Л. А. Современный взгляд на проблему офтальмогипертензии // Вестник офтальмологии. — 2019. — № 5. — С. 305–311.
28. Еричев В. П., Петров С. Ю., Волжанин А. В. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы // Клиническая офтальмология. — 2019. — Т. 19, № 2. — С. 87–91.
29. Еричев В. П. Простагландины в офтальмологии // Вестник офтальмологии. — 2022. — Т. 138, № 1. — С. 107–114.
30. Ермолаев А. П., Першин Б. С., Сургуч В. К., Мустьяца В. Ф. Влияние интравитреального введения дополнительного объёма жидкости на внутриглазное давление // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2010. — № 3. — С. 64–67.
31. Ермолаев А.П., Сургуч В.К., Першин Б.С. Об особенностях уровня внутриглазного давления при эндовитреальном введении дополнительного объёма жидкости // Материалы научно-практической

- конференции «Глаукома: реальность и перспективы». — 2008. — С. 168–172.
32. Зайцева О. В., Нероева Н. В., Охоцимская Т. Д., Бобыкин Е. В. Современный взгляд на проблему недостаточной эффективности антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. — 2022. — Т. 138, № 1. — С. 90–99.
33. Золотухина Л.А. О деформации многослойной решетчатой пластинки диска зрительного нерва // Российский журнал биомеханики. — 2008. — № 4. — С. 40–46.
34. Ивахненко О. И., Нероев В. В., Зайцева О. В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости // Вестник офтальмологии. — 2021. — Т. 137, № 1. — С. 123–129.
35. Куликов А. Н., Газизова И. Р., Мальцев Д. С. и др. Краткосрочные данные эффективности и безопасности применения препарата «Бролуцизумаб» при лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на территории Российской Федерации // Вестник офтальмологии. — 2022. — Т. 138, № 3. — С. 55–62.
36. Куранова О. И., Гусева Е. В., Антонюк В. Д. Результаты первого практического применения препарата «Бролуцизумаб» для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // The Eye – 2023. — Т. 25, № 1. — С. 41–48.
37. Куроедов А. В., Захарова М.А., Гапонько О.В., Городничий В.В. Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2018. — № 2. — С. 102–106.
38. Курышева Н. И. Селективные  $\alpha_2$ -агонисты в лечении глаукомы: фармакологические свойства, эффективность и безопасность // Вестник офтальмологии. — 2019. — Т. 135. — № 2. — С. 144–150.
39. Курышева Н. И., Шарова Г. А. Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры глаза. Часть 1: Визуализация переднего сегмента глаза // Офтальмология. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 208–215.
40. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1 // Офтальмология. — 2020. — Т. 17. — № 3s. — С. 542–549.
41. Лоскутов И. А. Результаты наблюдения применения Луцентиса в обычной практике у пациентов с влажной формой возрастной

- макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. — 2014. — № 1. — С. 47–57.
42. Лоскутов И. А., Дроздова Е. А., Хохлова Д. Ю. Эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с макулярным отёком вследствие окклюзии вен сетчатки и сопутствующей первичной глаукомой // Национальный журнал глаукома. — 2020. — Т. 19, № 1. — С. 10–19.
43. Лоскутов И. А., Коврижкина А. А., Андрюхина О. М. Современное представление о новой группе васкулитов сетчатки // Российский офтальмологический журнал. — 2021. — Т. 14, № 4. — С. 149–153.
44. Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Комплексная оценка применения латанопроста в клинической практике: медико-статистическое наблюдение // Национальный журнал Глаукома. — 2019. — № 3. — С. 20-28.
45. Лоскутов И.А., Мельникова Л.П., Калугина О.Н. Изменение офтальмотонуса на фоне эндовитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза // Национальный журнал Глаукома. — 2017. — № 16(1). — С. 38–45.
46. Мамиконян В. Р., Галоян Н. С., Будзинская М. В., Казарян Э. Э., Сдобникова С. В., Шмелёва-Демир О. А., Рафаэлян А. А., Рыжкова Е. Г. Особенности внутриглазного давления и глазного кровотока при интравитреальном введении препаратов, ингибирующих фактор роста сосудистого эндотелия // Вестник офтальмологии. — 2014. — №5. — С. 16–21.
47. Михайлова М. А., Сизова М. В., Шеланкова А. В. Патогенез ретинальных венозных окклюзий // Вестник офтальмологии. — 2014. — Т. 130, № 2. — С. 88–92.
48. Мовсисян А. Б., Глазко Н. Г., Брежнев А. Ю., Куроедов А. В. Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз первичной открытоугольной глаукомы // Клиническая офтальмология. — 2021. — Т. 21, № 4. — С. 227–234.
49. Нероев В. В., Зайцева О. В., Михайлова Л. А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным федеральной статистики // Российский офтальмологический журнал. — 2018. — Т. 11, № 2. — С. 5–9.
50. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В. Новые возможности в оценке биомеханических свойств роговицы и измерении внутриглазного давления // Глаукома. – 2006. – №1. – С. 51-58.
51. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина. – 1995. – 255 с.

52. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М.: Наука. – 1974. – 381 с.
53. Нестеров А.Л., Егоров Е.А., Егоров А.Е. и др. Новый путь введения лекарственных веществ при заболеваниях заднего отрезка глаза и использование его для лечения глаукомной оптической нейропатии // Клиническая офтальмология. – 2000. – №2. – С. 39-41.
54. Першин Б.С. Гидродинамический баланс глазного яблока при интравитреальном введении дополнительного объема жидкости (экспериментально-клиническое исследование): дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 135 с.
55. Першин Б.С. Участие путей оттока водянистой влаги в нормализации ВГД после интравитреального введения дополнительного объема жидкости (экспериментальное исследование) // Практическая медицина. Офтальмология. – 2012. – №4. – С. 230-232.
56. Першин Б.С., Козлова И.В., Ермолаев А.П. Взаимосвязь изменений внутриглазного давления и гемодинамических показателей глаза при введении жидкости в витреальную полость // Глаукома. — 2012. — №1. — С. 16-20.
57. Петров С. Ю. Обзор клинического применения бринзоламида в терапии глаукомы и офтальмогипертензии // Глаукома. — 2010. — Т. 1. — С. 72–78.
58. Петров С.Ю., Волжанин А. В., Кравчик М. В., Мазурова Ю. В., Сапарова Л. М. Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме // Национальный журнал Глаукома. — 2018. — Т.17, № 4. — С. 91-96.
59. Петров С.Ю., Зинина В.С., Волжанин А.В. Роль фиксированных комбинаций лекарственных средств в лечении открытоугольной глаукомы // Вестник офтальмологии. — 2018. — Т.134, № 4. — С. 100–107.
60. Рудько А.С., Будзинская М.В., Андреева И.В., Карпилова М.А., Смирнова Т.В. Влияние интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта на слой нервных волокон сетчатки при сочетании неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и глаукомы // Вестник офтальмологии. — 2019. — Т. 135, № 5-2. — С. 177–183.
61. Рудько А. С. Оценка влияния ингибиторов ангиогенеза при неоваскулярной форме ВМД в сочетании с глаукомой : специальность 14.01.07 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — 2020. — 123 с.

62. Рукина Д. А., Пестрякова Я. Ф., Мирошниченко О. В., Устюгова С. О. Применение нового антивазопролиферативного препарата в лечении экссудативной возрастной макулярной дегенерации // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 3(89). – С. 91–95.
63. Смирнова Т. В., Рудько А. С., Андреева И. В., Карпилова М. А. Электрофизиологическое исследование зрительного пути при анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации в сочетании с глаукомой // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 5. – С. 38–45.
64. Страхов В.В., Алексеев В.В. Динамическая ригидометрия // Вестник Офтальмологии. – 1995. – №1. – С. 18-20.
65. Страхов В.В., Алексеев В.В., Ярцев А.В. Сравнительное исследование сетчатки в центральной и перипапиллярной зонах при первичной открытоугольной глаукоме с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения // Вестник офтальмологии. – 2012. – №3. – С. 11-15.
66. Страхов В.В., Корчагин Н.В., Попова А.А. Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации // Национальный журнал глаукома. – 2015. – №3. – С. 58-71.
67. Файзрахманов Р. Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике // Российский офтальмологический журнал. — 2019. — Т. 12, № 2. — С. 97–105
68. Файзрахманов Р. Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. —2018. —Т.134.—№6.—С.107—115.
69. Файзрахманов Р. Р., Воропаев В. Ю., Суханова А. В., Шаталова Е. О. Антиангиогенная терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137, № 1. С. 83–93.
70. Файзрахманов Р. Р., Гильманшин Т. Р., Зайнуллин Р. М., Каланов М. Р. Интравитреальная фармакотерапия поражения макулярной области при окклюзии венозного русла // Современные технологии в офтальмологии.—2018.— №1.—С.367—370.
71. Фурсова А. Ж., Гамза Ю. А., Дербенева А. С., Васильева М. А. Влияние антиангиогенной терапии на гемодинамику зрительного нерва и макулярной области сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отёком и глаукомой // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2021. — Т. 16, № 1. — С. 93–98.

72. Фурсова А. Ж., Гамза Ю. А., Дербенева А. С., Васильева М. С. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. — 2020. — Т. 136, № 6. — С. 185–194.
73. Фурсова А. Ж., Никулич И. Ф. Анализ результатов долгосрочной антиангиогенной терапии неоваскулярной ВМД в реальной клинической практике // Российский общенациональный офтальмологический форум. — 2023. — Т. 1. — С. 331–335.
74. Халатян А. С., Будзинская М. В., Холина Е. Г., Страховская М. Г., Колышкина Н. А., Коваленко И. Б., Жуховицкий В. Г. Чувствительность антибиотикорезистентных коагулазонегативных стафилококков к антисептику поликсидину // Клиническая практика. — 2020. — Т. 11, № 1. — С. 42–48.
75. Шеланкова А. В., Будзинская М. В., Андреева И. В., Афанасьева М. А. Реальная клиническая практика применения антиангиогенной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Ретроспективный анализ функциональных результатов // Вестник офтальмологии. — 2020. — Т. 136, № 4-2. — С. 207–213.
76. Эфендиева М. Х., Будзинская М. В., Кадышев В. В., Зинченко Р. А., Савочкина О. А., Пупышева А. Д. Молекулярно-генетические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы // Вестник офтальмологии. — 2019. — Т. 135, № 3. — С. 121–127.
77. Юлова А. Г. Структурно-функциональные изменения глаза после интравитреальных инъекций : специальность 14.01.07 «Глазные болезни» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Юлова Александра Геннадьевна. — 2017. — 111 с.
78. Юлова А. Г., Зелянина Е. В. Интравитреальная инъекция как возможная модель изучения «биомеханики» фиброзной оболочки глаза // Вестник офтальмологии. — 2016. — Т. 132, № 2. — С. 85–89.
79. Юсеф Ю. Н., Будзинская М. В., Плюхова А. А. Прогностические факторы и кастомизированный подход к анти-VEGF-терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации. Анализ риска возникновения макулярной атрофии // Вестник офтальмологии. — 2023. — Т. 139, № 3–2. — С. 51–55.
80. Юсеф Н. Ю., Рафаелян А. А. Изменение внутриглазного давления у пациентов с глаукомой после хирургического лечения катаракты // Офтальмология. Восточная Европа. — 2022. — Т. 12, № 3. — С. 386–391.

81. Aiello L. P., Brucker A. J., Chang S., Cunningham E. T. Jr, D'Amico D. J., Flynn H. W., et al. Evolving guidelines for intravitreal injections // *Retina*. — 2004. — Vol. 24. — P. 3–19.
82. Al-Kharsan H., Hussain R.M., Ciulla T.A., Dugel P.U. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration // *Expert Opin Pharmacother*. — 2019.— Vol. 20, № 15. — P. 1879–1891.
83. Alagband P., Beltran-Agulló L., Galvis E., Overby D., Lim K. Effect of phacoemulsification on facility of outflow // *British Journal of Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 102, № 11. — P. 1520-1526.
84. Alexandru M. R., Alexandra N. M. Wet age related macular degeneration management and follow-up // *Rom J Ophthalmol*. — 2016. — Vol. 60. — P. 9–13.
85. Arjmand P., Yu C.W., Popovic M.M., Jhaveri A., Mandelcorn E.D. Prophylactic intraocular pressure lowering measures in anti-vascular endothelial growth factor therapy: A systematic review and meta-analysis // *Surv Ophthalmol*. — 2023. — Vol. 68, № 3. — P. 425–445.
86. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J., Gieser D., Vitale S., Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma // *Journal of Glaucoma*. — 2000. — Vol. 9. — P. 134–142.
87. Atchison E., Wood K., Mattox C., Barry C., Lum F., MacCumber M. The real-world effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor drugs on intraocular pressure: an analysis using the IRIS registry // *Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 125. — P. 676–682.
88. Avery R. L., Castellarin A. A., Steinle N. C., et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab // *Retina*. — 2017. — Vol. 37. — P. 1847–1858.
89. Avery R.L., Gordon G.M. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Ophthalmol*. — 2016. — Vol. 134. — P. 21–29.
90. Azuara-Blanco A., Katz L.J. Infectious keratitis in a paracentesis tract // *Ophthalmic surgery and lasers*. — 1997. — Vol. 28, № 4. — P. 332–3.
91. Bakri S. J., Ekdawi N. S. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections // *Retina (Philadelphia, Pa)*. — 2008. — Vol. 28, № 7. — P. 996–1001.

92. Bakri S., Pulido J., McCannel C. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab // *Eye (Lond)*. — 2009. — Vol. 23. — P. 181–185.
93. Barash A., Chui T., Garcia P., Rosen R. Acute macular and peripapillary angiographic changes with intravitreal injections // *Retina*. — 2020. — Vol. 40, № 4. — P. 648-656.
94. Barzanouni E., Idani D., Sharifipour F. In vivo intraocular lens thickness measurement and power estimation using optical coherence tomography // *J Ophthalmic Vis Res*. — 2022. — Vol. 17, №3. — P. 353–359.
95. Baumal C. R., Spaide R. F., Vajzovic L., Freund K. B., Walter S. D., John V., Rich R., Chaudhry N., Lakhanpal R. R., Oellers P. R. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab // *Ophthalmology*. — 2020. — Vol. 127. — P. 1345–1359.
96. Bilgic A., Kodjikian L., March de Ribot F., et al. Real-world experience with brolocizumab in wet age-related macular degeneration: the REBA study // *J Clin Med*. — 2021. — Vol. 10, № 13. — P. 2758.
97. Bracha P., Moore N. A., Ciulla T. A., Cantor L. B. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: A Review // *Survey of Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 63, № 3. — P. 281–295.
98. Bressler N.M., Boyer D.S., Williams D.F., et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials // *Retina*. — 2012. — Vol. 32. — P. 1821–1828.
99. Bressler S.B., Almkhatar T., Bhorade A., et al. Diabetic retinopathy clinical research network investigators: repeated intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema and the risk of sustained elevation of intraocular pressure or the need for ocular hypotensive treatment // *JAMA Ophthalmol*. — 2015. — Vol. 133. — P. 589–597.
100. Brown D., Kaiser P., Michels M., et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // *New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 355, № 14. — P. 1432–1444.
101. Brown R., Zhong L., Whitman A., Lynch M., Kilgo P., Hovis K. Reduced intraocular pressure after cataract surgery in patients with narrow angles and chronic angle-closure glaucoma // *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. — 2014. — Vol. 40, № 10. — P. 1610–1614.

102. Bulut M., Özertürk Y., Çallı Ü., Akçay G., Kıvrak U., Bulut K. Evaluation of peripapillary nerve fiber layer after dexamethasone implantation (Ozurdex) in branch retinal vein occlusions // *Journal of Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 1. — P. 1–4.
103. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J., et al. The optic nerve head as biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage // *Prog Retin Eye Res*. — 2005. — Vol. 24. — P.19-73.
104. Cacciamani A., Oddone F., Parravano M., et al. Intravitreal injection of bevacizumab: changes in intraocular pressure related to ocular axial length // *Japanese journal of ophthalmology*. — 2013. — Vol. 57, № 1. — P. 63–7.
105. Campa C. New anti-VEGF drugs in ophthalmology // *Curr Drug Targets*. — 2020. — Vol. 21, № 12. — P. 1194–1200.
106. Campbell P., Redmond T., Agarwal R., Marshall L. R., Evans B. J. Repeatability and comparison of clinical techniques for anterior chamber angle assessment // *Ophthalmic Physiol Opt*. — 2015. — Mar. — Vol. 35, № 2. — P. 170–178.
107. Daien V., Nguyen V., Essex R. W., Morlet N., et al. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 125. — P. 66–74.
108. Dalvin L.A., Starr M.R., Abouchehade J.E., et al. Association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with risk of stroke, myocardial infarction, and death in patients with exudative age-related macular degeneration // *JAMA Ophthalmology*. — 2019. — Vol. 137, № 4. — P. 483-490.
109. Dedania V. S., Bakri S. J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure After Intravitreal Anti-VEGF Agents: What is the evidence? // *Retina (Philadelphia, Pa)*. — 2015. — Vol. 35, №5. — P. 841-858.
110. Dettoraki M., Rapti E., Fragkos D., et al. Prophylactic effect of brinzolamide–brimonidine fixed combination on intraocular pressure spikes after intravitreal anti-VEGF injections // *Int Ophthalmol*. — 2021. — Vol. 41. — P. 3191–3198.
111. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y., et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. — 2020. — Vol. 127, № 1. — P. 72–84.

112. Eadie B.D., Etminan M., Carleton B.C. Association of Repeated Intravitreal Bevacizumab Injections With Risk for Glaucoma Surgery // *JAMA Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 1, № 135. — P. 363–368.
113. Eakins K.E., Whitelocke R.A.F., Bennett A., Martenet A.C. Prostaglandin-like activity in ocular inflammation // *Br Med J.* — 1972. — Vol. 3. — P. 452–453.
114. El Chehab H., Agard E., Russo A., Boujnah Y., Dot C. Intraocular Pressure Spikes after Aflibercept Intravitreal Injections // *Ophthalmologica.* — 2016. — Vol. 236. — P. 43–47.
115. El Chehab H., Le Corre A., Agard E., et al. Effect of topical pressure-lowering medication on prevention of intraocular pressure spikes after intravitreal injection // *European journal of ophthalmology.* — 2013. — Vol. 23, № 3. — P. 277–283.
116. Enríquez A.B., Baumal C.R., Crane A.M. et al. Early experience with brolocizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration // *JAMA Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 139, № 4. — P. 441–448.
117. Enslow R., Bhuvanagiri S. Association of anti-VEGF injections with progression of geographic atrophy // *Ophthalmic and Eye Diseases.* — 2016. — Vol. 8. — P. 31–32.
118. Foss A., Scott L., Rogers C., Reeves B., Ghanchi F., Gibson J., Chakravarthy U. Changes in intraocular pressure in study and fellow eyes in the IVAN trial // *British Journal of Ophthalmology.* — 2016. — Vol. 100. — P. 1662–1667.
119. Frenkel M., Haji S. A., Frenkel R. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication on intraocular pressure spikes after intravitreal injections // *Arch Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 128, № 12. — P. 1523–1527.
120. Freund K.B., Hoang Q.V., Saroj N., Thompson D. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab // *Ophthalmology.* — 2015. — Vol. 122 (9) . — P. 1802–10.
121. García-Medina J., del Rio-Vellosillo M., Palazón-Cabanes A., et al. Glaucomatous maculopathy: thickness differences on inner and outer macular layers between ocular hypertension and early primary open-angle glaucoma using 8 × 8 posterior pole algorithm of SD-OCT // *Journal of Clinical Medicine.* — 2020. — Vol. 9, № 5. — P. 1503.
122. Good T. J., Kimura A. E., Mandava N., Kahook M. Y. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF

- agents // *British Journal of Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 95, № 8. — P. 1111–1114.
123. Greenberg J. P., Belin P., Butler J., Feiler, D., Mueller C., Tye A., Friedlander S. M., Emerson G. G., Ferrone P. J. Aflibercept-Related Sterile Intraocular Inflammation Outcomes // *Ophthalmol. Retina*. – 2019. – Vol. 3. – P. 753–759.
124. Greenfield D.S., Liebmann J.M., Ritch R. Brimonidine: a new alpha2-adrenoreceptor agonist for glaucoma treatment // *Journal of glaucoma*. — 1997. — Vol. 6, № 4. — P. 250–258.
125. Gregori N. Z., Weiss M. J., Goldhardt R., et al. Ocular decompression with cotton swabs lowers intraocular pressure elevation after intravitreal injection // *J Glaucoma*. — 2014. — Vol. 23. —P. 508-512.
126. Gregori N.Z., Weiss M.J., Goldhardt R., et al. Randomized clinical trial of two anesthetic techniques for intravitreal injections: 4% liquid lidocaine on cotton swabs versus 3.5% lidocaine gel // *Expert opinion on drug delivery*. — 2012. — Vol. 9, № 7. — P. 735–741.
127. Grzybowski A., Told R., Sacu S., et al. Update on intravitreal injections: euretina expert consensus recommendations // *Ophthalmologica*. — 2018. — Vol. 239. — P. 181–193.
128. Guler M., Capkin M., Simsek A., et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab on cornea and anterior chamber // *CurrEye Res*. — 2014. — Vol. 39. — P.989–993.
129. Gupta A., Chhabra M. Tears of the retinal pigment epithelium — A review // *Delhi Journal of Ophthalmology*. — 2017. — Vol. 27. — P. 243–249.
130. Hahn P., Chung M.M., Flynn H.W., Jr., Huang S.S., et al.. Postmarketing analysis of aflibercept-related sterile intraocular inflammation // *JAMA Ophthalmol*. — 2015. — Vol. 133. — P. 421–426.
131. Helbig H., Noske W., Kleinedam M., et al. Bacterial endophthalmitis after anterior chamber paracentesis // *The British journal of ophthalmology*. — 1995. — Vol. 79, № 9. — P. 866.
132. Hepokur M., Ersoy E., Kisakürek B. et al. Optical coherence tomography and scheinpflug imaging of the iridocorneal angle following intravitreal injection of different medications: a longitudinal analysis // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. — 2023. — Vol. 41. — P. 103319.
133. Herkel U., Pfeiffer N. Update on topical carbonic anhydrase inhibitors // *Current opinion in ophthalmology*. — 2001. — Vol. 12, №2. — P. 88–93.

134. Hoang Q.V., Jung J.J., Mrejen S., Freund K.B. Influence of axial length and postinjection reflux on sustained intraocular pressure elevation as a result of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy // *Retina* (Philadelphia, Pa). — 2014. — Vol. 34, №3. — P. 519–524.
135. Hoguet A., Chen P., Junk A. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American Academy of ophthalmology // *Ophthalmology*. — 2019. — Vol. 126. — P. 611–622.
136. Hollo G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes // *Journal of Glaucoma*. — 2017. — Vol.26, № 1. — P. 7–10.
137. Holz F. G., Dugel P. U., Weissgerber G., Hamilton R. et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: A Randomized Controlled Study // *Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 123. — P. 1080–1089.
138. Holz F.G., Iida T., Maruko I., Sadda S.R. A consensus on risk mitigation for brolocizumab in neovascular age-related macular degeneration: patient selection, evaluation, and treatment // *Retina*. — 2022. — Vol. 42, № 9. — P. 1629–1637.
139. Hong S.W., Jee D. Effect of the Honan intraocular pressure reducer to prevent vitreous reflux after intravitreal bevacizumab injection // *European journal of ophthalmology*. — 2012. — Vol. 22, № 4. — P. 615–619.
140. Hu J., Vu J.T., Hong B., et al. Uveitis and cystoid macular oedema secondary to topical prostaglandin analogue use in ocular hypertension and open angle glaucoma // *British Journal of Ophthalmology*. — 2020. — Vol. 104(8). — P. 1040–1044.
141. Jiang R., Xu L., Liu X., et al. Optic Nerve Head Changes after Short-Term Intraocular Pressure Elevation in Acute Primary Angle-Closure Suspects // *Ophthalmology*. — 2015. — Vol. 122, № 4. — P. 730–737.
142. Kahook M. Y., Ammar D. A. In vitro effects of antivascular endothelial growth factors on cultured human trabecular meshwork cells // *Journal of Glaucoma*. — 2010. — Vol. 9, № 7. — P. 437–441.
143. Kahook M.Y., Liu L., Ruzycki P., Mandava N., Carpenter J.F., Petrash J.M., et al. High molecular weight aggregates in repackaged bevacizumab // *Retina*. — 2010. — Vol. 30, №8. — C. 887–92.
144. Katayama B. Y., Bonini-Filho M. A., Messias A. M., et al. Comparison of acetazolamide, brimonidine, and anterior chamber paracentesis for ocular hypertension control after initial intravitreal

- bevacizumab injection: a randomized clinical trial // *J Glaucoma*. — 2014. — Vol. 23. — P. 461–463.
145. Kerimoglu H., Ozturk B. T., Bozkurt B., Okka M., Okudan S. Does lens status affect the course of early intraocular pressure and anterior chamber changes after intravitreal injection? // *Acta Ophthalmologica*. — 2011. — Vol. 89, № 2. — P. 138–142.
146. Kim H.M., Woo S.J. Ocular drug delivery to the retina: current innovations and future perspectives // *Pharmaceutics*. — 2021. — Vol. 13, № 1. — P. 108.
147. Kim J.E., Mantravadi A.V., Hur E.Y., Covert D.J. Short term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents // *Am J Ophthalmol*. — 2008. — Vol. 146. — P. 930–940.
148. Kitsu K., Shinoda K., Mizuno Y., et al. Effect of paracentesis on retinal function associated with changes in intraocular pressure caused by intravitreal injections // *Translational Vision Science and Technology*. — 2020. — Vol. 9, № 9. — P. 10.
149. Knecht P.B., Michels S., Sturm V., et al. Tunnelled versus straight intravitreal injection: intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort // *Retina (Philadelphia, Pa)*.— 2009. — Vol. 29, №8.—P. 1175–1181.
150. Knip M. M., Valimaki J. Effects of pegaptanib injections on intraocular pressure with and without anterior chamber paracentesis: a prospective study // *Acta Ophthalmologica*. — 2012. — Vol. 90, № 3. —P. 254–258.
151. Kotliar K., Maier M., Bauer S., et al. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model // *Acta ophthalmologica Scandinavica*. — 2007. — Vol. 85, № 7. — P. 777–81.
152. Kwon J., Sung K. R., Han S., Moon Y. J., Shin J. W. Subclassification of primary angle closure using anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopic parameters // *Ophthalmology*. — 2017.— Vol. 124, № 7. — P. 1039–1047.
153. Lanzetta P., Holz F., Monés J., Querques G., Stanga P., Veritti D., Barbone F., Brusafferro S., Isola M. Intravitreal injections: a healthcare failure modes and effects analysis // *Ophthalmologica*. — 2013. — Vol. 230, № 3. — P. 151–164.
154. Lee J., Park H., Choi J., Moon S., Kang J., Kim Y. Short-term changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after intravitreal

- injection of bevacizumab or ranibizumab // *BMC Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 16, № 1. — P. 69.
155. Lemos V., Cabugueira A., Noronha M. et al. Intraocular Pressure in Eyes Receiving Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections // *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. — 2015. — Vol. 233. — P. 162–168.
156. Lim Y., Kim J., Han Y., Chung I., Park J. Prophylactic effects of a fixed dorsolamide/timolol combination on IOP elevation before intravitreal anti-VEGF injection // *J Korean Ophthalmol Soc*. — 2011. — Vol. 52. — P. 702.
157. Liu L., Ammar D. A., Ross L. A., et al. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2011. — Vol. 52, № 2. — P. 1023–1034.
158. Medeiros F., Alencar L., Zangwill L., Sample P., Weinreb R. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116, № 6. — P. 1125–1133.
159. Meyer C.H., Michels S., Rodrigues E.B., et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections // *Acta Ophthalmologica*. — 2011. — Vol. 89. — P. 70–75.
160. Morlet N., Young S. Prevention of intraocular pressure rise following intravitreal injection // *Br J Ophthalmol*. — 1993. — Vol. 77. — P. 572–573.
161. Murray C. D., Wood D., Allgar V., et al. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration – the role of oral acetazolamide in protecting glaucoma patients // *Eye (London, England)*. — 2014. — Vol. 28, № 10. — P. 1218–1222.
162. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V., et al. Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. — 2020. — Vol. 127. — P. 963–976.
163. Nuzzi R., Scalabrin S., Becco A. Reduction of intraocular pressure spikes due to intravitreal bevacizumab injections by scleral indentation with cotton swab or digital ocular massage: innovative techniques compared // *Clin Ophthalmol*. — 2020. — Vol. 14. — P. 2533–2541.

164. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper // *Albrecht Graefes Arch. Ophthalmol.* — 1911. — Vol. 79. — P. 442–450.
165. Ozcaliskan S., Ozturk F., Yilmazbas P., Beyazyildiz O. Effect of dorzolamide-timolol fixed combination prophylaxis on intraocular pressure spikes after intravitreal bevacizumab injection // *International journal of ophthalmology.* — 2015. — Vol. 8, № 3. — P. 496–500.
166. Ozkaya A., Alkin Z., Celik U., et al. Comparing the effects of three different intravitreal injection techniques on vitreous reflux and intraocular pressure // *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics.* — 2013. — Vol. 29, №3. — P. 325–329.
167. Pang C.E., Mrejen S., Hoang Q.V., et al. Association between needle size, postinjection reflux, and intraocular pressure spikes after intravitreal injections // *Retina (Philadelphia, Pa).* — 2015. — Vol. 35, № 7. — P. 1401–1406.
168. Parikh R., Ross J., Sangaralingham L., Adelman R., Shah N., Barkmeier A. Trends of anti-vascular endothelial growth factor use in ophthalmology among privately insured and medicare advantage patients // *Ophthalmology.* — 2017. — Vol. 124, № 3. — P. 352-358.
169. Pece A., Allegrini D., Montesano G., Dimastrogiovanni A.F. Effect of prophylactic timolol 0,1 % gel on intraocular pressure after an intravitreal injection of ranibizumab: a randomized study // *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ).* — 2016. — Vol. 10. — P. 1131-1138.
170. Perkumas K.M., Stamer W.D. Protein markers and differentiation in culture for Schlemm's canal endothelial cells // *Experimental eye research.* — 2012. — Vol. 96, № 1. — P. 82–87.
171. Pershing S., Bakri S.J., Moshfeghi D.M. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents // *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina.* — 2013. — Vol. 44, № 5. — P. 460–4.
172. Peyman G. A., Lad E. M., Moshfeghi D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents // *Retina.* — 2009. — Vol. 29, № 8. — P. 875–912.
173. Pham B., Thomas S. M., Lillie E., et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* — 2019. — Vol. 9. — e022031.
174. Plyukhova A.A., Budzinskaya M.V., Starostin K.M., et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for

- treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): A systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies // *Journal of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9, № 5. — P. 1522.
175. Poley B.J., Lindstrom R.L., Samuelson T.W. Long-term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eyes // *J Cataract Refract Surg*. — 2008. — Vol. 34. — P. 735–742.
176. Ramulu P. Y., Do D. V., Corcoran K. J., Corcoran S. L., Robin A. Use of retinal procedures in Medicare beneficiaries from 1997 to 2007 // *Arch Ophthalmol*. — 2010. — Vol. 128, № 10. — P. 1335–1340.
177. Reibaldi M., Fallico M., Avitabile T., et al. Risk of death associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Ophthalmology*. — 2020. — Vol. 138, № 1. — P. 50-57.
178. Ricca A. M., Morshedi R. G., Wirostko B. M. High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. — 2015. — Vol. 31, № 1. — P. 2–10.
179. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 355, № 14. — P. 1419–1431.
180. Rusu I. M., Deobhakta A., Yoon D., et al. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration switched to aflibercept injection after previous anti-vascular endothelial growth factor treatments // *Retina*. — 2014. — Vol.34. — P. 2161–2166.
181. Shah A.P., Sisk R.A., Foster R.E. Complications of Serial Anterior Chamber Paracentesis for Increased Intraocular Pressure After Intravitreal Injections. // *Retinal Cases & Brief Reports*. — 2022. — Vol. 3, № 16. — P. 136–140.
182. Sharma A., Kumar N., Parachuri N., et al. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study // *Eye (Lond)*. — 2021. — Vol. 35, № 4. — P. 1045–1047.
183. Shin H., Kim S., Chung H., Kim T., Kim H. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy and retinal nerve fiber layer loss in eyes with age-related macular degeneration: A meta-analysis // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2016. — Vol. 57, № 4. — P. 1798–1806.
184. Shoeibi N., Ghosi Z., Jafari H., et al. Effect of antiglaucoma agents on short-term intraocular pressure fluctuations after intravitreal bevacizumab injections // *Int Ophthalmol*. — 2021. — Vol. 41. — P. 1081–1090.

185. Sigford D.K., Reddy S., Mollineaux C., Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: A literature review and analysis // *Clin. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 9. — P. 773–781.
186. Singh K., Cheema A., Kung J., Choi D. Cataract surgery in the glaucoma patient // *Middle East African Journal of Ophthalmology.* — 2015. — Vol. 22, № 1. — P. 10.
187. Skalicky S., Clement C. The Anti-VEGF Epidemic: What are the Implications for Glaucoma Services? // *Journal of Current Glaucoma Practice.* — 2012. — Vol. 6, № 2. — P. 55–57.
188. Soheilian M., Karimi S., Montahae T., et al. Effects of intravitreal injection of bevacizumab with or without anterior chamber paracentesis on intraocular pressure and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness: a prospective study // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 255, № 9. — P. 1705–1712.
189. Solomon S.D., Lindsley K., Vedula S.S., Krzystolik M.G., Hawkins B.S. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2019. — Vol.3. — P. CD005139.
190. Song S., Yu X., Dai H. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication (brinzolamide) on intraocular pressure after ranibizumab intravitreal injection: A case–control study // *Indian Journal of Ophthalmology.* — 2016. — Vol. 64, № 10. — P. 762–766.
191. Sorsby A., Ungar J. The control of experimental infections of the anterior chamber and of the vitreous by subconjunctival and retrobulbar injections of crystalline penicillin in doses of 1,000,000 units // *Br. J. Ophthalmol.* — 1948. — Vol. 32. — P. 873–878.
192. Spaide R.F., et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular Age-Related Macular Degeneration data: Consensus on neovascular Age-Related Macular Degeneration nomenclature study group // *Ophthalmology.* — 2020. — Vol. 127. — P. 616–636.
193. Theoulakis P. E., Lepidas J., Petropoulos I. K., et al. Effect of brimonidine/timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab // *Klin Monbl Augenheilkd.* — 2010. — Vol. 227. — P. 280–284.
194. Tripathi R. C., Borisuth N. S. C., Tripathi B. J. Mapping of Fc gamma receptors in the human and porcine eye // *Experimental Eye Research.* — 1991. — Vol. 53, №5. — P. 647–656.

195. Trivedi D., Denniston A. K., Murray P. I. Safety profile of anterior chamber paracentesis performed at the slit lamp // *Clinical & experimental ophthalmology*. — 2011. — Vol. 39, № 8. — P. 725–728.
196. Vries V., Bassil F., Ramdas W. The effects of intravitreal injections on intraocular pressure and retinal nerve fiber layer: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10, № 1. — Art. 13248.
197. Wang L., Swaminathan S. S., Yang J., et al. Dose-response relationship between intravitreal injections and retinal nerve fiber layer thinning in age-related macular degeneration // *Ophthalmol Retina*. — 2021. — Vol.5. — P. 648–654.
198. Wen J., Cousins S., Schuman S., Allingham R. Dynamic changes of the anterior chamber angle produced by intravitreal anti-vascular growth factor injections // *Retina*. — 2016. — Vol. 36, № 10. — P. 1874–1881.
199. Wen J., Reina-Torres E., Sherwood J., Challa P., et al. Intravitreal anti-VEGF injections reduce aqueous outflow facility in patients with neovascular age-related macular degeneration // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2017. — Vol. 58, № 3. — P. 1893-1898.
200. Wingard J., Darcie A., Houlihan N., Lin J., Gieser J. Incidence of glaucoma or ocular hypertension after repeated anti-vascular endothelial growth factor injections for macular degeneration // *Clinical Ophthalmology*. — 2019. — Vol. 13.—P. 2563–2572.
201. Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M., Klein R., Cheng C.Y., Wong T.Y.. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob Health*. — 2014. — Vol. 2, № 2. — P. 106–116.
202. Yannuzzi N. A., Gregori N. Z., Rosenfeld P. J., Relhan N., et al. Endophthalmitis associated with intravitreal injections of anti-VEGF agents at a tertiary referral center: in-house and referred cases // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. — 2018. — Vol. 49. — P. 313–319.
203. Yannuzzi N., Patel S., Bhavsar K., Sugiguchi F., Freund, K. Predictors of sustained intraocular pressure elevation in eyes receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy // *American Journal of Ophthalmology*. — 2014. — Vol. 158(2). — P. 319–327.
204. Yoong Leong J. C., O'Connor J., Soon Ang G., Wells A. P. Anterior segment optical coherence tomography changes to the anterior chamber angle in the short-term following laser peripheral iridoplasty // *J Curr Glaucoma Pract*. — 2014. — Vol. 8, № 1. — P. 1–6.
205. Zhou Yue. Influence of intraoperative anterior chamber paracentesis on early stage intraocular pressure change after intravitreal injection // *Int Eye Sci*. — 2017. — Vol. 12. — P. 961–963.