

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ОФТАЛЬМОЛОГОВ

Неинфекционное внутриглазное воспаление
на фоне интравитреального введения
лекарственного препарата

451916/VSI/WEB/052024/1

Материал основан на данных авторов.

ООО «Новартис Фарма» не оказывало какого-либо влияния на содержание материала. Материал подготовлен при технической поддержке ООО «Новартис Фарма». Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов.

Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников и для распространения на территории РФ.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов и врачей.

ООО «НОВАРТИС ФАРМА», г. Москва, 125315, Ленинградский проспект, 70
Телефон +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68
www.novartis.ru

Дроздова
Елена Александровна

Зайцева
Ольга Владимировна

Кузнецова
Татьяна Игоревна

Нечипоренко
Павел Андреевич

Панова
Ирина Евгеньевна

Шадричев
Федор Евгеньевич

Общероссийская общественная
организация «Ассоциация
врачей-офтальмологов»



Дроздова Елена Александровна
Д.м.н., доцент, профессор кафедры глазных
болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Кузнецова Татьяна Игоревна
К.м.н., врач-офтальмолог отделения клиники офтальмо-
логии с кафедрой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербург-
ский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» Минздрава России

Панова Ирина Евгеньевна
Д.м.н., профессор, заместитель директора по научной
работе СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия
глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

Зайцева Ольга Владимировна
К.м.н., заместитель директора ФГБУ
«НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России

Нечипоренко Павел Андреевич
К.м.н., асс. кафедры офтальмологии с клиникой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Шадричев Федор Евгеньевич
К.м.н., заведующий офтальмологическим
отделением Санкт-Петербургского
территориального диабетологического центра

СОДЕРЖАНИЕ

Вступление.....	3
Терминология.....	5
Эпидемиология.....	6
Этиология и патогенез внутриглазного воспаления в ответ на интравитреальное введение анти-VEGF препаратов.....	8
Клиника неинфекционного внутриглазного воспаления при интравитреальных инъекциях.....	10
Диагностика.....	20
Лечение неинфекционного внутриглазного воспаления при интравитреальном введении анти-VEGF препаратов.....	23
Лечение ретиноваскулита при интравитреальном введении анти-VEGF препаратов	26
Профилактика возникновения неинфекционного внутриглазного воспаления на интравитреальное введение анти-VEGF препаратов.....	29
Условия возобновления анти-VEGF терапии после терапии внутриглазного воспаления	30
Список сокращений.....	31
Список литературы.....	31

ВСТУПЛЕНИЕ

Данное пособие для врачей-офтальмологов следует рассматривать в качестве дополнения к уже существующим клиническим рекомендациям по ведению отдельных нозологий («Макулярная дегенерация возрастная», «Увеиты неинфекционные»), **которое может помочь врачу в выборе тактики диагностики и лечения различных проявлений внутриглазного воспаления (ВГВ) в случае его развития при терапии неоваскулярной ВМД (нВМД) анти-VEGF препаратами.** Следует указывать пациентам о необходимости информировать врача о любых жалобах сразу же после их появления, что будет способствовать ранней диагностике. Для подтверждения или исключения ретиноваскулита или окклюзии сосудов сетчатки пациентам с проявлениями ВГВ рекомендуется проводить тщательное обследование. Крайне важно также провести дифференциальную диагностику между ВГВ и инфекционным эндофтальмитом, учитывая различия в подходах к лечению этих состояний. Отмена препарата, с которым связано развитие ВГВ, раннее и интенсивное лечение ВГВ с применением глюкокортикостероидных препаратов (ГКС), а также регулярный мониторинг могут предупредить прогрессирование ВГВ. В случае прогрессирования ВГВ необходимо применить более агрессивный подход к лечению. Дальнейшее лечение нВМД должно быть основано на исходах терапии ВГВ, активности патологического процесса и индивидуальном подходе.





Применение антивазопролиферативных (анти-VEGF) препаратов в настоящее время является ведущим методом лечения

наиболее распространенных заболеваний сетчатки: неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД), диабетического макулярного отека (ДМО) и макулярного отека при окклюзии вен сетчатки (ОВС). Общим элементом патогенеза при данной патологии сетчатки является усиленная продукция фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в ответ на ишемию тканей, что в итоге приводит к повышению проницаемости капилляров сетчатки и росту новообразованных сосудов в хориоиде и/или сетчатке.

В последние годы количество выполняемых интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов в разных странах постоянно увеличивается, в арсенале врачей появляются новые антивазопролиферативные агенты, и проводимые в настоящее время многочисленные исследования новых молекул позволяют ожидать дальнейшего расширения применения данного способа лечения глазных заболеваний. Несмотря на благоприятный профиль безопасности, некоторые исследования указывают на потенциальные риски глазных и системных нежелательных явлений, которые могут развиваться на фоне введения анти-VEGF препаратов в стекловидное тело. Среди местных нежелательных явлений **наибольшее внимание в последнее время уделяется развитию разных типов внутриглазного воспаления (ВГВ),** которое может иметь как инфекционную (в частности, эндофтальмиты, которые могут возникать при любых проникающих хирургических вмешательствах), так и неинфекционную природу. В литературе представлено описание случаев развития неинфекционного ВГВ на фоне применения всех существующих в настоящее время анти-VEGF препаратов, однако имеются ограниченные данные о возникновении неинфекционного васкулита сетчатки и окклюзий сосудов сетчатки при анти-VEGF терапии неоваскулярной («влажной») ВМД^{13,15,34,37,38,48,56,58}. Настоящее пособие посвящено вопросам диагностики и лечения неинфекционного ВГВ, возникающего в ответ на интравитреальное введение лекарственных препаратов с фокусом на ингибиторы ангиогенеза.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Установлено, что **развитие неинфекционного ВГВ обусловлено иммуноопосредованным процессом в одном из отделов сосудистой оболочки глаза (радужке, цилиарном теле, хориоиде) и укладывается в общее понятие «uveит».** При активности воспаления преимущественно в заднем отделе глаза (т.е. при заднем увеите) возможно распространение процесса на сетчатку, ее сосуды и зрительный нерв^{1,5,6}. В большинстве клинических исследований анти-VEGF препаратов для кодирования нежелательных явлений, о развитии которых сообщали врачи-исследователи, используются термины MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Медицинского словаря для регуляторной деятельности), не содержащие в себе кодов для васкулита сетчатки и окклюзивного васкулита сетчатки. Таким образом, в некоторых случаях исследователи могли выбирать термины ВГВ (например, задний увеит, витреит и т.д.), а в других – термины окклюзии артерии или вены сетчатки; это затрудняет идентификацию случаев окклюзивного васкулита сетчатки. Поэтому в последующих сообщениях независимого Комитета оценки безопасности (Safety Review Committee, SRC), сформированного для ретроспективной оценки данных рандомизированных исследований III фазы изучения эффективности и безопасности бролуцизумаба HAWK и HARRIER, был предложен термин «васкулит сетчатки и/или окклюзия сосудов сетчатки, возникающие, как правило, на фоне внутриглазного воспаления»⁴¹.



Васкулит сетчатки или ретиноваскулит – воспаление сосудов сетчатки: венул и/или артериол, проявляющееся появлением периваскулярных белесоватых муфт и обычно поражающее отдельные сегменты сосудистого русла. Острая окклюзия ретинального сосуда может возникнуть вторично в результате высокой тяжести ретинита (как его осложнение) или непосредственно вследствие васкулита^{17,33}.

В клинической практике в случае развития васкулита на фоне применения анти-VEGF препаратов, в том числе с окклюзией, следует применять термин «ретиноваскулит».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Неинфекционное ВГВ может развиваться при интравитреальном введении любого из антивазопролиферативных препаратов (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб). В опубликованных ранее данных нередко применялся термин стерильный увеит/эндофталмит (псевдоэндофталмит)^{8,9,10}. Частота возникновения неинфекционного ВГВ колеблется в зависимости от данных разных авторов и применяемых препаратов: **при интравитреальном введении бевацизумаба - 0,05–1,1%; ранибизумаба - 0,005–1,9%; афлиберцепта - 0,05–2,1%**^{8-10,18,20,22,24-26,34,36,42}. Несколько более высокая частота развития ВГВ была отмечена в клинических исследованиях HAWK и HARRIER **в группах применения бролуцизумаба: 4,6%, в том числе, с признаками ретиноваскулита – 3,3%, ВГВ с ретиноваскулитом и окклюзией сосудов сетчатки – 2,1%**⁴¹. Общая частота умеренного или тяжёлого снижения остроты зрения, включая снижение остроты зрения, связанное с подтвержденным независимыми экспертами или вероятным ВГВ, васкулитом сетчатки и/или окклюзией сосудов сетчатки, была сопоставима со стороны глаз, получивших лечение бролуцизумабом и афлиберцептом, и составила 7,4% (81/1088) и 7,7% (56/729), соответственно. При этом по меньшей мере **умеренное снижение остроты зрения (на ≥ 15 букв по таблицам ETDRS) среди глаз с ВГВ выявлено в 0,74%**⁴¹.

В то же время, на основании данных ретроспективного анализа реальной клинической практики применения бролуцизумаба у пациентов с нВМД, преимущественно ранее уже получавших другую антивазопролиферативную терапию, частота случаев ВГВ (включая васкулит и/или окклюзию сосудов сетчатки) ниже и составляет 2,39% (IRIS[®] Registry) и 2,40% (Komodohealth), а частота случаев именно васкулита и/или окклюзии сосудов сетчатки – 0,55% (IRIS[®] Registry) и 0,56% (Komodohealth)^{30,59}. Сроки развития любой формы ВГВ, включая васкулит и/или окклюзию сосудов сетчатки, оценены на основании описательных результатов IRIS[®] Registry и Komodohealth при применении бролуцизумаба. Кроме того, эти данные получены в результате анализа случаев ВГВ в исследованиях HAWK и HARRIER независимым комитетом⁴¹. Медиана (с указанием диапазона) числа дней от последней инъекции бролуцизумаба до развития явления составила 25,5 (1-91) для ВГВ, 22 (1-49) для ВГВ + васкулита сетчатки и 25 (3-49) для ВГВ + васкулита сетчатки + окклюзии сосудов сетчатки. Около 50% всех воспалительных нежелательных явлений возникали после 1-ой инъекции бролуцизумаба, ещё 40% – после 2-ой инъекции бролуцизумаба. Большинство случаев воспалительных нежелательных явлений (74%) при терапии бролуцизумабом развивалось в течение первых 6 месяцев, однако возможно и более позднее их развитие в промежутке 12-18 месяцев после первой инъекции бролуцизумаба, поэтому клиницистам важно сохранять настороженность, поскольку такие эпизоды могут развиваться и по прошествии более 1 года после инъекции (хотя связь ВГВ с препаратом в этом случае уже маловероятна).



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВНУТРИГЛАЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ОТВЕТ НА ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ VEGF

Этиология и патогенез ВГВ на введение анти-VEGF препаратов в настоящее время точно не установлены и активно изучаются. Ведущая гипотеза развития ВГВ – формирование локальных антител (иммуногенность) на вводимый терапевтический белок. Известно, что антитела к ряду терапевтических белков, получаемых биотехнологическими методами, обнаруживались у лиц, ни разу не получавших такие белки – то есть, еще до начала лечения, что связано с особенностями иммунного статуса пациентов. Частота обнаружения антител к ранибизумабу (анти-Fab) у наивных пациентов колебалась между 0–0.9% по данным клинических исследований MARINA и ANCHOR⁴⁹; к афлиберцепту – 1–3% в исследовании VIEW²⁸. Антитела к бролуцизумабу до начала лечения выявлены у 35–52% пациентов, что может быть связано со структурным сходством молекулы с нанотелами и одноцепочечными антителами к другим белкам^{11,12,14,31}. С другой стороны, после введения бролуцизумаба антитела обнаруживались даже с меньшей частотой: 23–25% пациентов в течение 88 недель^{11,12}.

Предполагаемый механизм развития внутриглазного воспаления на введение антивазопролиферативного препарата – активизация иммуноопосредованного процесса в сосудистой оболочке глаза и эндотелии сосудов сетчатки путем образования иммунных комплексов антиген-антитело с участием комплемента (реакция гиперчувствительности III типа) и/или инициации клеточно-опосредованных реакций вследствие сенсибилизации Т-лимфоцитов (реакция гиперчувствительности IV типа)^{10,11,12,27,52}. На развитие иммунного ответа может оказывать влияние иммунный статус пациента, наличие определенной генетической предрасположенности, в том числе ассоциированной с HLA-антигенами.

РАЗВИТИЕ РЕТИНОВАСКУЛИТА И ОККЛЮЗИИ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНО НЕСКОЛЬКИМИ МЕХАНИЗМАМИ:



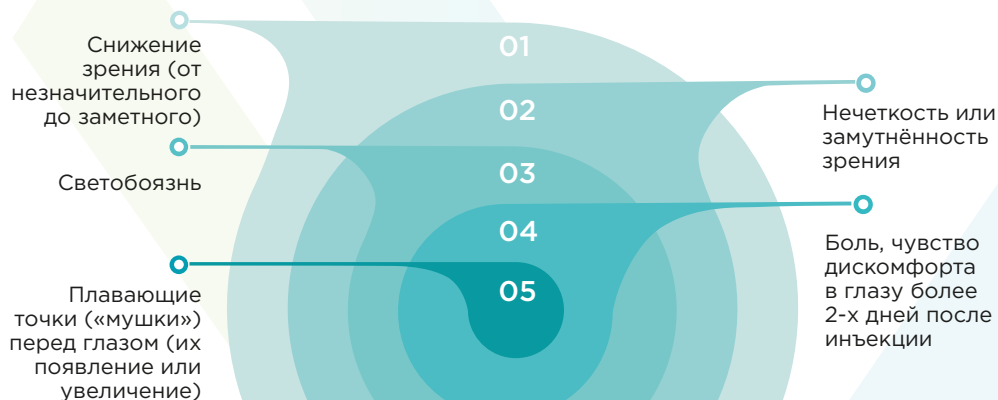
Известно, что интравитреальная инъекция (ИВИ) анти-VEGF препарата может способствовать окклюзии ретинальных сосудов, т.к. значимое снижение уровня вазопротеративного фактора может вызывать длительную вазоконстрикцию, снижать скорость кровотока и увеличивать агрегацию тромбоцитов^{23,51,39}. Описано статистически значимое уменьшение диаметра сосудов сетчатки через 1 месяц после введения бевацизумаба⁵⁴, значительное и прогрессирующее сужение артериол сетчатки после ИВИ ранибизумаба при ВМД⁴⁵. Потенциальным фактором риска постинъекционной окклюзии центральной артерии сетчатки может быть и транзитное повышение внутриглазного давления (ВГД) (в среднем до 36,3 мм рт. ст. через 3 минуты после инъекции)^{21,57}. Провоцировать развитие окклюзионных осложнений также могут сопутствующие коморбидные состояния. Большинство пациентов, получающих ИВИ, являются пожилыми людьми с одним или несколькими сопутствующими факторами риска развития окклюзии сосудов сетчатки: артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, а также курящие табак^{53,58}.

КЛИНИКА НЕИНФЕКЦИОННОГО ВНУТРИГЛАЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЯХ



Перед проведением любой интравитреальной инъекции следует исключить активное интраокулярное воспаление и наличие других противопоказаний. Перед каждой ИВИ необходимо проводить обследование с поиском признаков активного или ранее перенесенного ВГВ. Кроме того, следует обращать внимание на любые указания в анамнезе пациента на предшествующее (интра-)окулярное воспаление²⁹

ЖАЛОБЫ:



Следует обратить особое внимание пациентов **на важность сообщения о любых указанных выше жалобах в срочном порядке**, чтобы обеспечить возможность своевременного вмешательства.



ОБЪЕКТИВНЫЙ ОСМОТР (биомикроскопия)



Перикорнеальная (цилиарная) инъекция разной степени



Воспалительные клетки и опалесценция (флер) в передней камере



Воспалительные клетки и опалесценция (флер) в стекловидном теле



Задние синехии

**Отложения преципитатов на эндотелии роговицы – не является типичным симптомом ВГВ на фоне ИВИ, но может присутствовать при обострении хронического увеита или быть симптомом эндофтальмита.*

Определение степени активности воспаления в переднем отделе глаза проводится на основании подсчета количества клеток воспаления и белка (флера) во влаге передней камеры глаза **с помощью метода биомикроскопии (Таблица 1 и 2) или методом лазерной флер-фотометрии.**





ТАБЛИЦА 1. ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ, СТЕПЕНИ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА³²

Степень выраженности	Количество клеток во влаге передней камере в световой щели 1 x 1 мм
0	менее 1
0,5 +	1 - 5
1 +	6 - 15
2 +	16 - 25
3 +	26 - 50
4 +	более 50

ТАБЛИЦА 2. ОЦЕНКА ФЛЕРА ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА

Степень выраженности	Степень по SUN Working Group
0	Нет
1 +	Слабая
2 +	Умеренная (детали радужки и хрусталика четко видны)
3 +	Заметная (радужка и хрусталик видны под флером)
4 +	Выраженная (фибриновый или пластический выпот во влаге)

Интенсивность воспалительной реакции в стекловидном теле определяется с помощью метода непрямой бинокулярной офтальмоскопии с линзой 20,0 на основании оценки затуманивания картины глазного дна в результате клеточной и белковой инфильтрации (Таблица 3).

ТАБЛИЦА 3. СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ

Количество клеток в стекловидном теле	Степень выраженности	Изменения при офтальмоскопии
0-1	0 +	Нет флера
2-20	Следы	Очень слабый флер
21-50	1 +	Четко видны ДЗН и сосуды, ступенчаты нервные волокна сетчатки
51-100	2 +	ДЗН и сосуды видны под флером
101-250	3 +	С трудом виден ДЗН, другие детали не определяются
более 251	4 +	ДЗН не определяется

ОФТАЛЬМОСКОПИЯ

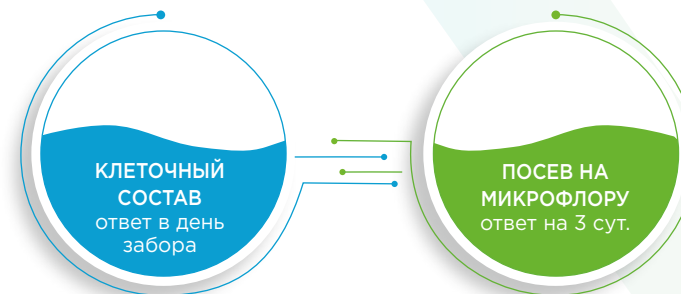
При офтальмоскопии могут быть выявлены признаки отека ДЗН и/или сетчатки, выраженные менее значительно, чем изменения в переднем отделе, без признаков васкулита.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ОТВЕТ НА ИНТРАВИТРЕАЛЬНУЮ ИНЪЕКЦИЮ

Токсическая реакция (аналог TASS-синдрома, токсический синдром переднего сегмента) вызвана цитотоксичностью компонентов препарата и применяемого хирургического инструментария, шприцов и т.п.^{40,42} Состояние развивается в первые 12-24 часа после вмешательства.

Эндофтальмит (инфекционный)^{47,55} возникает в результате заноса инфекционного агента в полость глаза в интра- или послеоперационном периоде и, как правило, обусловлен нарушением правил асептики и антисептики, а также наличием у пациента хронических инфекционных заболеваний (локальных или системных). Наиболее характерный период развития послеинъекционного эндофтальмита - **12-48 часов после инъекции**.

Ключевым для дифференциации является исследование влаги передней камеры или стекловидного тела:





Неинфекционное ВГВ^{31,58} – развивается в результате активации иммуноопосредованного воспаления в сроки от 4-21 суток после инъекции (в среднем, 11,7 сут.)³⁴

ТАБЛИЦА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ^{8,9,31,42,34,40,45,47,55,58}

Признаки	TASS-синдром	Эндофталмит (инфекционный)	Неинфекционное ВГВ
Время возникновения	12-24 ч.	12-48 ч (до 7 дней)	4-21 сут.
Ведущие клинические симптомы	Отек роговицы различной степени, опалесценция и клетки водянистой влаги умеренной степени выраженности	Боль и отек век выражены сильнее, гипопион в 75%, выраженный витреит	Умеренная опалесценция водянистой влаги, клетки и флер стекловидного тела, возможен отек ДЗН/макулы
Подтверждение	Стерильные посевы	Выявление патологического агента (ПЦР, посев)	Стерильные посевы
Ответ на проводимую терапию	Улучшение после местных ГКС	Улучшение после специфической этиотропной терапии	Улучшение после местных и/или системных ГКС

РЕТИНОВАСКУЛИТ БЕЗ ОККЛЮЗИИ СОСУДОВ^{5,12}



ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ:



ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

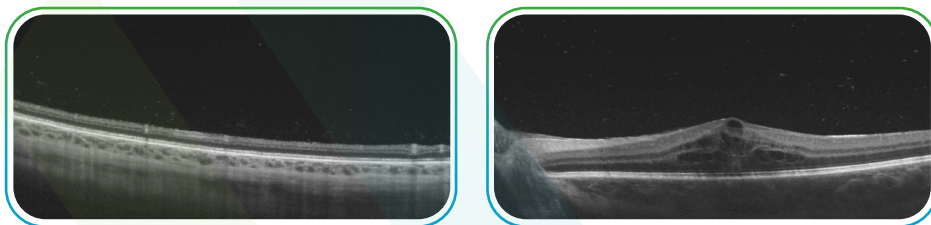
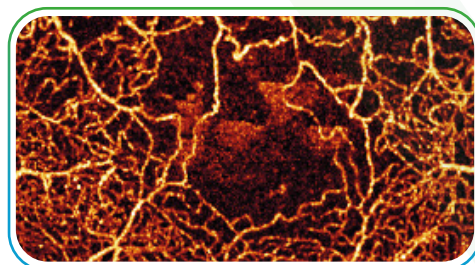


Рисунок 1. ОКТ (Swept-source). Витреит: гиперрефлективные включения преретинально в стекловидном теле (А - нижние отделы, Б - центральные отделы)

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ-АНГИОГРАФИЯ (ОКТ-А) СЕТЧАТКИ:



Извитость поверхностных сосудов сетчатки, зоны гипоперфузии.

Рисунок 2. ОКТ-А макулярной зоны сетчатки: извитость поверхностных сосудов макулярной зоны сетчатки, микроаневризмы и зоны капиллярной гипоперфузии при ретиноваскулите

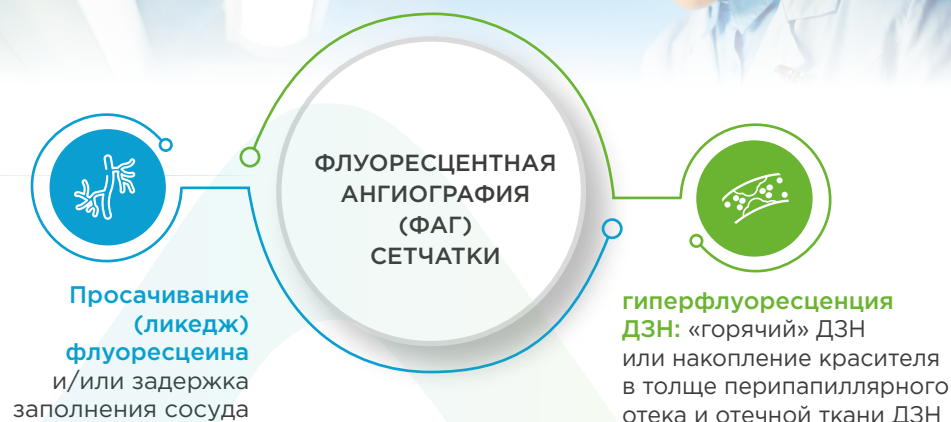


Рисунок 3. Флуоресцентная ангиография у пациента с нВМД, поздняя фаза: А - исходное исследование; В - ликедж и накопление флуоресцеина в ДЗН после ИВИ антиангиогенного препарата⁴⁶

РЕТИНОВАСКУЛИТ С ОККЛЮЗИЕЙ СОСУДОВ^{12,27}

ЖАЛОБЫ:



внезапная
потеря зрения



скотомы и/или
сужение границ
поля зрения

ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ: ДОПОЛНИТЕЛЬНО К РЕТИНОВАСКУЛИТУ

АРТЕРИАЛЬНЫЕ ОККЛЮЗИИ

ватообразные очаги вдоль сосудов, ишемический отек сетчатки, возможно симптом «вишневого пятна» (при окклюзии центральных височных ветвей), прерывистый ход сосуда

ВЕНОЗНЫЕ ОККЛЮЗИИ

неравномерно расширенные и извитые венозные сосуды с ретинальными кровоизлияниями различного размера, отек сетчатки в макуле. Достоверная диагностика - по ФАГ

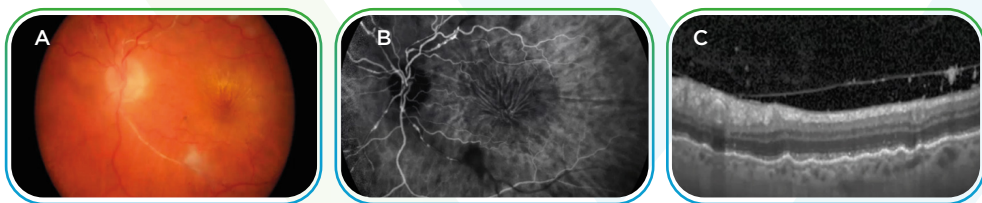
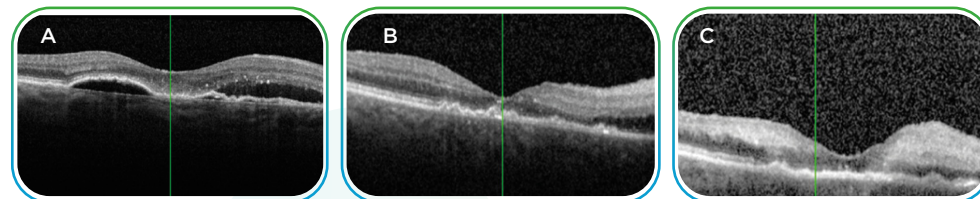


Рисунок 4. Клинический пример развития неинфекционного ВГВ с окклюзией центральной артерии сетчатки (ЦАС) после ИВИ антиангиогенного препарата при НВМД у женщины, 79 г. (на 28 сут. после инъекции выявлены признаки увеита; на 49 сут. – окклюзия ЦАС). **А.** цветное фото: видны белесые нитевидные окклюзированные височные ветви ЦАС и ватообразные ишемические очаги в сетчатке; **В.** ФАГ: височные ветви ЦАС не заполняются флуоресцеином, прерывистое прокрашивание крупных ветвей ЦАС вокруг ДЗН; **С.** ОКТ-скан в парамакулярной зоне – клетки в задних отделах стекловидного тела и на гиалоидной мембране, гиперрефлективность и утолщение внутренних слоев сетчатки⁴⁶.

ОКТ: УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ (ОТЕК) ВНУТРЕННИХ СЛОЕВ СЕТЧАТКИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ОККЛЮЗИИ И ИСТОНЧЕНИЕ В ИСХОДЕ (АТРОФИЯ)



А – до ИВИ;

В – в день развития окклюзии ветвей ЦАС: клетки в стекловидном теле, повышенная гиперрефлективность внутренних слоев сетчатки;

С – динамика через 2 недели: увеличение толщины и рефлективности внутренних слоев сетчатки в зоне окклюзии височной ветви ЦАС⁴⁶.

ОКТ-А: ЗОНЫ ГИПОПЕРФУЗИИ СЕТЧАТКИ И ХОРИОИДЕИ

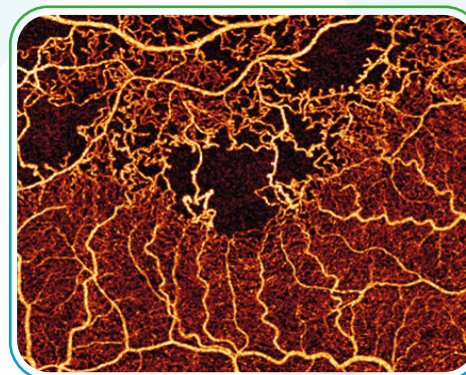


Рисунок 6. ОКТ-А центральной зоны сетчатки: Извитость поверхностных сосудов макулярной зоны сетчатки, микроаневризмы и обширные зоны капиллярной неперфузии при ретиноваскулите с окклюзией верхневисочной ветви центральной вены сетчатки (ЦВС)

ДИАГНОСТИКА

1. СБОР ЖАЛОБ И АНАМНЕЗА

2. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ:



3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА



*Учитывая предварительное обследование пациентов перед ИВИ, **рекомендуется детально проанализировать имеющиеся данные**, и при необходимости повторить или расширить исследование.

С целью исключения активации хронической инфекции в ответ на ИВИ при указании в анамнезе на перенесенное ранее воспаление глаза и/или системные проявления инфекции, а также в спорных случаях:



Спектр лабораторных исследований может быть расширен при подозрении на активацию хронического воспалительного процесса на фоне системных заболеваний (кровь на антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антистрептолизин-О; антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) и другие, а также наличие антигена HLA-B27, B51 и последующей консультацией ревматолога. При системных аутоиммунных заболеваниях процесс чаще будет двусторонний с характерной для него клинической картиной³.

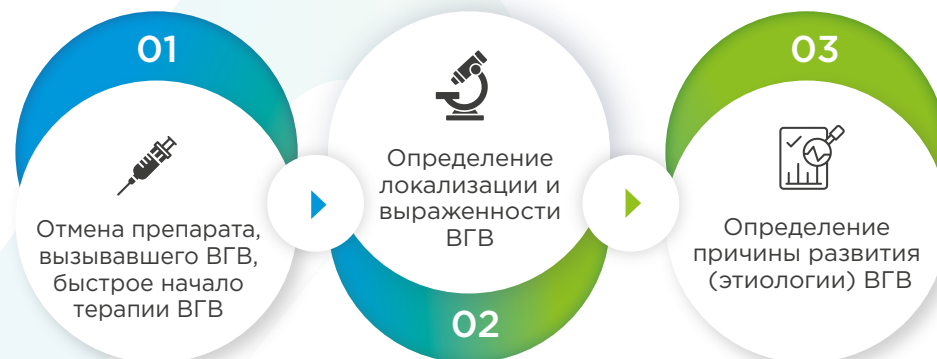
Для исключения фокальной инфекции - консультация ЛОР, стоматолога



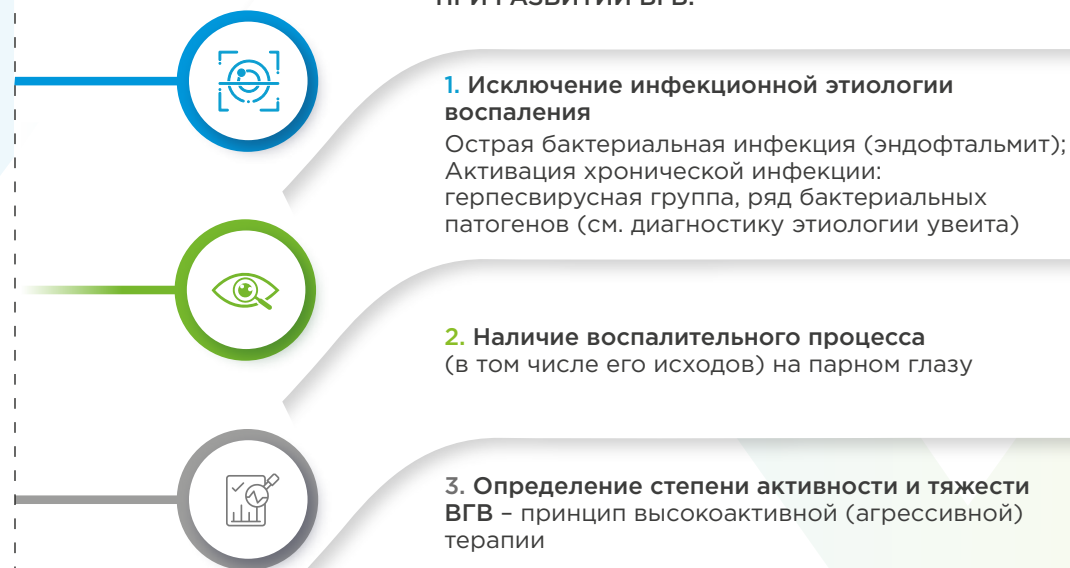
4. ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, УЗДГ СОННЫХ И ГЛАЗНЫХ АРТЕРИЙ; КОНСУЛЬТАЦИЯ ТЕРАПЕВТА (НЕВРОЛОГА, КАРДИОЛОГА ПО ПОКАЗАНИЯМ).

ЛЕЧЕНИЕ НЕИНФЕКЦИОННОГО ВНУТРИГЛАЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТОВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ⁴³:



НАПРАВЛЕНИЕ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ РАЗВИТИИ ВГВ:





Лечение неинфекционного ВГВ в ответ на ИВИ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению неинфекционных увеитов с применением ГКС и нестероидных противовоспалительных препаратов, в зависимости от локализации и степени активности воспаления, а также назначением симптоматического лечения (мидриатики, антигипертензивные препараты и другие)³. При легкой и средней степени активности неинфекционного ВГВ рекомендуется лечение пациента амбулаторно или в условиях дневного стационара, при высокой степени активности воспалительного процесса показана экстренная госпитализация пациента в круглосуточный офтальмологический стационар.

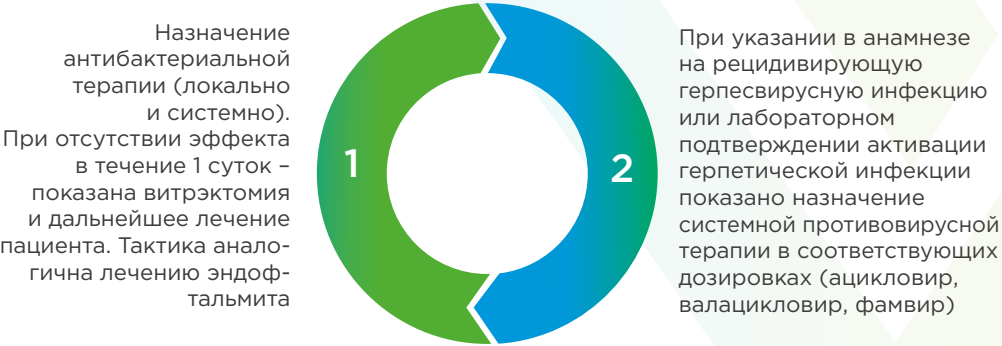
ТАБЛИЦА 5. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННОГО ВГВ В ОТВЕТ НА ИНТРАВИТРЕАЛЬНУЮ ИНЪЕКЦИЮ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ^{4,7-9,35}

Локализация	Степень активности	Лечение
ВГВ в переднем отделе глаза - передний увеит (ирит, иридоциклит)	Лёгкой и средней степени: клетки и флер в передней камере 1-2+	Инстилляции: - Дексаметазон 0,1%: - 4-6 раз в день (в зависимости от степени выраженности ВГВ) 7-10 дней, - далее постепенное снижение на 1-2 капли в неделю в течение 1 месяца -Тропикамид 1% или Циклопентолат 1% 1-3 раза в день
ВГВ в среднем отделе глаза - задний циклит, витреит	Легкой степени: клетки и флер в стекловидном теле 1-2+	

ТАБЛИЦА 6. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННОГО ВГВ В ОТВЕТ НА ИНТРАВИТРЕАЛЬНУЮ ИНЪЕКЦИЮ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

Локализация	Степень активности	Лечение
ВГВ в виде переднего увеита	Высокой степени: - клетки и флер в передней камере 2-3+, клетки в передних отделах ст. тела 1-2+	Инстилляций: - Дексаметазон 0,1%: 6 раз в день – далее по схеме Инъекции в субтенозово пространство - Триамциналон ацетонид 40 мг 1,0 мл - Бетаметазона дипропионат 2 мг мл и динатрия фосфат 5 мг – 1,0 мл № 1-3 через 14-28 дней до полного купирования воспаления. или Инъекции субконъюнктивально (периокулярно) - Дексаметазон 0,5 мл (2 мг) № 5-10 ежедневно Средняя продолжительность лечения 1-2 месяца.
ВГВ в среднем отделе глаза (витреит) без поражения сетчатки	Средней и высокой степени: - клетки и флер в стекловидном теле 2+ - сетчатка и сосуды – не изменены	

В СОМНИТЕЛЬНЫХ СЛУЧАЯХ – ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ УБЕДИТЕЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ С ЭНДОФТАЛЬМИТОМ – ПОКАЗАНО:



ЛЕЧЕНИЕ РЕТИНОВАСКУЛИТА ПРИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТОВ

Лечение ретиноваскулита в сочетании с ВГВ в ответ на ИВИ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями «Увеиты неинфекционные» с применением глюкокортико-стероидных (ГКС) препаратов, в зависимости от степени активности воспаления и на основании оценки эффекта от предшествующей терапии, а также назначения симптоматического лечения. При развитии окклюзии сосудов сетчатки тактика ведения пациента описана в соответствующих клинических рекомендациях.

Учитывая тяжесть воспалительных изменений и возможное развитие окклюзии сосудов сетчатки, показана экстренная госпитализация пациента в круглосуточный стационар.

ТАБЛИЦА 7. АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОВАСКУЛИТА В СОЧЕТАНИИ С ВГВ В ОТВЕТ НА ИНТРАВИТРЕАЛЬНУЮ ИНЪЕКЦИЮ⁵⁰

Локализация	Степень активности	Лечение – с усилением интенсивности
ВГВ в виде заднего увеита и/или ретиноваскулита	Высокой степени: -клетки и флер в стекловидном теле от 2+ до 4+, - неравномерный калибр сосудов (артерии, вены), полосы сопровождения, муфты, отек сетчатки, геморрагии, облитерация вен или артерий (см клин. картину)	1. Инъекции в субтенозово пространство - Триамциналон ацетонид 40 мг 1,0 мл - Бетаметазона дипропионат 2 мг мл и динатрия фосфат 5 мг – 1,0 мл № 1-3 через 14-28 дней до полного купирования воспаления. или Введение интравитреального импланта дексаметазона или 2. Витрэктомия + Дексаметазона интравитреальный имплантат или

Локализация

ВГВ в виде заднего увеита и/или ретиноваскулита

Степень активности

Высокой степени:

-клетки и флер в стекловидном теле от 2+ до 4+,
- неравномерный калибр сосудов (артерии, вены),
полосы сопровождения, муфты, отек сетчатки, геморрагии, облитерация вен или артерий (см клин. картину)

Лечение – с усилением интенсивности

3. Внутривенная пульс-терапия ГКС

- Метилпреднизолон 10-15 мг/кг сутки (в среднем 500-1000 мг) разведение в 100-250 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида, введение в/в капельно, в течение 35-45 минут – ежедневно №3

- Последующее назначение ГКС внутрь: преднизолон 0,5 мг/кг массы со снижением по схеме

Назначение симптоматической терапии (антиагрегантов, антикоагулянтов, антигипоксантов и антиоксидантов и т.п.) **необходимо обсуждать с врачами терапевтического профиля** при наличии коморбидных состояний и нарушении свертывающей системы.

В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО РЕТИНОВАСКУЛИТА



ТАБЛИЦА 8. ОБОБЩЕННАЯ СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И АКТИВНОСТИ ВГВ¹⁹

Препараты и способ введения	Передний увеит (ирит, ириоциклит)	Срединный увеит (витреит)	Задний увеит с ретиноваскулитом	Ретиноваскулит с окклюзией сосудов
Дексаметазон 0,1% инстилляции	++	++	+/-	-
Дексаметазон 2 мг перибульбарные инъекции (субконъюнктивно, парабульбарно)	+	+	++	++
Триамциалон ацетонид Бетаметазон фосфат/динатрия пропионат (субтеноновое введение)	+	++	++	++
Дексаметазона интравитреальный имплантат	-	-	+	+
Витрэктомия + дексаметазона интравитреальный имплантат	-	-	-	+
Преднизолон внутрь начальная доза 0,5-1,0 мг/кг (в перерасчете на метилпреднизолон)	-	-	++	++
Метилпреднизолон Пульс-терапия (внутривенно капельно №3-5, курсовая доза 3,0 г)	-	-	-	+

ПРОФИЛАКТИКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННОГО ВГВ НА ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТОВ

Рекомендуется тщательно собирать анамнез, касающийся окклюзионных поражений сосудов сетчатки и ВГВ до начала анти-VEGF терапии. При наличии сведений о подобных состояниях в течение последнего года, рекомендуется начинать лечение (по крайней мере, фазу ежемесячных инъекций) не с бролуцизумаба, а с других доступных препаратов, поскольку на сегодняшний день имеются сведения о том, что наличие в анамнезе подобных состояний повышает риск развития воспалительно-окклюзионных осложнений у пациентов с нВМД, получающих терапию бролуцизумабом³⁰, в первую очередь на фоне ежемесячных инъекций загрузочной фазы. В дальнейшем, при переходе на более редкие инъекции можно рассмотреть возможность применения бролуцизумаба с целью уменьшения терапевтической нагрузки и/или усиления антиангиогенного эффекта⁶¹ в случае недостаточной эффективности применяемого ранее лечения. Пациентов следует предупреждать о риске развития ВГВ, но учитывать то, что его развитие в большинстве случаев поддается противовоспалительной терапии и не приводит к дальнейшему снижению зрения, в то время как активная макулярная неоваскуляризация без лечения более вероятно угрожает потерей зрительных функций.

При выявлении признаков ВГВ любой степени тяжести во время осмотра перед выполнением какой-либо ИВИ, от выполнения последней следует воздержаться. Следует оценить необходимость дополнительного обследования для уточнения причин этого воспаления и, если требуется, провести противовоспалительную терапию. После этого вернуться к вопросу необходимости ИВИ, а если пациент уже получал анти-VEGF терапию, то также взвесить целесообразность смены препарата.

УСЛОВИЯ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ВГВ



1. Применение анти-VEGF препарата, на фоне которого развилось ВГВ, следует приостановить, т.к. риск развития более значительного воспаления, в том числе, в виде ретиноваскулита, у данного пациента очень высок



2. Возобновление антивазопролиферативной терапии (при наличии показаний к этому со стороны основного заболевания) после однократного эпизода ВГВ легкой или средней степени, полностью купированного проведенной местной терапией, возможно с осторожностью другим анти-VEGF препаратом



3. Сроки возобновления анти-VEGF терапии будут зависеть от активности от активности неоваскулярной мембраны в каждом конкретном случае и от степени риска потери/снижения центрального зрения



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГВ	Внутриглазное воспаление
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДЗН	Диск зрительного нерва
ИВИ	Интравитреальная инъекция
ИФА	Иммуноферментный анализ
нВМД	Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация
ОКТ	Оптическая когерентная томография
ОКТ-А	Оптическая когерентная томография-ангиография
СНМ	Субретинальная неоваскулярная мембрана
ФАГ	Флуоресцентная ангиография
ЦАС	Центральная артерия сетчатки
ЦВС	Центральная вена сетчатки
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Фактор роста сосудистого эндотелия)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Человеческий лейкоцитарный антиген)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты. М.: 4-й филиал Воениздата, 2003. – 286 с.
2. Клинические рекомендации «Макулярная дегенерация возрастная». <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya> Доступ 24 августа 2021.
3. Клинические рекомендации «Увеиты неинфекционные». <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/373-uveity-neinfektsionnye> Доступ 31 июля 2021.
4. Панова И.Е., Дроздова Е.А., Авдеева О.Н. Глава 28. Увеиты. В кн.: Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 507-560.
5. Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты: руководство для врачей. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. – 144 с.
6. Устинова Е.И. Эндогенные увеиты (избранные лекции для врачей-офтальмологов). СПб: Эко-Вектор, 2017. – 202 с.
7. Airody A., Heath G., Lightman S., Gale R. Non-Infectious Uveitis: Optimising the Therapeutic Response. *Drugs* 2016; 76: 27-39.
8. Agrawal S., Joshi M., Christoforidis J.B. Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 943409.
9. Agrawal R.V., Murthy S., Sangwan V., Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2010; 58:11-19.
10. Anderson W., Ferreira N, da Cruz S., et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retin Vitro* 2021; 7: 37.

11. Bauml C.R., Bodaghi B., Singer M., et al. Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and vascular occlusion after brolicizumab treatment. *Ophthalmol Retina* 2021; 5(6): 519-527.
12. Bauml C.R., Spaide R.F., Vajzovic L., et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolicizumab. *Ophthalmology* 2020; 127: 1345-1359
13. Beovu. Global use and safety information for Healthcare professionals. <https://www.brolucizumab.info/overview> Accessed August 14, 2021.
14. Beovu. European Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf Accessed August 14, 2021.
15. Beovu_ [US prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis; 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125Orig1s000Lb1.pdf Accessed August 1, 2021.
16. 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): 1432-44.
17. Cantor L.B., Rapuano C.J., Cioffi G.A. Intraocular inflammation & Uveitis. BCSC Section 9. 2015-2016. American Academy of Ophthalmology.
18. Chen G., Li W., Tzekov R., et al. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Retina* 2015; 35(2): 187-93.
19. Cunningham E.T. Jr, Wender J.D. Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol* 2010; 45(4): 352-358.
20. Daien V., Nguyen V., Essex R.W., et al. Fight Retinal Blindness! Study Group. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 66-74.
19. Cunningham E.T. Jr, Wender J.D. Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol* 2010; 45(4): 352-358.
20. Daien V., Nguyen V., Essex R.W., et al. Fight Retinal Blindness! Study Group. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 66-74.
21. Falkenstein I.A., Cheng L., Freeman W.R. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2007; 27(8): 1044-1047.
22. Fine H.F., Roth D.B., Shah S.P., et al. Frequency and characteristics of intraocular inflammation after aflibercept injection. *Retina* 2015; 35: 681-686.
23. Gao X., Borkar D., Obeid A., et al. Incidence of retinal artery occlusion following intravitreal antivascular endothelial growth factor injections. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(6): 938- 939.
24. Goldberg R.A., Shah C.P., Wiegand T.W., Heier J.S. Noninfectious inflammation after intravitreal injection of aflibercept: clinical characteristics and visual outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 733-737.
25. Greenberg J.P., Belin P., Butler J., et al. Aflibercept Sterile Inflammation Research Group. Aflibercept-related sterile intraocular inflammation outcomes. *Ophthalmology Retina* 2019; 3: 753-759.
26. Hahn P., Chung M.M., Flynn H.W. Jr, et al. Postmarketing analysis of aflibercept-related sterile intraocular inflammation. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 421-426.
27. Haug S.J., Hien D.L., Uludag G., et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolicizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 18: 100680.
28. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2537-48.
29. Holz F.G., Heinz C., Wolf A., et al. Intraokulare Entzündungen bei Brolicizumab-Anwendung: Patientenmanagement – Diagnose – Therapie [Intraocular inflammation with brolicizumab use: Patient management-diagnosis-therapy]. *Ophthalmologe* 2021 Mar;118(3):248-256. German.
30. Ip M., Albini T., Zarbin M., et al. The Brolicizumab Experience Thus Far: A Health Economics and Outcomes Research Analysis. AAO 2020 [oral presentation]
31. Iyer P., Heden M., Suner N. et al. Brolicizumab-related retinal vasculitis with exacerbation following ranibizumab retreatment: A clinicopathologic case study. *Am J Ophthalmol. Case Rep* 2020; 20:100989.
32. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(3): 509-516.
33. Jones N. UVEITIS: Second edition. JP Medical Ltd. 2013.
34. Kaya M., Öner F.H., Akbulut Y.B., et al. Non-infectious intraocular inflammation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection. *Turk J Ophthalmol*. 2021; 51(1): 32-37.
35. Keane P.A., Karampelas M., Sim D.A., et al. Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1706e1714.
36. Kim J.Y., You Y.S., Kwon O.W., Kim S.H. Sterile inflammation after intravitreal injection of aflibercept in a Korean population. *Korean J Ophthalmol*. 2015; 29: 325-330.
37. Kondapalli S.S.A. Retinal vasculitis after administration of brolicizumab resulting in severe loss of visual acuity. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138(10): 1103-1104.
38. Lucentis_ [US prescribing information]. Novartis; 2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/12_5156s0000_LucentisTOC.cfm. Accessed August 27, 2020.
39. Mansour A., Bynoe L., Welch J., et al. Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(7): 730-735.
40. Melo G.B., Figueira A.C.M., Batista F.A.H., et al. Inflammatory reaction after aflibercept intravitreal injections associated with silicone oil droplets released from syringes: a case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019; 50(5): 288-294.
41. Monés J., Srivastava S.K., Jaffe G.J., et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolicizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. 2021; 128(7): 1050-1059.
42. Ness T., Feltgen N., Agostini H., et al. Toxic vitritis outbreak after intravitreal injection. *Retina*. 2010; 30: 332-338.
43. Nguyen Q.D. Should we be concerned about inflammation associated with anti-VEGF RWC E-Live. Oct 17, 2020 <https://retinaworldcongress.org/e-live/brolucizumab-global-symposium/>
44. Papadopoulou D., Mendinos E., Mangioris G., et al. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009; 116(9): 1755-1761.
45. Park C.Y., Lee J.K., Chuck R.S. Toxic anterior segment syndrome-an updated review. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1): 276.
46. Patients cases, HAWK and HARRIER clinical studies [Novartis data on file]
47. Rayess N., Rahimy E., Storey P., et al. Postinjection endophthalmitis rates and characteristics following intravitreal bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept. *Am J Ophthalmol*. 2016; 165: 88-93.
48. Rodriguez F.L., Fein J.G. Case report: combined central retinal artery and vein occlusion after anti-VEGF injection. *Retina Today*. 2017. https://retinatoday.com/pdfs/1017RT_MedRetina.pdf. Accessed August 1, 2021.
49. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14): 1419-31.
50. Ryder S.J., Iannetta D., Bhaleeya S.D., Kiss S. Efficacy and tolerability of bilateral sustained-release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2015; 23(9): 1109-1116.
51. Sacu S., Pemp B., Weigert G., et al. Response of retinal vessels and retrobulbar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(6): 3046-3050.
52. Sharma A., Kumar N., Parachuri N., et al. Brolicizumab and immunogenicity. *Eye (Lond)*. 2020; 34(10): 1726-8.
53. Shima C., Sakaguchi H., Gomi F., et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86(4): 372-376.
54. Soliman W., Vinten M., Sander B., et al. Optical coherence tomography and vessel diameter changes after intravitreal bevacizumab in diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86(4): 365-371.
55. Schwartz S.G., Flynn H.W., Emerson G.G., et al. Distinguishing between infectious endophthalmitis and noninfectious inflammation following intravitreal anti-VEGF Injection. *J Vitreoretin Dis*. 2018; 3: 42e44
56. Tranos P.G., Errera M.H., Vakalis A.N., et al. Pseudovasculitis associated with vitreoretinal traction. *Retin Cases Brief Rep*. 2012; 6(2): 219-21.
57. Von Hanno T., Kinge B., Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti-VEGF therapy. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(2): 263-266.
58. Witkin A.J., Hahn P., Murray T.G., et al. Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolicizumab. *J Vitreoretin Dis*. 2020; 4(4): 269-279.
59. Zarbin M, et al. AAO 2020 [ePoster presentation]
60. Актуальные инструкции по медицинскому применению препаратов доступны по ссылке <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Доступ 29.09.2021.
61. Dugel P.U., Singh R.P., Koh A., et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021; 128(1):89-99.

A decorative background graphic on page 34 consisting of several overlapping, semi-transparent geometric shapes. These include a large light green triangle pointing downwards, a medium light blue triangle pointing upwards, and a smaller light green triangle pointing downwards. The shapes are layered to create a sense of depth and movement. The page is ruled with horizontal lines for writing.A decorative background graphic on page 35, similar to the one on page 34 but with a different color palette. It features a large light blue triangle pointing downwards, a medium light green triangle pointing upwards, and a smaller light blue triangle pointing downwards. The shapes are layered and semi-transparent. The page is ruled with horizontal lines for writing.