

на правах рукописи

Андреева Юлия Сергеевна

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

3.1.5. Офтальмология

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Юсеф Юсеф

Официальные оппоненты:

Петров Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, руководитель отдела глаукомы

Фурсова Анжелла Жановна, доктор медицинских наук, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», заведующая офтальмологическим отделением

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 17 февраля 2025 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б.

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigd.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 интравитреальных 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 слой нервных волокон сетчатки.
5. Изучить профилактическое влияние местной 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 мм, величине УПК менее $25,0^\circ$ 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 C1).

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 показателей структур передней камеры глаза на фоне ИВВ афлиберцепта и бролуцизумаба на основе данных AS-OCT.

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 OCT 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 выполнены 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 получен 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, материалов 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).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы.

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 (ИОЛ) с впервые диагностированной нВМД, ранее не получавшие ИВВ анти-VEGF препарата.

Критерии исключения: неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования; глаукома или

офтальмогипертензия в анамнезе, псевдоэкссфолиативный синдром, синдром пигментной дисперсии, афакия, витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе; воспалительные заболевания на исследуемом глазу.

Пациенты были разделены на 6 групп:

№ 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)

Местные гипотензивные препараты назначались дважды: за день до инъекции (в 8 ч вечера) и в день инъекции за 2 часа до манипуляции (в 8 утра).

Всем пациентам проводили стандартные офтальмологические методы обследования: визометрию, рефрактометрию, тонометрию, периметрию.

Всем пациентам измеряли ВГД точечным контактным тонометром ICare Pro до ИВВ (T_0), через 1 минуту после ИВВ (T_1), 30 минут (T_2), 60 минут (T_3) и через 180 минут (T_4). Динамику измерения ВГД измеряли во время трех «загрузочных» инъекций и через год после начала лечения.

Измерение переднезадней оси глаза (ПЗО) проводилось с использованием томографа Revo NX (Optopol, Польша). Измерение проводили однократно до ИВВ.

При помощи оптической когерентной томографии переднего сегмента (AS-ОКТ) томографа Revo NX (Optopol, Польша) исследовали основные параметры состояния иридохрусталиковой диафрагмы: оценивали глубину передней камеры (ГПК), размеры угла передней камеры (УПК). Выполнены

измерения величины открытия угла (в градусах °), дистанции открытия угла (AOD500, AOD750; angle opening distance, мм) и иридотрабекулярного пространства на тех же дистанциях (TISA500, TISA750; trabecular-iris space area, мм²).

Оптическую когерентную томографию ДЗН проводили в режиме увеличенной глубины изображения Enhanced Depth Image (EDI) с использованием прибора Spectralis HRA+ОСТ «Heidelberg Engineering» (Германия). Анализировали ширину отверстия мембраны Бруха, ширину экскавации ДЗН, глубину экскавации ДЗН, расстояние до решетчатой пластинки (РП). Толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) определяли на приборе «Heidelberg Engineering» (Германия).

Проводилось сканирование области диска зрительного нерва (ДЗН; 4×4 мм) при помощи ОКТ-ангиографии с использованием аппарата Revo NX (Optopol Technology SA, Польша). Используя стандартную автоматическую сегментацию и программное обеспечение, были получены карты плотности кровотока и скелетонизированной плотности радиальных перипапиллярных капилляров (РПК).

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

В данном исследовании использовался препарат «Эйлеа» (афлиберцепт, «Байер Фарма АГ» (Германия); рег. №: ЛП-003544 от 29.03.16) в объеме 0,05 мл (2 мг) и препарат «Визкью» (бролуцизумаб, «NOVARTIS PHARMA STEIN, AG» (Швейцария); рег. №: ЛП-006598 от 24.11.2020) в объеме 0,05 мл (6 мг). После трех «загрузочных доз» пациенты переходили на режим «лечи и продлевай» (treat and extend). На протяжении года антиангиогенной терапии пациентам в 1-ой группе было проведено в среднем 9 ИВВ, во 2-ой группе было проведено сопоставимое количество ИВВ (p=0,24), в 3-ей группе - в среднем 7 ИВВ бролуцизумаба, данное количество инъекций было статистически ниже, чем в 1-ой группе (p=0,01). В группах, где применялись местные гипотензивные препараты, среднее количество инъекций составило 9

ИБВ афлиберцепта, что было сопоставимо с 1-ой группой ($p=0,94$). Разница между количеством ИБВ учитывалась при статистической обработке и анализе полученных данных.

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 ИБВ 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

В трех группах определялась закономерная динамика изменения ВГД во время инъекций: наблюдалось резкое повышение офтальмотонуса через 1 минуту после введения анти-VEGF препарата ($p<0,001$), затем ВГД снижалось к 30 мин и 60 мин после ИБВ, через 180 мин показатель ВГД приближался к исходному. Такое изменение ВГД было характерно для каждого измерения во время ИБВ (табл. 1). При сравнении ВГД через 1 минуту после ИБВ афлиберцепта у пациентов с собственным хрусталиком подъем ВГД был статистически выше, чем у пациентов с артификацией ($p<0,001$). Через год от начала лечения, в 1-ой группе ВГД через 1 минуту после ИБВ было статистически выше, чем при начальных (трех загрузочных) ИБВ ($p<0,001$), чего не наблюдалось в группе с ИОЛ. Через год после начала лечения у пациентов 1-ой группы, получивших большее количество инъекций, наблюдалось более высокое повышение ВГД через 1 мин после ИБВ ($R^2=0,68$, $p<0,001$), у пациентов с наличием ИОЛ данная связь не определялась ($p=0,62$).

ВГД через 1 мин после ИВВ в группе с бролуцизумабом было статистически выше во время всех измерений по сравнению с группой афлиберцепта ($p < 0,05$). В 3-ей группе через год исследования ВГД через 1 мин после ИВВ бролуцизумаба не отличалось по сравнению с измерениями ВГД во время первых трех инъекций ($p = 0,2$), также не наблюдалось корреляционной связи между количеством инъекций и повышением офтальмотонуса через 1 мин ($p = 0,51$).

Таблица 1. Динамика изменения ВГД на фоне терапии афлиберцепта (1-ая и 2-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа).

	ВГД, мм рт. ст.	1 группа	2 группа	3 группа	p_{1-2}	p_{1-3}
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$		
1 ИВВ	ВГД T_0	14,6 \pm 1,8	13,9 \pm 1,6	15,3 \pm 1,2	$p = 0,14$	$p = 0,42$
	ВГД T_1	35,9 \pm 4,7 $p_{1-2} < 0,001^*$	29,5 \pm 2,9 $p_{1-2} < 0,001^*$	42,2 \pm 6,7 $p_{1-2} < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p = 0,001^*$
	ВГД T_2	17,9 \pm 1,9 $p_{1-3} < 0,001^*$	16,2 \pm 2,6 $p_{1-3} < 0,001^*$	17,8 \pm 1,4 $p_{1-3} < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p = 0,84$
	ВГД T_3	15,9 \pm 1,8 $p_{1-4} = 0,09$	14,9 \pm 1,9 $p_{1-4} = 0,6$	17,3 \pm 1,5 $p_{1-4} < 0,001^*$	$p = 0,16$	$p = 0,001$
	ВГД T_4	15 \pm 1,7 $p_{1-5} = 0,92$	14,1 \pm 1,6 $p_{1-5} = 0,82$	15,5 \pm 1,3 $p_{1-5} = 0,72$	$p = 0,18$	$p = 0,32$
2 ИВВ	ВГД T_0	14,6 \pm 1,9	14,1 \pm 1,6	15,1 \pm 1,5	$p = 0,16$	$p = 0,51$
	ВГД T_1	36,2 \pm 4,8 $p_{1-2} < 0,001^*$	29,5 \pm 3 $p_{1-2} < 0,001^*$	42,9 \pm 6,7 $p_{1-2} < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p = 0,001^*$
	ВГД T_2	18,2 \pm 1,6 $p_{1-3} < 0,001^*$	16,4 \pm 2,5 $p_{1-3} < 0,001^*$	18 \pm 1,2 $p_{1-3} < 0,001^*$	$p = 0,001^*$	$p = 0,43$
	ВГД T_3	16,4 \pm 1,6 $p_{1-4} = 0,003^*$	14,7 \pm 1,5 $p_{1-4} = 0,001^*$	17,4 \pm 1,5 $p_{1-4} < 0,001^*$	$p = 0,09$	$p = 0,001^*$
	ВГД T_4	14,8 \pm 1,6 $p_{1-5} = 0,91$	14,2 \pm 1,5 $p_{1-5} = 0,24$	15,3 \pm 1,4 $p_{1-5} = 0,41$	$p = 0,22$	$p = 0,34$
3 ИВВ	ВГД T_0	14,6 \pm 1,8	14,1 \pm 1,7	15,6 \pm 1,1	$p = 0,13$	$p = 0,13$
	ВГД T_1	37,2 \pm 5,7 $p_{1-2} < 0,001^*$	30,2 \pm 2,8 $p_{1-2} < 0,001^*$	43,4 \pm 7,2 $p_{1-2} < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p = 0,001^*$

	ВГД Т2	18,1±1,8 p ₁₋₃ <0,001*	16,9±2,4 p ₁₋₃ <0,001*	17,6±1,4 p ₁₋₃ <0,001*	p=0,006*	p=0,1
	ВГД Т3	15,2 ±2 p ₁₋₄ =0,001*	14,6 ±1,6 p ₁₋₄ =0,02*	17,4 ±1,6 p ₁₋₄ <0,001*	p=0,09	p=0,001*
	ВГД Т4	14,7±1,8 p ₁₋₅ =0,98	14,3 ±1,6 p ₁₋₅ =0,43	15,3 ±1,2 p ₁₋₅ =0,35	p=0,18	p=0,42
Через год лечения	ВГД Т0	15,2±1,6	14,1±1,8	15,6±1	p=0,15	p=0,24
	ВГД Т1	42,4±4,2 p ₁₋₂ <0,001*	30,2 ±3,1 p ₁₋₂ <0,001*	45,9 ±5,3 p ₁₋₂ <0,001*	p<0,001*	p=0,01*
	ВГД Т2	19,1±1,2 p ₁₋₃ <0,001*	17,1±2,3 p ₁₋₃ <0,001*	17,8±1,4 p ₁₋₃ <0,001*	p=0,01*	p=0,032*
	ВГД Т3	15,7 ±1,9 p ₁₋₄ =0,22	14,8 ±1,6 p ₁₋₄ =0,3	17,3 ±1,5 p ₁₋₄ <0,001*	p=0,1	p=0,001*
	ВГД Т4	15±1,7 p ₁₋₅ =0,48	14,3 ±1,3 p ₁₋₅ =0,83	15,2 ±1,1 p ₁₋₅ =0,65	p=0,13	p=0,74

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

При анализе ГПК по данным AS-ОКТ на фоне ИВВ афлиберцепта (1-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа) определялось уменьшение размеров через 4 месяца и после года по сравнению с данными до лечения (табл. 2). Была определена обратная зависимость подъема офтальмотонуса сразу после инъекции от размеров ГПК у пациентов после ИВВ афлиберцепта ($R^2=0,54$, $p<0,001$) и у пациентов после ИВВ бролуцизумаба ($R^2=0,52$, $p<0,001$). Через год лечения большее количество ИВВ не приводило к большему уменьшению ГПК в группе бролуцизумаба ($p=0,67$), в отличие от группы афлиберцепта ($r=0,42$, $p=0,023$), в связи с проведением меньшего количества инъекций бролуцизумаба.

ГПК у пациентов с наличием ИОЛ статистически не изменялась на фоне многократных ИВВ анти-VEGF препарата (табл. 2).

Таблица 2. Изменения размеров ГПК у пациентов на фоне ИВВ афлиберцепта (1-ая и 2-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа).

	ГПК до ИВВ, мм M±σ	ГПК через мес. после 1 ИВВ, мм M±σ	ГПК через мес. после 3 ИВВ, мм M±σ	ГПК через год лечения, мм M±σ	Разница показателей до ИВВ и через месяц после 3 ИВВ	Разница показателей до ИВВ и через год лечения
1 группа	2,61±0,35	2,61±0,35	2,61±0,35	2,56±0,36	0,03 ± 0,02 (p<0,001*)	0,047 ± 0,03 (p<0,001*)
2 группа	4,3±0,67	4,3±0,68	4,3±0,68	4,3±0,68	0,01 ± 0,02 (p=0,1)	0,01 ± 0,03 (p=0,3)
3 группа	2,61±0,12	2,61±0,12	2,59±0,12	2,57±0,11	0,01 ± 0,01 (p=0,02*)	0,02 ± 0,02 (p<0,001*)

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

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. Параметры УПК во 2-ой группе до начала лечения статистически не влияли на острый подъем ВГД сразу после ИВВ анти-VEGF препарата (табл. 3).

У пациентов 1-ой и 3-ей групп были определены статистически значимые изменения УПК с носовой и височной стороны через 4 месяца от начала лечения по сравнению с данными до инъекций (табл. 3). Через год лечения в обеих группах было выявлено уменьшение размеров УПК, AOD500 и AOD750, TISA500, TISA750 как с носовой, так и с височной стороны.

Меньшие размеры УПК как с носовой, так и височной стороны приводили к большему повышению ВГД через 1 мин после ИВВ афлиберцепта ($R^2 = 0,52$, $p<0,001$; $R^2 = 0,51$, $p<0,001$, соответственно) и бролуцизумаба ($R^2 = 0,46$, $p<0,001$; $R^2 = 0,51$, $p<0,001$, соответственно).

В группе афлиберцепта была найдена прямая умеренная корреляционная связь между сужением УПК с височной ($r = 0,42$, $p=0,02$) и носовой ($r = 0,4$, $p=0,047$) стороны и количеством инъекций. В отличие от 1-

ой группы большее количество ИВВ бролуцизумаба не влияло на изменения УПК как с носовой, так и височной стороны ($p=0,67$).

Таблица 3. Динамика изменения параметров угла передней камеры у пациентов на фоне ИВВ афлиберцепта (1-ая и 2-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа).

Параметры		До ИВВ M±σ	Через месяц после 1 ИВВ M±σ	Через месяц после 3 ИВВ M±σ	Через год лечения M±σ	Разница показателей до ИВВ и через месяц после 3 ИВВ	Разница показателей до ИВВ и через год лечения
УПК _{вис} , °	1 группа	29,63±7,46	29,59±7,45	29,14±7,56	28,5±7,36	0,49 ± 0,75° ($p=0,008^*$)	1,13 ± 0,96° ($p<0,001^*$)
	2 группа	46,53±3,26	46,52±3,24	46,44±3,3	46,41±3,28	0,1 ± 0,3° ($p=0,13$)	0,1 ± 0,3° ($p=0,1$)
	3 группа	31,1±6,6	31,1±6,5	30,6±6,6	29,7±6,8	0,47 ± 0,54° ($p=0,001^*$)	1,32 ± 1,19° ($p<0,001^*$)
УПК _{нос} , °	1 группа	30,8±8,2	30,76±8,2	30,28±8,2	29,36±8,1	0,52 ± 0,78° ($p=0,006^*$)	1,44 ± 0,93° ($p<0,001^*$)
	2 группа	46,77 ± 3,56	46,76± 3,56	46,73± 3,55	46,68± 3,58	0,01 ± 0,1° ($p=0,3$)	0,04 ± 0,1° ($p=0,1$)
	3 группа	30,9±8,9	30,9±8,8	30,2±8,9	29,6±8,9	0,74 ± 0,86° ($p=0,001^*$)	1,29 ± 1,1° ($p<0,001^*$)

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

По данным парного линейного регрессионного анализа меньшие размеры ПЗО ($R^2=0,72$, $p<0,001$), меньшая ГПК ($R^2=0,54$, $p<0,001$), меньшие размеры УПК 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):

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

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.

По данным ОКТ ангиографии через год лечения на фоне многократных ИВВ анти-VEGF препаратов в трех группах было определено статистически значимое снижение плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК во всей области ДЗН, а также в области внутри ДЗН по сравнению с данными до лечения. При корреляционном анализе через год от начала лечения в трех группах было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВВ ассоциировалось со снижением плотности перфузии и скелетонизированной плотности РПК в области внутри ДЗН. Была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь в 1-ой и 2-ой группах между количеством ИВВ и снижением гемодинамики РПК в области внутри ДЗН (табл. 4).

При анализе морфометрических параметров ДЗН были определены изменения ширины и глубины экскавации в горизонтальном срезе ДЗН в трех группах, которые коррелировали с большим увеличением офтальмотонуса, однако расстояние до передней поверхности РП и расстояние до конечных точек мембраны Бруха не меняли своего положения. Большее количество инъекций ассоциировалось с увеличением ширины и глубины экскавации ДЗН в 1-ой группе и во 2-ой группе. Данные изменения объясняют боковую компрессию преламинарных тканей ДЗН под воздействием высокого ВГД (повышение ВГД более 15 мм рт.ст. от исходного) (табл. 4).

Снижение общей толщины СНВС на фоне многократных ИВВ анти-VEGF препарата происходило за счет изменений в височном и нижне-височном секторах в трех группах. При корреляционном анализе в 1-ой и 2-ой группах была определена взаимосвязь изменений от количества инъекций и степени повышения офтальмотонуса. 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 (в 1-ой группе $r=0,45$, при $p=0,01$, во 2-ой группе $r=0,67$, при $p=0,001$, в 3-ей группе $r=0,49$, при $p=0,024$) и нижне-височном секторе (в 1-ой группе $r=0,4$, при $p=0,03$, во

2-ой группе $r=0,59$, при $p=0,001$, в 3-ей группе $r=0,6$, при $p=0,004$). Таким образом, на изменение толщины СНВС оказывает влияние не только резкое повышение ВГД через 1 мин после ИВВ афлиберцепта на фоне многократных инъекций, но и резорбция экссудативного процесса в макулярной зоне.

Таблица 4. Анализ гемоперфузии ДЗН, морфометрических параметров ДЗН, СНВС на фоне ИВВ афлиберцепта (1-ая и 2-ая группа) и бролуцизумаба (3-я группа).

Показатель	Группа	До ИВВ	Через месяц после 1 ИВВ	Через месяц после 3 ИВВ	Через год	Взаимосвязь изменений от кол-ва инъекций	Взаимосвязь изменений от степени повышения ВГД после ИВВ
Плотность перфузии РПК Область ДЗН, Ме	1 группа	36,6	36	36	35,9 *	$p=0,61$	$p=0,34$
	2 группа	37,6	37,6	37,55	37,3*	$p=0,56$	$p=0,42$
	3 группа	36,2	35,8	35,2	34,7 *	$p=0,43$	$p=0,55$
Плотность перфузии РПК Область внутри ДЗН, Ме	1 группа	33,6	33,2	32,9	31,9*	$p=0,03^{**}$, $r_s=0,4$	$p<0,001^{***}$, $r_s=0,75$
	2 группа	35,6	35,5	35,5	34,7*	$p=0,03^{**}$, $r_s=0,44$	$p=0,02^{**}$, $r_s=0,42$
	3 группа	32,5	33,6	33,6	29,5*	$p=0,43$	$p=0,005^{***}$, $r_s=0,5$
Скелетонизированная плотность РПК Область ДЗН, Ме	1 группа	19,6	19,1	19,1	18,7*	$p=0,45$	$p=0,47$
	2 группа	19,6	19,5	19,5	19,2*	$p=0,51$	$p=0,52$
	3 группа	18,7	18,4	18,4	18,4 *	$p=0,61$	$p=0,58$
Скелетонизированная плотность РПК Область внутри ДЗН, Ме	1 группа	16,3	16,3	16,3	15,8*	$p=0,03^{**}$, $r_s=0,5$	$p=0,002^{***}$, $r_s=0,6$
	2 группа	17,1	16,9	16,9	16,35*	$p=0,02^{**}$, $r_s=0,43$	$p=0,04^{**}$, $r_s=0,38$
	3 группа	16	16	16	15,1*	$p=0,23$	$p=0,004$, $r_s=0,6$
Ширина экскавации ДЗН, мкм Ме	1 группа	642	642	641,5	659,5*	$p=0,001^{***}$, $r_s=0,6$	$p=0,02^{**}$, $r_s=0,4$,
	2 группа	598	598	598	605 *	$p=0,03^{**}$, $r_s=0,4$	$p=0,04^{**}$, $r_s=0,4$
	3 группа	723	723,5	723,5	730,5*	$p=0,48$	$p=0,001^{***}$, $r_s=0,61$
Глубина экскавации ДЗН, мкм Ме	1 группа	234	234	235	241,5*	$p<0,001^{***}$, $r_s=0,7$	$p=0,01^{**}$, $r_s=0,5$
	2 группа	174	174,5	174	175,5*	$p=0,01^{**}$, $r_s=0,5$	$p=0,01^{**}$, $r_s=0,5$,

	3 группа	235,5	235,5	234,5	244 *	p=0,47	p=0,005***, r _s =0,38
Общая толщина СНВС, мкм M±σ	1 группа	108,2±9	108 ±8,7	107,6 ±8,9	106,3 ±8,5*	p=0,43	p=0,51
	2 группа	107±11,6	106,9 ±11,7	106,8 ±11,7	105,8 ±11,4*	p=0,47	p=0,32
	3 группа	106,8±7,4	106,4 ±7,4	106,2 ±7,1	105,9 ±7,4 *	p=0,41	p=0,58
Толщина височного сектора СНВС, мкм M±σ	1 группа	73,9 ± 11,5	73,92 ±11,3	73,1 ±11,3	70 ± 11,5*	p=0,02**, r=0,42	p=0,02**, r=0,44
	2 группа	75,3 ± 14,6	75 ± 14,8	74,7 ±14,8	71,1 ± 13,4*	p=0,001***, r=0,67,	p=0,001***, r=0,57
	3 группа	77,2 ± 13	77,1 ± 13	77± 13	75,5± 13*	p=0,33	p=0,42
Толщина нижне-височного сектора СНВС, мкм M±σ	1 группа	139,3 ±19	138,8 ±19,2	138,8 ±19,2	135,3 ±19,2*	p=0,001***, r=0,6	p=0,04**, r=0,38
	2 группа	135 ±20	134,9 ±20	138,9 ±20,2	132,9 ±20,2*	p=0,014**, r=0,44	p=0,01**, r=0,5
	3 группа	138,9 ±12,4	138,3 ±13,4	138 ±12,6	137,4 ±12,6*	p=0,57	p=0,54

Примечание: * - различия показателей до ИВВ и через год лечения статистически значимы (p<0,05); ** - корреляция значима на уровне 0,05; *** - корреляция значима на уровне 0,01.

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 группой контроля (p<0,001) во время всех инъекций (табл. 5). Максимальное снижение ВГД наблюдалось при использовании фиксированной комбинации бримонидин-тимолол (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).

Таблица 5. Различия ВГД (мм рт.ст.) после профилактических инстилляций по сравнению с контрольной группой.

		ВГД, мм рт.ст. М, [ДИ 95%], p			
		1 ИВВ	2 ИВВ	3 ИВВ	год лечения
Группа Бринзоламид 1%	T1	3,84 [1,58-6,1] p<0,001*	5,26 [2,86 – 7,66] p<0,001*	5,49 [3,1 – 7,88] p<0,001*	10,97 [8,8 – 13,15] p<0,001*
Группа Бринзоламид - Тимолол	T1	6,6 [4,34-8,85] p<0,001*	7,23 [4,83 -9,63] p<0,001*	7,79 [5,4 – 10,2] p<0,001*	13,7 [11,5 – 15,9] p<0,001*
Группа Бримонидин - Тимолол	T1	11,5 [9,23-13,8] p<0,001*	12,3 [9,92-14,7] p<0,001*	13,1 [10,7- 15,5] p<0,001*	18,9 [16,8- 21,2] p<0,001*

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

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 аналогичным показателем 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 толщины 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 повышения 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 работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Андреева Ю. С., Алхарки Л., Шеланкова А. В., Будзинская М. В. Роль оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза в выявлении предикторов офтальмогипертензии при анти-VEGF терапии // **Национальный журнал Глаукома.** — 2023. — Т. 22. — № 2. — С. 62–70.
2. Андреева Ю. С., Л. Алхарки, Шеланкова А. В., Плюхова А. А., Савочкина О. А., Будзинская М. В. Динамика изменения внутриглазного давления при интравитреальном введении афлиберцепта и бролуцизумаба при лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации // **Современные технологии в офтальмологии.** — 2023. — Т. 1. — С. 276–281.
3. Андреева Ю. С., Л. Алхарки, Шеланкова А. В., Плюхова А. А., Будзинская М. В. Характеристика параметров угла передней камеры на фоне многократных интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов // **Современные технологии в офтальмологии.** — 2023. — Т. 1. — С. 187–191.
4. Юсеф Н. Ю., Будзинская М. В., Андреева Ю. С., Плюхова А. А. Влияние офтальмогипертензии на изменение слоя нервных волокон сетчатки и перфузию диска зрительного нерва на фоне лечения препаратом бролуцизумаб у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации // **Национальный журнал Глаукома.** — 2023. — Т. 22. — № 3. — С. 61–69.
5. Андреева Ю. С., Шеланкова А. В., Будзинская М. В. Морфометрические изменения параметров диска зрительного нерва на фоне трёх загрузочных интравитреальных инъекций анти-VEGF препарата // **Современные технологии в офтальмологии.** — 2023. — Т. 2. — С. 234.
6. Будзинская М. В., Шеланкова А. В., Андреева Ю. С. Профилактика повышения уровня внутриглазного давления после интравитреальных инъекций // **Вестник офтальмологии.** — 2022. — Т. 138. — № 5–2. — С. 240–246.
7. Еричев В. П., Тарасенков А. О., Андреева Ю. С. Офтальмогипертензия вследствие интравитреальных инъекций // **Вестник офтальмологии.** — 2022. — Т. 138. — № 5–2. — С. 234–239.
8. Андреева Ю. С., Алхарки Л., Шеланкова А. В., Будзинская М. В. Динамические изменения передней камеры на фоне интравитреальных инъекций анти-VEGF препарата // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.** — 2022. — Т. 17. — № 4. — С. 22–24.
9. Андреева Ю. С., Шеланкова А. В., Плюхова А. А., Афанасьева М. А., Халатян А. С., Будзинская М. В. Изменения иридо-хрусталиковой диафрагмы на фоне трёх загрузочных интравитреальных инъекций anti-VEGF препарата // **Современные технологии в офтальмологии.** — 2022. — Т. 1. — С. 254–258.
10. Будзинская М. В., Плюхова А. А., Андреева Ю. С., Кургузова А. Г., Будзинская К. А. Опыт применения бролуцизумаба при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации // **Офтальмология.** — 2022. — Т. 19. — № 4. — С. 849–856.

11. Андреева Ю. С., Алхарки Л., Будзинская М. В. Сравнительный анализ параметров передней камеры глаза на фоне интравитреального введения афлиберцепта и бролуцизумаба // **Офтальмологические ведомости.** — 2024. — Т. 17 — № 1. — С. 39–50.
12. Андреева Ю.С., Алхарки Л., Будзинская М.В. Изменения уровня внутриглазного давления и биометрических показателей переднего сегмента глаза после интравитреальных инъекций // **Вестник офтальмологии.** — 2024. — Т. 140. — №2. — С. 7 -15.
13. Андреева Ю.С., Алхарки Л., Шеланкова А.В., Будзинская М.В. Местное применение гипотензивных препаратов с целью профилактики повышения уровня внутриглазного давления после интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов // **Вестник офтальмологии.** — 2024. — Т. 140. — №2. — С. 73- 79.

Список изобретений по теме диссертации:

- 1) М. В. Будзинская, А. В. Шеланкова, Ю. С. Андреева, Л. Алхарки 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, RU 2806527 С1.

Список сокращений, используемых в работе:

ВГД – внутриглазное давление	TISA500 - иридотрабекулярное пространство в 500 мкм от склеральной шпоры
нВМД – неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации	TISA750 – иридотрабекулярное пространство в 750 мкм от склеральной шпоры
ДЗН – диск зрительного нерва	РПК – радиальные перипапиллярные капилляры
ДИ – доверительный интервал	ПЗО – переднезадняя ось глаза
ИВВ – интравитреальное введение	СНВС – слой нервных волокон сетчатки
РП – решетчатая пластинка	EDI – Enhanced Depth Imagine (модуль увеличенной глубины изображения)
ОКТ – оптическая когерентная томография	VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста
ИОЛ – интраокулярная линза	AS-ОКТ – оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза
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	