

Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз первичной открытоугольной глаукомы

А.Б. Мовсисян^{1,2}, Н.Г. Глазко¹, А.Ю. Брежнев³, А.В. Куроедов^{2,4}

¹ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

⁴ФГУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Интравитреальные инъекции (ИВИ) относятся к революционным методам лечения целого ряда заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация, макулярный отек при пролиферативной диабетической ретинопатии и окклюзиях вен сетчатки, воспалительные заболевания сосудистой оболочки, патологическая миопия. За два последних десятилетия отмечается экспоненциальный рост числа ИВИ в мировой практике. Основные направления терапии включают в себя курсы периодических инъекций для достижения и поддержания необходимого эффекта. Исследования влияния сосудистого эндотелиального фактора роста на состояние сетчатки, его нейтропротективной роли, а также использования препаратов, блокирующих его действие в различных органах и тканях, выявили определенные различия в полученных результатах и их интерпретации, которые могут повлиять на тактику применения ИВИ и, следовательно, эффективность терапии. Понимание полученных результатов и изменения органа зрения на фоне проводимой терапии, в частности у пациентов с глаукомой, требует особого внимания. Прогнозируемое увеличение продолжительности жизни и численности населения, а также рост числа пациентов с глаукомой заставляют задуматься о том, что количество пациентов с сочетанной патологией, требующих проведения ИВИ, будет неуклонно расти. Имеется ряд исследований, оценивающих динамику глаукомного процесса на фоне проведения такой терапии. В связи с отсутствием статистически значимых данных об отрицательном влиянии на уровень внутриглазного давления в долгосрочной перспективе, ширину и глубину экскавации диска зрительного нерва и, в то же время, с наблюдаемым на фоне терапии улучшением зрительных функций проведение ИВИ можно считать безопасным методом лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сочетанной патологией, требующей соответствующего лечения.

Ключевые слова: интравитреальные инъекции, глаукома, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ганглиозные клетки сетчатки, слой нервных волокон сетчатки, внутриглазное давление, оптическая когерентная томография, диск зрительного нерва.

Для цитирования: 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;21(4):227–234. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-227-234.

Effect of intravitreal injections on the progression and prognosis of primary open-angle glaucoma

A.B. Movsisyan^{1,2}, N.G. Glazko¹, A.Yu. Brezhnev³, A.V. Kuroyedov^{2,4}

¹Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

⁴P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Intravitreal injections (IVI) have revolutionized management strategies for many disorders, e.g., age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema, retinal vein occlusion, choroidal inflammatory diseases, and pathologic myopia. Over the last two decades, exponential growth in the rate of IVIs has been seen worldwide. Primary therapeutic modalities include the courses of periodic injections to achieve and maintain the desired effect. Studies on the effects and neuroprotective role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and agents blocking its action in various organs and tissues on the retina have demonstrated some differences in the outcomes and their interpretation which potentially affect IVI management strategy and treatment efficacy. Understanding the results and ocular changes in response to therapy (particularly in patients with glaucoma) requires special attention. A predicted increase in life expectancy and the number of patients with glaucoma suggests that the number of patients with several eye diseases who require IVIs will inevitably increase. In addition, some studies evaluate glaucoma progression after IVIs. Considering a lack of relevant data on long-term adverse effects on IOP level and cup area, and improvement of visual functions, IVIs are regarded as a safe treatment modality in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and ocular comorbidities that require IVIs.

Keywords: intravitreal injections, glaucoma, vascular endothelial growth factor, retinal ganglionic cells, retinal nerve fiber layer, intraocular pressure, optical coherence tomography, optic disc.

For citation: Movsisyan A.B., Glazko N.G., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V. Effect of intravitreal injections on the progression and prognosis of primary open-angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):227–234 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-227-234.

ВВЕДЕНИЕ

Интравитреальные инъекции (ИВИ) относятся к революционным методам лечения целого ряда заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), макулярный отек при пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДРП) и окклюзиях вен сетчатки, воспалительные заболевания сосудистой оболочки, патологическая миопия. Впервые ИВИ начали использовать в 1911 г. как способ лечения отслойки сетчатки путем введения воздуха в витреальную полость. В дальнейшем ИВИ применялись для лечения эндофтальмита, цитомегаловирусного ретинита, отслоек сетчатки [1].

На сегодняшний день ИВИ — распространенный и эффективный малоинвазивный метод лечения различных заболеваний сетчатки и хориоидеи. За два последних десятилетия отмечается экспоненциальный рост числа ИВИ в мировой практике: в период с 1997 по 2001 г. было проведено около 5000 ИВИ, к 2007 г. их количество достигло 800 000, к 2009 г. — более 1 млн, а к 2016 г. только в США было выполнено более 5,9 млн введений [2, 3]. Относительно короткий период полувыведения лекарственных препаратов, вводимых интравитреально, привел к тому, что основные направления терапии включают в себя курсы периодических инъекций для достижения и поддержания необходимого эффекта.

VEGF-ФАКТОРЫ: УЧАСТИЕ В НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ СЕТЧАТКИ

Для обеспечения жизнедеятельности любой ткани необходимо как поступление питательных веществ и кислорода, так и удаление продуктов метаболизма и углекислого газа, что осуществляется за счет местного кровотока. В эмбриогенезе развитие сосудистой сети связано с образованием новых эндотелиальных клеток, их агрегацией в трубочки (васкулогенез) и образованием новых сосудов (ангиогенез). Во взрослом организме ангиогенез носит временный характер, являясь частью физиологических процессов (аналогично заживлению ран, репродуктивному циклу у женщин). Регуляция ангиогенеза осуществляется сигнальными белками, связывающимися с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток сосудов: это сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGFs) и их рецепторы (VEGFRs), плацентарный фактор роста (PlGF), ангиопоэтин и TIE-рецепторы, тромбоцитарный фактор роста В (PDGF-B), фактор стромальных клеток 1 (SDF-1), фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1), и сигналы от внеклеточного матрикса [4]. Доказано, что взаимодействие VEGF — VEGFR играет важную роль в регуляции эмбрионального васкулогенеза, а также ангиогенеза у взрослых [5]. В глазу VEGF вырабатывается эндотелиальными клетками, перицитами, а также нейронами сетчатки и астроцитами, клетками Мюллера, пигментным эпителием сетчатки и непигментированным цилиарным эпителием [6]. Снижение концентрации кислорода увеличивает содержание VEGF путем индукции HIF-1 и последующую транскрипционную активацию генов-мишеней [7]. Усиление транскрипции VEGF и активация ангиогенеза необходимы для восстановления кислородного и обменно-трофического обеспечения тканей, пораженных гипоксией.

В нейрофизиологических процессах VEGF опосредованно способствует пролиферации нейрональных клеток, стимулируя эндотелиальные клетки [8, 9]. Jin et al. в своем исследовании показали, что интравитреальное введение

VEGF усиливает пролиферацию нервных стволовых клеток в субвентрикулярной и субгранулярной зонах [10] и способствует последующему разрастанию аксонов [11, 12].

Ряд исследований, в которых изучалось состояние ишемизированных участков головного мозга после перенесенного инсульта, подтверждают участие VEGF в его восстановлении за счет стимуляции ангиогенеза, изменения сосудистой проницаемости, осуществления прямого нейропротективного действия и стимулирования нейрогенеза [13, 14].

Тесную взаимосвязь и согласованность процессов нейрогенеза и ангиогенеза после инсульта отмечают J.J. Ohab и P. Thored, описывая миграцию нейробластов вдоль сосудов головного мозга из субвентрикулярной зоны к ишемизированной области, где происходит постишемический ангиогенез [15, 16]. Thored et al. также выявили незначительный ангиогенез в поврежденном полосатом теле в отдаленном периоде после инсульта, что приводило к миграции нейробластов в эту область [16].

Исследование нейропротективного эффекта VEGF в условиях ишемии оценивает не только его опосредованное воздействие за счет улучшения перфузии ишемизированной зоны, но и прямое влияние на нейроны. P.S. Manoonkitiwongsa et al. приводят данные, согласно которым низкие дозы системного VEGF способствуют нейропротекции подверженного ишемии мозга без запуска процессов ангиогенеза, в свою очередь, высокие дозы VEGF стимулируют ангиогенез и не защищают ишемизированный мозг [17]. Экспериментальные исследования Kitagawa et al. на животных показали протективное действие VEGF при локальном применении, без воздействия на сосудистую проницаемость [18].

При изучении патофизиологии механизмов развития глаукомы выявлено повышение уровня концентрации цитокинов, в том числе VEGF, во влаге передней камеры у пациентов с различными видами глаукомы, такими как неоваскулярная глаукома, первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ), первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) и псевдоэксфолиативная глаукома [19–21].

W. Huang et al. (2014, 2016) провели сравнение концентрации VEGF во влаге передней камеры у пациентов с острым приступом закрытоугольной глаукомы (ЗУГ) и при ПЗУГ. Многоуровневый цитокиновый анализ выявил увеличение содержания VEGF во влаге передней камеры у пациентов с острым приступом ЗУГ: в 13,5 раза и 5,7 раза выше, чем у пациентов с ПЗУГ. Ряд авторов сходятся во мнении, что увеличение уровня VEGF во влаге передней камеры у больных с острым приступом ЗУГ связано с ишемией, гипоксией и повреждением гематоофтальмического барьера [19, 22–25]. Резко повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) при остром приступе ЗУГ может приводить к развитию ишемии в заднем отделе глаза. Экспериментальные исследования доказывают возможность продукции VEGF ганглиозными клетками сетчатки [26], что позволяет предполагать существование механизма усиления экспрессии VEGF в ответ на ишемию тканей сетчатки при остром приступе ЗУГ [23].

Для изучения прямого нейропротективного воздействия VEGF-A на нейроны независимо от кровотока K. Nishijima et al. использовали эксплантат сетчатки крысы. В исходно аваскулярной сетчатке формирование и распределение поверхностной сосудистой сети начинались от диска зрительного нерва (ДЗН) и распространялись снаружу, параллельно поверхности, вплоть до ее края [26].

Непосредственное воздействие VEGF-A на ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) описывают R. Foxton et al. На животных моделях индуцированной стауроспорином гибели ГКС и экспериментальной модели гипертензивной глаукомы продемонстрировали непосредственное воздействие VEGF-A на ГКС. Для выживания выделенных ГКС требовалось воздействие на рецептор VEGF-2 с целью запуска сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt/, играющего решающую роль в регуляции роста, выживания и метаболизма клеток, а при блокаде VEGF-A увеличивалась гибель нейрональных клеток в гипертензивной модели глаукомы [8]. Позднее Foxton et al. исследовали влияние нейтрализации VEGF-A на выживаемость нейронов сетчатки у мышей с диабетом и хориоидальной неоваскуляризацией. Они обнаружили усиленный апоптоз в слое ганглиозных клеток в обеих моделях после введения анти-VEGF, что указывает на то, что при положительном ответе сосудистой патологии на лечение сохраняется уязвимость нейронов к снижению уровня VEGF-A. Авторы также рассмотрели антероградный транспорт (от тела нейрона к синапсу) и обнаружили дистальное снижение транспорта в верхнем двухолмии после нейтрализации VEGF-A, возникающее до начала гибели ГКС. Этот феномен носит название потери дистального транспорта и описан как особенность ранних патологических изменений в моделях глаукомы, болезни Альцгеймера и Паркинсона. По результатам экспериментальных исследований Foxton et al. предположили, что VEGF-A может способствовать поддержанию и функционированию аксонального транспорта в нейронах сетчатки [27].

H. Park et al. провели экспериментальное исследование влияния ингибирования VEGF на нейрональные клетки сетчатки крыс с диабетом. После интравитреального введения анти-VEGF увеличивался апоптоз ГКС, и при помощи окрашивания TUNEL (от англ. TDT-mediated dUTP nick-end labeling) был выявлен запуск апоптоза в амакриновых и биполярных клетках. При помощи Вестерн-блоттинга и иммуногистохимического окрашивания было зафиксировано увеличение экспрессии фосфорилированного варианта АКТ1-киназы в ГКС и ее снижение в нейрональных клетках внутреннего ядерного слоя после введения анти-VEGF. Полученные авторами результаты доказывают, что введение анти-VEGF значительно увеличивает апоптоз ГКС и нейрональных клеток во внутреннем ядерном слое сетчатки при диабете. Ингибирование VEGF во внутреннем ядерном слое, затрагивающее сигнальный путь фосфорилированного варианта АКТ1, оказывает негативное влияние на апоптоз нейрональных клеток во внутренних слоях сетчатки при диабетическом поражении [28].

N. Froger et al. в эксперименте продемонстрировали высвобождение VEGF самими ГКС (аутокринная нейропротекция) для поддержания жизнедеятельности и снижение выживаемости ГКС при воздействии анти-VEGF. С использованием рекомбинантного VEGF-B было предположено участие рецепторов VEGF-R1 и паракринная нейропротекция продуцируемым VEGF глиальными и нейрональными клетками сетчатки, мезенхимальными стволовыми клетками. А при проведении анти-VEGF терапии (ранибизумаб или афлиберцепт) у пациентов с глаукомой по поводу сопутствующих заболеваний сетчатки (ВМД и ДМО) было выявлено значительное уменьшение толщины слоя аксонов ГКС. Исследователи при-

шли к выводу, что аутокринная нейропротекция VEGF имеет решающее значение для сохранения поврежденных ГКС у пациентов с глаукомой [29].

Увеличение частоты встречаемости глаукомы и заболеваний сетчатки, требующих анти-VEGF терапии [30], натолкнуло на необходимость изучения ее влияния на состояние нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток.

ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОКАЗАНИЯ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ

На сегодняшний день для интравитреального введения широко используются ингибиторы ангиогенеза, а также кортикостероиды. Для лечения неоваскулярной патологии макулярной области на фоне ВМД, патологической миопии и др. чаще всего используется анти-VEGF терапия ранибизумабом или афлиберцептом. Изначально эффективность ранибизумаба у пациентов с неоваскулярной ВМД (нВМД) была доказана в двух рандомизированных исследованиях MARINA и ANCHOR [31, 32], а эффективность афлиберцепта — в двойных слепых рандомизированных исследованиях VIEW 1 и VIEW 2, в которых сравнивались различные дозы и интервалы между введениями с ранибизумабом [33, 34].

Последующие исследования использования препаратов в реальной клинической практике выявили различия в подходах к лечению, влияющих на получаемые результаты и эффективность терапии. Различия касались преимущественно режимов введения ранибизумаба, в результате чего пациенты отмечали повышение остроты зрения (ОЗ), однако эти улучшения не соответствовали результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ). В свою очередь афлиберцепт применяли согласно рекомендациям, и повышение ОЗ было аналогичным описанному в РКИ [35].

Был проведен ряд исследований, посвященных изучению оптимальных режимов дозирования, сроков начала лечения. Согласно полученным данным было доказано, что проведение загрузочных инъекций играет важную роль для первоначального повышения ОЗ при терапии нВМД (AURA) [36, 37], регулярное проведение ИВИ позволяет поддержать достигнутое улучшение зрения у пациентов с нВМД (HORIZON) [36, 37]. Оптимальным режимом проведения ИВИ на сегодняшний день является treat-and-extend («лечить и увеличивать интервал»), а при использовании режима PRN («pro re nata», «по потребности») в случае декомпенсации проведения одной инъекции может быть недостаточно для подавления активности неоваскулярной сети и возврата достигнутых ранее улучшений (SUSTAIN) [38–42]. Исследования также сравнивали супрессию VEGF после инъекции при терапии афлиберцептом и ранибизумабом и выявили, что продолжительность эффекта афлиберцепта в среднем в 2 раза больше, чем у ранибизумаба, что объясняется молекулярными особенностями и, в частности, скоростью выведения молекул препарата из глаза [37, 43].

Сравнительно недавно была разработана молекула бродулизумаба, представляющая собой гуманизированный одноцепочечный фрагмент антитела, способный связывать все изоформы VEGF-A [44]. По результатам мультицентровых рандомизированных исследований (HAWK and HARRIER) было установлено, что он не уступает

по эффективности влияния на ОЗ афлиберцепту. Безопасность бrolуцизумаба была оценена в течение 96 нед. лечения и не уступала таковой афлиберцепта, при этом при лечении бrolуцизумабом отмечалась более быстрая и эффективная резорбция жидкости [45].

При лечении постокклюзионной отечной макулопатии помимо anti-VEGF препаратов используются стероиды. В клинических исследованиях было изучено влияние основных препаратов для интравитреального введения: триамцинолона, дексаметазона, ранибизумаба, бевацизумаба и афлиберцепта. При этом достоверной разницы в эффективности лечения anti-VEGF и кортикостероидами по данным центральной толщины сетчатки и ОЗ выявлено не было. Однако ИВИ позволяли достичь выраженного снижения центральной толщины сетчатки уже после первой инъекции [46].

В лечении диабетического макулярного отека помимо совместного использования anti-VEGF препаратов и стероидов изучено их совместное применение и переходы с одного вида терапии на другой. Смена anti-VEGF терапии на кортикостероидную происходит в случае отсутствия ответа структур сетчатки на применяемый метод [46].

При этом рекомендуется переходить на введение интравитреального имплантата сразу же после выявления резистентности к anti-VEGF, что позволит добиться большей эффективности [48]. Но добавление имплантата дексаметазона к курсу терапии ранибизумабом не влияет на ОЗ, а в отдаленном периоде наблюдения отмечается более выраженное снижение центральной толщины сетчатки, чем при монотерапии ранибизумабом [49, 50].

Широкое применение ИВИ в клинической практике привело к возникновению ряда вопросов относительно тактики проведения ИВИ и в до-, и в послеоперационном периоде, с учетом наличия сопутствующих заболеваний глаза. Интерпретация полученных результатов и изменения органа зрения на фоне проводимой терапии, в частности у пациентов с глаукомой, требуют особого внимания.

Роль гипотензивной терапии после проведения интравитреальных инъекций лекарственных препаратов у пациентов с глаукомой и послеоперационной офтальмогипертензией

Прогнозируемое увеличение продолжительности жизни и численности населения [51], а также рост числа пациентов с глаукомой [52] заставляют задуматься о том, что количество пациентов с сочетанной патологией (ВМД, диабетическая ретинопатия, постокклюзионная ретинопатия) также будет неуклонно расти. По этой причине потребуются особое внимание к терапии, с пониманием необходимого объема лечения и обоснованного подхода к оценке наблюдаемых изменений.

ПОУГ, характеризующаяся прогрессирующей нейрооптикопатией, повышением ВГД выше толерантного уровня и характерным изменением поля зрения, является одной из главных причин снижения зрения и слепоты в мире [52, 53]. Сочетание ее с вышеуказанными патологиями приводит к быстрому снижению зрительных функций, поэтому требует постоянного динамического контроля.

Снижение толщины слоя нервных волокон (СНВС), слоя ГКС и расширение экскавации ДЗН являются характерными структурными признаками прогрессирующей

глаукомного процесса [52]. Единственным способом замедлить эти изменения является динамический контроль и поддержание целевого уровня ВГД соответственно стадии процесса [52, 54, 55].

По данным многочисленных исследований, повышение уровня ВГД после проведения ИВИ является характерным и ожидаемым. При сравнении групп пациентов без глаукомных изменений и с верифицированным диагнозом компенсированной ПОУГ в раннем послеоперационном периоде, после введения ингибиторов ангиогенеза в полость стекловидного тела, наблюдалось повышение уровня ВГД в течение первых 2 ч, самостоятельно компенсирующееся без назначения и/или при коррекции местной гипотензивной терапии [56]. Авторы исследований в качестве ключевого момента в отношении глаз с глаукомой, требующих соответствующей терапии, отмечают обязательную компенсацию процесса пациентам с повышенным уровнем ВГД. В качестве первого этапа целесообразна коррекция местной терапии или проведение антиглаукомной операции проникающего типа с одномоментным введением ИВИ ингибиторов ангиогенеза и последующей загрузочной дозой через 1 мес. [57–59].

Несмотря на противоречивые результаты исследований в отношении назначения гипотензивных препаратов в качестве предоперационной подготовки, необходимости в этом нет, так как повышение ВГД носит спорадический характер и не нуждается в медикаментозной коррекции по многочисленным данным [56, 58, 60]. При выборе лекарственного препарата необходимо принимать во внимание противопоказания, факторы риска, анамнез заболевания и уровень ВГД. Также имеются нюансы назначения антигипертензивной терапии пациентам в послеоперационном периоде со вторичной неоваскулярной глаукомой. Это относится к препаратам группы аналогов простагландинов: их нежелательно применять при наличии признаков воспаления, которое может усилиться в ответ на увеличение уровня простагландинов во влаге передней камеры. Также их не следует использовать при наличии гониосинехий, так как доступ влаги к увеосклеральным путям может быть нарушен, и эффективность препарата в связи с этим может быть низкой [61–63]. Препаратами выбора в таком случае являются β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы [52]. При сохранении декомпенсации ВГД на фоне назначенной гипотензивной терапии целесообразно проведение фистулизирующих операций или имплантация дренажей. Препараты, относящиеся к группе простагландинов, пациентам с неоваскулярной формой ВМД, по данным имеющихся исследований, указывающих на их роль в развитии макулярного отека, назначать не рекомендуется [61–63].

Интравитреальное введение имплантата дексаметазона в динамике характеризуется повышением уровня ВГД, как правило, легким (30% ВГД, ≥ 25 мм рт. ст.) и хорошо переносимым, оно разрешается при местном лечении (54%) и редко требует хирургического вмешательства (0,9%) [64]. Наибольшее повышение ВГД наблюдается через 2 мес. после имплантации. При отсутствии осложнений повторное введение имплантатов дексаметазона повышением ВГД не сопровождается. Пациенты с сочетанной патологией, окклюзией центральной вены сетчатки и глаукомой или глазной гипертензией больше всего подвержены риску повышения ВГД в послеоперационном периоде. Частота хирургического вмешательства по пово-

ду катаракты значительно увеличивается при повторных ИВИ имплантатов дексаметазона [65], такая же тенденция наблюдается и при многочисленных повторных введениях ингибиторов ангиогенеза [66, 67]. Помимо вышеуказанных, к факторам риска повышения ВГД в послеоперационном периоде относятся молодой возраст, короткая осевая длина глаза и отсутствие перенесенной витректомии в анамнезе [68, 69].

Учитывая все вышеуказанные данные, можно с уверенностью говорить о том, что наличие подтвержденного диагноза глаукомы не является абсолютным противопоказанием для ИВИ, однако такие пациенты с сочетанной патологией требуют индивидуального подхода с точки зрения контроля компенсации ВГД.

Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз глаукомы

Как уже отмечалось ранее, хотя наличие глаукомы не является противопоказанием для проведения ИВИ, остается открытым вопрос о влиянии данного вмешательства на течение и прогноз глаукомного процесса. На сегодняшний день повышение ВГД считается одним из факторов риска повреждения зрительного нерва и единственным модифицируемым в отношении развития и прогрессирования глаукомы [70]. Имеются противоречивые данные многочисленных исследований: по результатам одних отмечается уменьшение толщины СНВС и увеличение площади экскавации ДЗН, что говорит о прогрессировании глаукомного процесса [52, 54, 57], по результатам других — достоверных изменений по данным оптической когерентной томографии не наблюдается, однако авторы указывают на необходимость проведения дальнейших проспективных исследований [71, 72]. Также получены данные об истончении внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток как в глазах с глаукомными изменениями, так и без них после ИВИ, при этом истончение СНВС в этих глазах происходило с одинаковой скоростью [73].

VEGF представляет собой ангиогенный фактор, способствующий патологической неоваскуляризации при ВМД или ПДРП. На сегодняшний день рассматривается его нейротрофическая и нейропротекторная роль, хотя клеточные механизмы в тканях сетчатки, лежащие в основе нейрозащиты VEGF, остаются неуловимыми. По результатам одного из проведенных исследований, секреция VEGF ГКС поддерживает их жизнеспособность, в то время как нейтрализация VEGF специфическими антителами или «ловушками» резко снижает выживаемость ГКС. Полученные результаты указывают на аутокринный характер нейрозащиты VEGF в отношении ГКС, также в исследовании получены данные о паракринном характере нейрозащиты ГКС. У пациентов с глаукомой, которым вводили препараты, блокирующие VEGF (ранибизумаб или афлиберцепт), отмечалось значительное уменьшение толщины слоя аксональных волокон ГКС, что согласуется с вероятным снижением аутокринной стимуляции VEGF ГКС. Данные результаты свидетельствуют о том, что аутокринная нейрозащитная функция VEGF играет решающую роль в сохранении поврежденных ГКС, например, у пациентов с глаукомой [74].

Представленные в литературе данные о влиянии длительной анти-VEGF терапии на состояние СНВС разнят-

ся. Достоверно известно, что при «сухой» форме ВМД не происходит изменения толщины СНВС и параметров ДЗН [75], у пациентов с ранее установленным диагнозом ПОУГ не утяжеляет течение глаукомы [76]. Так, Horsley et al. оценивали влияние многократных ИВИ анти-VEGF препаратов на толщину СНВС у пациентов с нВМД. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от применяемого анти-VEGF препарата, всем пациентам было выполнено не менее 10 инъекций. Авторы не обнаружили достоверной динамики толщины СНВС при длительном лечении независимо от используемого препарата и пришли к выводу, что, несмотря на возможность колебаний ВГД после ИВИ и известные нейротрофические свойства VEGF, длительная интравитреальная анти-VEGF терапия не оказывает отрицательного влияния на толщину СНВС [77].

В свою очередь, Martinez-de-la-Casa et al. провели исследование группы пациентов, получавших лечение только ранибизумабом в течение 12 мес., и выявили, что повторные ИВИ приводили к снижению СНВС из-за его прямой лекарственной токсичности и колебаний ВГД у пациентов с «влажной» формой ВМД [78].

Zayit-Soudry et al. в экспериментальном исследовании на животных оценили состояние СНВС у кроликов, которым было выполнено 9 ИВИ бевацизумаба или ранибизумаба с интервалом в 14 дней, предположили, что скачки ВГД индуцируют повреждение СНВС [79].

Shin et al. изучали влияние многократных ИВИ анти-VEGF на СНВС при таких заболеваниях, как ВМД, диабетическая ретинопатия (ДР) и ретинальные венозные окклюзии (РВО). Они сравнили динамику толщины СНВС у группы, получившей не менее 3 ИВИ, и у группы, где ИВИ не выполнялись. Авторы не получили достоверных данных об изменении толщины СНВС у пациентов с «влажной» формой ВМД, ДР и РВО при проведении многократных ИВИ анти-VEGF. Кроме того, не было обнаружено отрицательного влияния скачков ВГД и количества ИВИ на толщину СНВС. Авторы допускают, что снижение толщины СНВС может быть связано с ишемией сетчатки на фоне ДР и РВО, а не под влиянием многократных инъекций анти-VEGF [80].

В свою очередь, M. Beck et al. оценивали толщину слоя ганглиозных клеток макулярной области сетчатки у пациентов с неоваскулярной ВМД на фоне проведения ИВИ в течение 24 мес. Было выявлено снижение толщины слоя ГКС при проведении длительной анти-VEGF терапии по сравнению с таковой глаз у пациентов, не получавших лечения. Однако авторы допускают, что снижение ГКС связано с естественным течением заболевания, а не только с интенсивностью терапии [81].

В своем исследовании A. Korić A. et al. при сравнении состояния толщины СНВС у пациентов с глаукомой при применении анти-VEGF препаратов для лечения сопутствующей нВМД не выявили статистически достоверных изменений в течение всего периода наблюдения [82].

R. Saleh et al. оценивали состояние внутренних слоев сетчатки в макулярной области (мСНВС и ГКС) и выявили значимое снижение толщины ГКС, однако полученные результаты у пациентов с глаукомой соотносились с данными у пациентов без глаукомы при проведении длительной анти-VEGF терапии. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с глаукомой нет большего риска потери мСНВС и ГКС при условии адекватного контроля ВГД [83]. Даже на фоне временного повышения ВГД после ИВИ импланта-

та дексаметазона, компенсируемого местной гипотензивной терапией, значимого изменения толщины СНВС не наблюдалось [84].

Группой отечественных исследователей было также проведено исследование пациентов с ПОУГ, получавших анти-VEGF терапию. Во всех группах, независимо от анти-VEGF препарата, было выявлено уменьшение толщины перипапиллярного СНВС в височном квадранте сетчатки, однако лишь за счет резорбции макулярного отека. Отсутствие статистически значимых отрицательных изменений ВГД, параметров экскавации и динамики электрофизиологических показателей позволило авторам прийти к выводу, что ИВИ ранибизумаба и афлиберцепта являются безопасным методом лечения пациентов с нВМД в сочетании с ПОУГ [85].

На небольшой выборке пациентов Gómez-Mariscal et al. оценили структурные изменения головки зрительного нерва и динамику ВГД непосредственно после ИВИ. Через 5 мин после каждой инъекции наблюдалось значительное острое и преходящее повышение ВГД, расширение границ отверстия мембраны Бруха, расширение и углубление экскавации, а также истончение мягких тканей преламинарного отдела головки зрительного нерва ($p \leq 0,001$). Через 1 год у пациентов, получивших более 6 ИВИ, наблюдалось значительное расширение границ отверстия мембраны Бруха, истончение СНВС и углубление экскавации в нижней области ГЗН по сравнению с исходными значениями. При этом в конце наблюдения изменений ВГД не отмечалось [86].

Скорость прогрессирующего истончения внутренне-го плексиформного слоя (ВПС) макулярных ганглиозных клеток у пациентов с двусторонней ОАГ, получавших повторные ИВИ анти-VEGF при нВМД, при наблюдении минимум в течение 24 мес. оценивали в своем исследовании W.J. Lee et al. В глазах пациентов, получавших ИВИ, было выявлено большее снижение ВПС ГК макулярной области по сравнению с пациентами с «сухой» формой ВМД и ОАГ [87].

В свою очередь, J. Du et al. оценивали влияние ИВИ анти-VEGF на прогрессирование глаукомы у пациентов с уже подтвержденной ПОУГ и у пациентов с офтальмогипертензией. Было обнаружено, что при ИВИ увеличивается скорость развития функциональных и структурных глаукомных изменений в восприимчивых глазах [88].

Полученные результаты различных многоцентровых исследований дают право предполагать, что в глаукомных глазах ингибирование VEGF может играть роль, по крайней мере частично, в прогрессировании изменений внутренних слоев сетчатки. В связи с отсутствием статистически значимых данных об отрицательном влиянии на уровень ВГД в долгосрочной перспективе, ширину и глубину экскавации ДЗН и, в то же время, с наблюдаемым на фоне терапии улучшением зрительных функций проведение ИВИ можно считать безопасным методом лечения пациентов с ПОУГ и сочетанной патологией.

Литература/References

- Grzybowski A., Told R., Sacu S. et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239:181–193. DOI: 10.1159/000486145.
- Ramulu P.Y., Do D.V., Corcoran K.J. et al. Use of retinal procedures in Medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:335–1340.
- Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009;29:875–912.
- Campochiaro P.A. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:67–81. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.002.

- Senger D.R., Davis G.E. Angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(8):a005090–a005090. DOI: 10.1101/cshperspect.a005090.
- Chalam K.V., Brar V.S., Murthy R.K. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1350–1354. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2356.
- Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):879–889. DOI: 10.2147/OPHT.S3361.
- Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S. et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol*. 2013;182:1379–1390. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.12.032.
- Louissaint A., Rao S., Leventhal C., Goldman S.A. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron*. 2002;34:945–960.
- Jin K.L., Zhu Y., Sun Y. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99:11946–11950.
- Khaibullina A.A., Rosenstein J.M., Krum J.M. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 2004;148:59–68.
- Rosenstein J.M., Mani N., Khaibullina A., Krum J. M. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor on organotypic cortical explants and primary cortical neurons. *J. Neurosci*. 2003;23:11036–11044.
- Krupinski J., Kaluza J., Kumar P. et al. Prognostic value of blood vessel density in ischaemic stroke. *Lancet*. 1993;342(8873):742.
- Marti H.J., Bernaudin M., Bellail A. et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am. J. Pathol*. 2000;156(3):965–976.
- Ohab J.J., Fleming S., Blesch A., Carmichael S.T. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J. Neurosci.: Off. J. Soc. Neurosci*. 2006;26(50):13007–13016.
- Thored P., Wood J., Arvidsson A. et al. O. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3032–3039.
- Manonkitiwongsa P.S., Schultz R.L., McCreery D.B. et al. Neuroprotection of ischemic brain by vascular endothelial growth factor is critically dependent on proper dosage and may be compromised by angiogenesis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2004;24:693–702.
- Kitagawa H., Hayashi T., Mitsumoto Y. et al. Reduction of ischemic brain injury by topical application of glial cell line-derived neurotrophic factor after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. 1998;29(7):1417–1422.
- Hu D.N., Ritch R., Liebmann J. et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. *J. Glaucoma*. 2002;11:406–410.
- Tripathi R.C., Li J., Tripathi B.J. et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105:232–237.
- Zhou M., Chen S., Wang W. et al. Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54:3874–3879.
- Chen S., Huang W., Wang J. et al. Soluble CD44 and vascular endothelial growth factor levels in patients with acute primary angle closure. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(4):261–265.
- Huang W., Chen S., Gao X. et al. Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Aqueous Humor of Acute Primary Angle-Closure Eyes. *J. Glaucoma*. 2016;25(7):647–651.
- Kong X., Liu X., Huang X. et al. Damage to the blood-aqueous barrier in eyes with primary angle closure glaucoma. *Mol. Vis*. 2010;16:2026–2032.
- Wang J., Gao X., Du S., Li X. et al. Aqueous humor concentration of VEGF and retinal oxygen saturation after unilateral acute primary angle closure. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(4):380–385.
- Kilic U., Kilic E., Jarve A. et al. Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways. *J. Neurosci*. 2006;26:12439–12446.
- Foxton R., Osborne A., Martin K.R. et al. Distal retinal ganglion cell axon transport loss and activation of p38 MAPK stress pathway following VEGF-A antagonism. *Cell Death Dis*. 2016;7(5):e2212. DOI: 10.1038/cddis.2016.110.
- Park H.Y., Kim J.H., Park C.K. Neuronal cell death in the inner retina and the influence of vascular endothelial growth factor inhibition in a diabetic rat model. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1752–1762. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.016.
- Froger N., Matonti F., Roubeix C. et al. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Sci Rep*. 2020;10(1):12409. DOI: 10.1038/s41598-020-68488-z.
- Griffith J.F., Goldberg J.L. Prevalence of comorbid retinal disease in patients with glaucoma at an academic medical center. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1275–1284. DOI: 10.2147/OPHT.S85851.
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(14):1432–1444.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(4):1419–1431.
- Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;15(4):196–200. [Alpatov S.A. Angiogenesis inhibitors in treatment of eye diseases. RMJ. Clinical ophthalmology. 2015;15(4):196–200 (in Russ.).]
- Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193–201.

35. Carrasco J., Pietsch G.A., Nicolas M.P. et al. Real-World Effectiveness and Real-World Cost-Effectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Adv Ther.* 2020;37(1):300–315. DOI: 10.1007/s12325-019-01147-6.
36. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):220–226. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327.
37. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Determinants of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study [published correction appears in *Eye (Lond)*. 2017 Jan;31(1):166]. *Eye (Lond)*. 2016;30(8):1063–1071. DOI: 10.1038/eye.2016.90.
38. Patel A.V., Barb S.M., Young L.H. Finding the Optimal Treatment Plan for Exudative AMD: A review of Current Anti-VEGF Dosing Regimens. *Int Ophthalmol Clin.* 2015;55(4):103–112. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000080.
39. Holz F.G., Amoaku W., Donate J. et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118(4):663–671. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.019.
40. Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(7):1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
41. Ohji M., Takahashi K., Okada A.A. et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37(3):1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
42. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M. et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(3):244–250. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5540.
43. Fauser S., Muether P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(11):1494–1498. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264.
44. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. et al. Brolocizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(7):963–976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031.
45. Dugel P.U., Singh R.P., Koh A. et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2021;128(1):89–99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.
46. Lashay A., Riazi-Esfahani H., Mirghorbani M., Yaseri M. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14(3):336–366. DOI: 10.18502/jovrv.14i3.4791.
47. Nalçaci S., Akkin C., Afrashi F. Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema Resistant to Anti-VEGF Therapy. *Turk J Ophthalmol.* 2019;49(2):73–77. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2018.84665.
48. Zur D., Iglicki M., Loewenstein A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2019;62:231–236. DOI: 10.1159/000499540.
49. Browning D.J., Stewart M.W., Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(12):1736–1750. DOI: 10.4103/ijoo.IJO_1240_18.
50. Maturi R.K., Glassman A.R., Liu D. et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(1):29–38. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914.
51. (Электронный ресурс.) URL https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/full-decade-proposal/decade-proposal-fulldraft-ru.pdf?sfvrsn=ccd95796_8 (access date: 26.04.2021).
52. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019:384. [National glaucoma guidelines for practitioners. Editors E.A. Egorov, V.P. Eriчев. M.: GEOTAR-Media; 2019:384 (in Russ.).]
53. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years: evaluating the prevalence of avoidable blindness in relation to "VISION 2020: the Right to Sight". *Lancet Global Health.* 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
54. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm. 2020:172.
55. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2014;4(2):108–112.
- [Egorov E.A., Brezhnev A.Yu., Egorov A.E. Neuroprotection in glaucoma: current opportunities and future prospects. Literature review. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2014;4(2):108–112 (in Russ.).]
56. 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. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2018;19(2):102–106. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-102-106.
- [Kuroyedov A.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Gorodnichy V.V. The effect of intravitreal injection of anti-VEGF drugs on the ophthalmotonus values in patients with classic and occult choroidal neovascularization. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2018;2:102–106 (in Russ.).]
57. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В. и др. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии.* 2012;128(6):3–5.
- [Avetisov S.E., Eriчев V.P., Boudzinskaya M.V. et al. Age-related macular degeneration and glaucoma: intraocular pressure monitoring after intravitreal injections. *Vestnik oftalmologii.* 2012;128(6):3–5 (in Russ.).]
58. Salman A.G. Intrasilicone bevacizumab injection for iris neovascularization after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2013;49(1):20–24.
59. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C., Sodre S.L. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous.* 2016; 2:26. DOI: 10.1186/s40942-016-0051-x.
60. Ермолаев А.П., Першин Б.С., Сургуч В.К. Влияние интравитреального введения дополнительного объема жидкости на внутриглазное давление. *Вестник РУДН.* 2010;3:64–67.
- [Ermolaev A.P., Pershin B.S., Surguch V.K. Impact of intravitreal injection of additional volume of liquid on intraocular pressure. *RUDN Journal of medicine.* 2010;3:64–67 (In Russ.).]
61. Юшин И.Э., Толчинская А.И. Аналоги простагландинов при факоэмульсификации катаракты на фоне первичной глаукомы. *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;4:185–191.
- [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I. Prostaglandin analogues in cataract surgery by phacoemulsification in patients with primary glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2016;4:185–191 (in Russ.).]
62. Григорьева Н.Н., Шадричев Ф.Е., Шклярков Е.Б. К вопросу о влиянии латанопроста на риск развития макулярного отека у больных сахарным диабетом 2 типа. *Офтальмологические ведомости.* 2009;2(4):70–73.
- [Grigoryeva N.N., Shadrachev F.E., Shklyarov E.B. On the effect of latanoprost on the risk of macular edema development in patients with type 2 diabetes. *Oftalmologicheskiye vedomosti.* 2009;2(4):70–73 (in Russ.).]
63. Егорова А.В., Васильев А.В., Егоров В.В. Анализ случаев макулярного отека, ассоциированного с применением аналогов простагландинов у больных с ПОУГ в раннем послеоперационном периоде факоэмульсификации возрастной катаракты. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;2:102–104.
- [Egorova A.V., Vasiliev A.V., Egorov V.V. Analysis of cases of macular edema associated with the use of prostaglandin analogues in patients with POAG in the early postoperative period of phacoemulsification of age-related cataracts. *Modern technologies in ophthalmology.* 2017;2:102–104 (in Russ.).]
64. Zarranz-Ventura J., Sala-Puigdollers A., Velazquez-Villoria D. et al. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209997. DOI: 10.1371/journal.pone.0209997.
65. Reid G.A., Sahota D.S., Sarhan M. Observed complications from dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular edema in retinal vein occlusion over 3 treatment rounds. *Retina.* 2015;35(8):1647–1655. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000524.
66. Du J., Patrie J.T., Prum B.E. et al. Response to: Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy on Glaucoma-like Progression in Susceptible Eyes. *J Glaucoma.* 2020;29(6):e55. DOI: 10.1097/IJG.00000000000001500.
67. Agard E., Elchehab H., Ract-Madoux G. et al. Repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections can induce iatrogenic ocular hypertension, especially in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2015;50(2):127–31. DOI: 10.1016/j.cjco.2014.11.004.
68. Choi M.Y., Kwon J.-W. Risk factors for ocular hypertension after intravitreal dexamethasone implantation in diabetic macular edema. *Sci Rep.* 2020;10(1):13736. DOI: 10.1038/s41598-020-70833-1.
69. Pelegrin L., de la Maza M.S., Molins B. et al. Long-term evaluation of dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to non-infectious uveitis. *Eye (Lond).* 2015;29(7):943–950. DOI: 10.1038/eye.2015.73.
70. Boland M.V., Ervin A.M., Friedman D.S. et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;158:271–279. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008.
71. Seth R.K., Salim S., Shields M.B., Adelman R.A. Assessment of optic nerve cup-to-disk ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina.* 2009;29(7):956–959. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a91dfd.
72. Horsley M.B., Mandava N., Maycotte M.A., Kahook M.Y. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(4):558–561. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.029.
73. Nuesi R., Swaminathan S.S. Effect of Intravitreal Injections on Retinal Imaging Metrics in Glaucomatous and Non-Glaucomatous Eyes. *Curr Ophthalmol Rep.* 2020;8(3):111–119. DOI: 10.1007/s40135-020-00235-z.
74. Froger N., Matonti F., Roubeix C. et al. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Sci Rep.* 2020;10(1):12409. DOI: 10.1038/s41598-020-68488-z.
75. Онуфрийчук О.Н., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулодистрофии (обзор). *PMЖ. Клиническая офтальмология.* 2013;13(3):123–130.
- [Onufriyuchuk O.N., Avdeyev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Morphofunctional retinal changes in patients with non-neovascular age-related macular degeneration (literal review). *Clinical ophthalmology.* 2013;13(3):123–130 (in Russ.).]

76. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2013;4(19):15–25. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskiy A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2013;4:15–26 (in Russ.)].
77. Horsley M.B., Mandava N., Maycotte M.A., Kahook M.Y. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):558–561.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.029.
78. Martinez-de-la-Casa J.M., Ruiz-Calvo A., Saenz-Frances F. et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6214–6218.
79. Zayit-Soudry S., Zemel E., Loewenstein A., Perlman I. Safety evaluation of repeated intravitreal injections of bevacizumab and ranibizumab in rabbit eyes. *Retina*. 2010;30:671–681.
80. Shin H.J., Shin K.C., Chung H., Kim H.C. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:2403–2411. DOI: 10.1167/iovs.13-13769.
81. Beck M., Munk M.R., Ebner A. et al. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016;167:10–17. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.04.003.
82. Kopic A., Biuk D., Barac J. et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in glaucoma patients treated with multiple intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections. *Acta Clin Croat*. 2017;56:406–414. DOI: 10.20471/acc.2017.56.03.07.
83. Saleh R., Karpe A., Zinkernagel M.S., Munk M.R. Inner retinal layer change in glaucoma patients receiving anti-VEGF for neovascular age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):817–824. DOI: 10.1007/s00417-017-3590-4.
84. Wannamaker K.W., Kenny S., Das R. et al. The effects of temporary intraocular pressure spikes after intravitreal dexamethasone implantation on the retinal nerve fiber layer. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1079–1086. DOI: 10.2147/OPTH.S201395.
85. Рудько А.С., Будзинская М.В., Андреева И.В. и др. Влияние интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта на слой нервных волокон сетчатки при сочетании неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):177–183. DOI: 10.17116/oftalma2019135052177.
- [Rud'ko A.S., Budzinskaya M.V., Andreeva I.V. Effect of intravitreal injections of ranibizumab and aflibercept on the retinal nerve fiber layer in patients with concomitant neovascular age-related macular degeneration and glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):177–183 (in Russ.)].
86. Gómez-Mariscal M., Puerto B., Muñoz-Negrete F.J. et al. Acute and chronic optic nerve head biomechanics and intraocular pressure changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:2221–2231. DOI: 10.1007/s00417-019-04354-7.
87. Lee W.J., Kim Y.K., Kim Y.W. et al. Rate of Macular Ganglion Cell-inner Plexiform Layer Thinning in Glaucomatous Eyes With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition. *J Glaucoma*. 2017;26(11):980–986. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000776.
88. Du J., Patrie J.T., Prum B.E. et al. Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy on Glaucoma-like Progression in Susceptible Eyes. *J Glaucoma*. 2019;28(12):1035–1040. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001382.

Сведения об авторах:

^{1,2}Мовсисян Анна Борисовна — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета; ORCID iD 0000-0001-8233-0385.

¹Глазко Надежда Геннадьевна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-1175-3695.

³Брежнев Андрей Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5597-983X.

^{2,4}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры, начальник отделения; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ». 109472, Россия, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 168.

²ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.

⁴ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка». 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

Контактная информация: Мовсисян Анна Борисовна, e-mail: anna.movs@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.07.2021.

About the authors:

^{1,2}Anna B. Movsisyan — MD, Assistant of A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, ophthalmologist; ORCID iD 0000-0001-8233-0385.

¹Nadezhda G. Glazko — ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-1175-3695.

³Andrey Yu. Brezhnev — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5597-983X.

^{2,4}Aleksandr V. Kuroyedov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹Hospital for War Veterans No. 2. 168, Volgogradskiy av., Moscow, 109472, Russian Federation.

²Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

³Kursk State Medical University. 3, Karl Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation.

⁴P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

Contact information: Anna B. Movsisyan, e-mail: anna.movs@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 10.07.2021.