

Влияние офтальмогипертензии на изменение слоя нервных волокон сетчатки и перфузию диска зрительного нерва на фоне лечения препаратом бролуцизумаб у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации

ЮСЕФ Ю.Н., д.м.н., директор; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Будзинская М.В., д.м.н., главный научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Андреева Ю.С., аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва; <https://orcid.org/0000-0001-8319-926X>

Плюхова А.А., к.м.н., научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва. <https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Будзинская М.В., Андреева Ю.С., Плюхова А.А. Влияние офтальмогипертензии на изменение слоя нервных волокон сетчатки и перфузию диска зрительного нерва на фоне лечения препаратом бролуцизумаб у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации.

Национальный журнал глаукома. 2023; 22(3):61-69.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить влияние повышения внутриглазного давления (ВГД) после многократных интравитреальных инъекций (ИВИ) препарата бролуцизумаб на изменение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и перфузию диска зрительного нерва (ДЗН).

МЕТОДЫ. В исследование было включено 20 пациентов с впервые диагностированной экссудативной формой возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Всем пациентам были проведены ИВИ препарата «Визью» (бролуцизумаб). ВГД измеряли тонометром ICare Pro до ИВИ, через 1 минуту, 30 минут и 180 минут. Измеряли толщину перипапиллярного СНВС с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Исследование ДЗН проводили при помощи ОКТ-ангиографии. Исследования проводили до начала лечения, через месяц после 3-й ИВИ и через год от начала лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным ОКТ-ангиографии, при анализе перипапиллярных сканов на фоне многократных ИВИ через год от начала лечения бролуцизумабом показано статистически значимое снижение плотности перфузии

и фрактальной размерности во всем ДЗН ($p < 0,001$), в области внутри ДЗН (соответственно, $p < 0,001$; $p = 0,01$), в носовом секторе (соответственно $p = 0,03$; $p = 0,04$), височном секторе ($p = 0,001$) и нижневисочном секторе ($p = 0,03$). Было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВИ ассоциировалось с большим снижением плотности и фрактальной размерности радиальных перипапиллярных капилляров области внутри ДЗН (соответственно, $p = 0,005$ и $rs = 0,5$; $p = 0,004$ и $rs = 0,6$). При анализе толщины СНВС в перипапиллярной области было обнаружено уменьшение толщины СНВС через год от начала лечения ИВИ бролуцизумабом ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На фоне многократных ИВИ бролуцизумаба по данным ОКТ-ангиографии были определены снижение ангиографической плотности перфузии ДЗН, также отмечалось уменьшение толщины СНВС через год от начала лечения ИВИ бролуцизумабом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, бролуцизумаб, оптическая когерентная томография, возрастная макулярная дегенерация, диск зрительного нерва.

Для контактов:

Андреева Юлия Сергеевна, e-mail: Juliu95@mail.ru

ORIGINAL ARTICLE

The impact of ocular hypertension on retinal nerve fiber layer and optic disc perfusion during treatment with brolucizumab in patients with neovascular form of age-related macular degeneration

YUSEF YU.N., Dr. Sci. (Med.), Director; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

BUDZINSKAYA M.V., Dr. Sci. (Med.), chief researcher at the Department of Retina and Optic Nerve Pathology; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

ANDREEVA YU.S., postgraduate student at the Department of Retina and Optic Nerve Pathology; <https://orcid.org/0000-0001-8319-926X>

PLYUKHOVA A.A., Cand. Sci. (Med.), researcher at the Department of Retina and Optic Nerve Pathology. <https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Yusef Yu.N., Budzinskaya M.V., Andreeva Yu.S., Plyukhova A.A. The impact of ocular hypertension on retinal nerve fiber layer and optic disc perfusion during treatment with brolucizumab in patients with neovascular form of age-related macular degeneration. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(3):61-69.

Abstract

PURPOSE. To evaluate the effect of elevated intraocular pressure (IOP) after multiple intravitreal injections (IVI) of brolucizumab on changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL) and perfusion of the optic nerve head.

METHODS. The study included 20 patients with newly diagnosed exudative form of age-related macular degeneration (AMD). All patients underwent IVI of brolucizumab. IOP measurements were taken with an ICare Pro tonometer before IVI, one minute after IVI, then after 30 minutes and 180 minutes. Thickness of the peripapillary RNFL was measured using Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Germany). The optic disc was examined using OCT angiography on Revo NX (Optopol Technology SA, Poland). All studies were carried out before the start of treatment, after one month, after the third injection, and one year after the start of treatment.

RESULTS. Analysis of peripapillary scans in a patient with a history of multiple IVI a year after the start of treatment with brolucizumab showed a statistically significant

decrease in perfusion density and fractal dimensions (skeleton) in the entire optic nerve head (ONH) ($p < 0.001$), in the inner ONH area ($p < 0.001$, $p = 0.01$, respectively), in the nasal sector ($p = 0.03$, $p = 0.04$, respectively), temporal sector ($p < 0.001$) and inferotemporal sector ($p = 0.03$) according to OCT angiography. It was determined that a greater increase of IOP one min after IVI was associated with a greater decrease in the density and fractal dimensions of the radial peripapillary capillaries of the inner ONH ($p = 0.005$, $rs = 0.5$; $p = 0.004$, $rs = 0.6$, respectively). A decrease in RNFL thickness was found one year after the start of IVI treatment with brolucizumab ($p < 0.001$).

CONCLUSION. According to OCT angiography, vascular perfusion density of the ONH was decreased during IVI of brolucizumab, and RNFL thickness was also decreased one year after the start of treatment.

KEYWORDS: intraocular pressure, brolucizumab, optical coherence tomography, age-related macular degeneration, optic nerve head.

Интравитреальные инъекции (ИВИ) антиангиогенных (VEGF, vessel endothelial growth factor) препаратов являются на данный момент «золотым стандартом» лечения таких глазных заболеваний, как макулярный отек при диабетической ретинопатии, посттромботической ретинопатии и неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации (нВМД) [1–4]. Относительно новая молекула — брoлуцизумаб —

продемонстрировала высокую проникающую способность и длительный срок действия, что дало возможность увеличивать интервал между ИВИ. В свою очередь, это позволяет сократить количество инъекций в течение года по сравнению с другими зарегистрированными препаратами [5–6].

При ИВИ анти-VEGF препарата происходит введение дополнительного объема жидкости в замкнутую полость стекловидного тела, приводящее

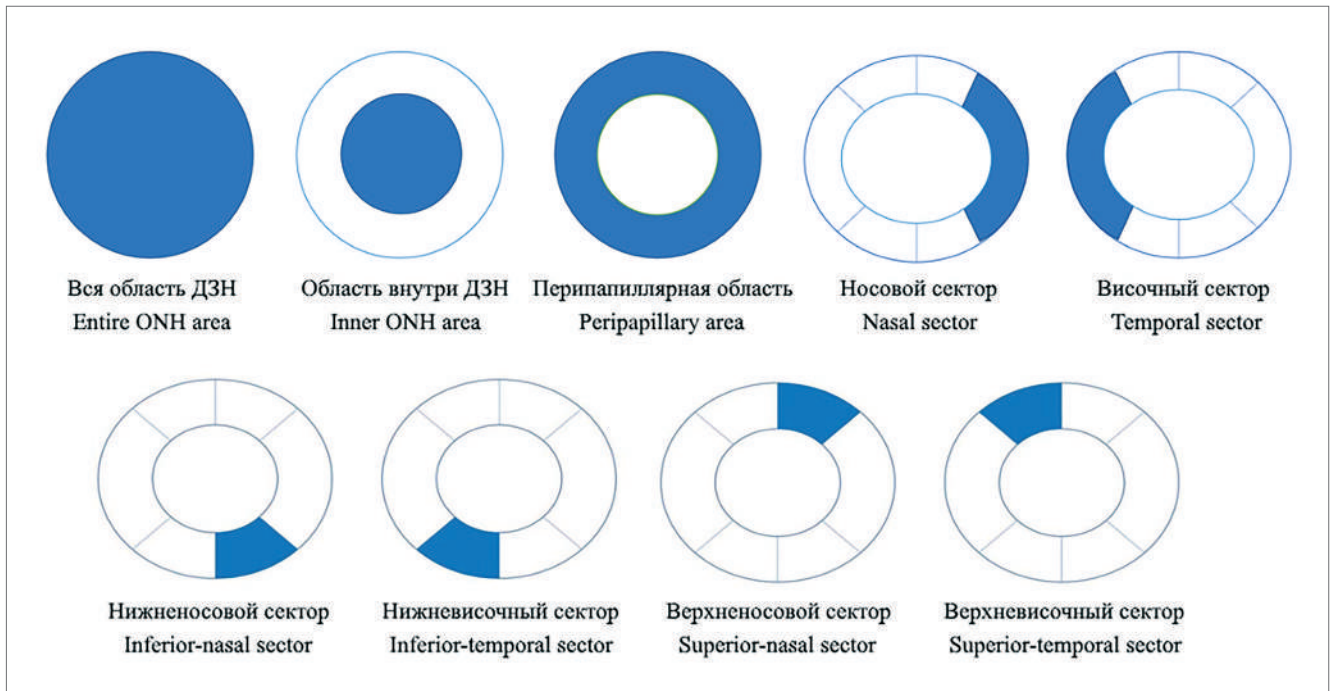


Рис. 1. Описание областей перипапиллярных 4×4 мм сканов.

Fig. 1. Depiction of the areas of peripapillary 4×4 mm scans.

к резкому повышению внутриглазного давления (ВГД) сразу после инъекции. Диапазон повышения ВГД варьирует от 22 мм рт.ст. до 70 мм рт.ст. в первые минуты ИВИ, с дальнейшей нормализацией показателей через 30–60 минут после инъекции [7–9]. Несмотря на то, что каждая инъекция хоть и значительно повышает ВГД, это носит кратковременный характер. Однако кумулятивные и долгосрочные эффекты повышения ВГД изучены недостаточно. Исследование Eadie и соавт. показало, что семь или более интравитреальных инъекций в год связаны с повышенным риском развития глаукомы [10–11]. Повышение ВГД является одним из основных модифицируемых факторов истончения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) [12–13]. Кроме того, многократные ИВИ анти-VEGF препаратов, а также колебание офтальмотонуса после ИВИ могут приводить к повреждению СНВС [14]. Повышение ВГД сразу после ИВИ также может приводить к снижению капиллярной перфузии макулярной зоны и перипапиллярной области по данным ОКТ-ангиографии [15].

Несмотря на большое количество публикаций, накоплено недостаточно данных о влиянии ВГД на СНВС и капиллярную перфузию диска зрительного нерва после многократных ИВИ препарата бролуцизумаб.

Цель исследования: оценить влияние повышения ВГД после многократных ИВИ бролуцизумаба на изменение СНВС и перфузию диска зрительного нерва (ДЗН).

Материал и методы

В исследование было включено 20 пациентов (20 глаз) с впервые диагностированной экссудативной формой возрастной макулярной дегенерацией. Средний возраст пациентов составил 73 ± 9 лет, мужчин было 40%, женщин — 60%.

Всем пациентам были выполнены ИВИ препарата «Визкью» (бролуцизумаб, NOVARTIS PHARMA STEIN, AG, Швейцария, раствор для внутриглазного введения 120 мг/мл: 0,23 мл фл. рег. №: ЛП-006598 от 24.11.2020) в объеме 0,05 мл (0,5 мг). Первые 3 загрузочные ИВИ вводили стандартно с интервалом в 4 недели, затем на 16 неделе от начала лечения оценивалась активность заболевания. У пациентов без признаков активности заболевания ИВИ осуществлялось каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности заболевания — снижением максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ), признаками активности заболевания по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), таких как увеличение центральной толщины сетчатки, наличие субретинальной жидкости, интравитреальной жидкости, жидкости под ретинальным пигментным эпителием введение препарата осуществлялось каждые 8 недель (2 месяца). Инъекции выполняли в условиях операционной, по стандартной методике, туннельным способом для минимизации рефлюкса, без использования парацентеза. В случае возникновения во время ИВИ обратного рефлюкса пациента исключали из исследования.

Таблица 1. Динамика изменения ВГД на фоне терапии бролуцизумабом.

Table 1. Changes with time in IOP during therapy with brolucizumab.

	ВГД, мм рт.ст. IOP, mm Hg	Параметры / Parameters			p
		min	max	M±σ	
1 ИВИ 1st IVI	T ₀	12,5	17,8	15,1±1,1	<0,001* p _{1;2} <0,001* p _{1;3} <0,001* p _{1;4} =0,08
	T ₁	30,2	59	42,7±7,6	
	T ₂	15,3	19,9	17,6±1,4	
	T ₃	13	18,1	15,2±1,3	
3 ИВИ 3rd IVI	T ₀	13,5	17,8	15,4±1,1	<0,001* p _{1;2} <0,001* p _{1;3} <0,001* p _{1;4} =0,1
	T ₁	30,8	60	43,4 ±7,9	
	T ₂	14,7	19,8	17,4±1,5	
	T ₃	12,5	17,8	15,1 ±1,2	
Год лечения One year of treatment	T ₀	13,9	18,3	15,5±1,2	<0,001* p _{1;2} <0,001* p _{1;3} <0,001* p _{1;4} =0,1
	T ₁	31	61	43,6±8,1	
	T ₂	14,8	20,1	17,7±1,5	
	T ₃	11,8	16,4	15 ±1,5	

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05). T₀ — ВГД до инъекции (мм рт.ст.), T₁ — ВГД через 1 мин после инъекции (мм рт.ст.), T₂ — ВГД через 30 мин после ИВИ (мм рт.ст.), T₃ — ВГД через 180 мин после инъекции (мм рт.ст.).

Note: * — differences in indicators are statistically significant (p<0.05); T₀ — IOP before injection (mm Hg), T₁ — IOP measured one minute after injection (mm Hg), T₂ — IOP measured 30 minutes after IVI (mm Hg), T₃ — IOP measured 180 minutes after injection (mm Hg).

Критерии включения: пациенты с впервые диагностированной нВМД, ранее не получавшие ИВИ анти-VEGF.

Критерии исключения: глаукома или офтальмогипертензия в анамнезе, псевдоэкзофthalmический синдром, синдром пигментной дисперсии, афакия, авитрия, активное внутриглазное воспаление и любые внутриглазные операции за последние 6 месяцев.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее: визометрию, периметрию, биомикроскопию и офтальмоскопию.

Внутриглазное давление измеряли точечным контактным тонометром ICare Pro до интравитреального введения (T₀), через 1 минуту после ИВИ (T₁), 30 минут (T₂) и через 180 минут (T₃). Динамику изменения ВГД измеряли во время первой, третьей инъекций и через год от начала лечения.

Измеряли толщину перипапиллярного СНВС с помощью ОКТ с использованием томографа SPECTRALIS, «Heidelberg Engineering» (Германия) до начала лечения, через месяц после 3-й инъекции и через год от начала инъекций.

Исследование ДЗН проводили при помощи ОКТ-ангиографии с использованием аппарата Revo NX (Optopol Technology SA, Польша). Проводилось ска-

нирование области диска зрительного нерва (ДЗН; 4×4 мм). Используя стандартную автоматическую сегментацию слоев сетчатки и программное обеспечение Revo NX (Optopol Technology SA, Польша), были получены карты плотности радиальных перипапиллярных капилляров (radial peripapillary capillaries density) и фрактальной размерности радиальных перипапиллярных капилляров (radial peripapillary capillaries skeleton). Затем каждое перипапиллярное сканирование ОКТ-ангиографии подразделялось на девять областей интереса — ДЗН, перипапиллярная зона, зона внутри ДЗН, носовой сектор, височный сектор, нижнениосовой сектор, нижневисочный сектор, верхневисочный и верхнениосовой сектора (рис. 1). Сосудистая плотность рассчитывалась как отношение количества пикселей, составляющих сосудистую сеть, к общему количеству пикселей изображения (или его части). Фрактальная размерность («скелетированная плотность», skeleton density) рассчитывалась как отношение числа пикселей сосудистого рисунка к общему количеству пикселей скелетированного изображения. Таким образом устранялось влияние диаметра сосудов на оценку васкулярной плотности и крупные сосуды вносили меньший вклад в результат измерения. Измерение проводили до начала лечения, через месяц после 3-й инъекции и через год от начала инъекций.

Таблица 2. Плотность радиальных перипапиллярных капилляров (%).
Table 2. Density of radial peripapillary capillaries (%).

	До лечения <i>Before treatment</i>	Через мес. после 3 ИВИ <i>One month after 3rd IVI</i>	Через год лечения <i>After one year of treatment</i>	p
	Me [25-й; 75-й перцентили] / Me [25th; 72th percentiles]			
Область ДЗН <i>Total in the entire ONH</i>	37,3 [35,4; 38,7]	36,9 [35,4; 38,7]	35,4 [34,8; 37,1]	$p_{1-2}=0,16$ $p_{2-3}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,01^*$
Перипапиллярная область <i>Peripapillary area</i>	38,6 [38; 40,5]	38,6 [38; 40,1]	38,9 [37,6; 40,1]	$p_{1-2}=0,21$ $p_{2-3}=0,3$ $p_{1-3}=0,07$
Область внутри ДЗН <i>Inner ONH area</i>	32,5 [28,5; 37,7]	33,6 [26,1; 37,7]	29,5 [24,5; 37]	$p_{1-2}=0,1$ $p_{2-3}=0,003^*$ $p_{1-3}<0,001^*$
Носовой сектор <i>Nasal sector</i>	38 [36,4; 41,3]	38 [36,4; 40,2]	37,6 [34,8; 39,8]	$p_{1-2}=0,4$ $p_{2-3}=0,04^*$ $p_{1-3}=0,03^*$
Нижненокосовой сектор <i>Inferonasal sector</i>	39,4 [37,3; 41,5]	38,9 [36,8; 41,5]	38,9 [36; 41,9]	$p_{1-2}=0,8$ $p_{2-3}=0,4$ $p_{1-3}=0,2$
Нижневисочный сектор <i>Inferotemporal sector</i>	42,2 [38,9; 43,6]	42,2 [39,1; 43]	40,2 [38,5; 42]	$p_{1-2}=0,8$ $p_{2-3}=0,04^*$ $p_{1-3}=0,03^*$
Верхневисочный сектор <i>Supertemporal sector</i>	43,3 [40,8; 44,1]	43,2 [41,4; 44,1]	41,9 [39,6; 43,6]	$p_{1-2}=0,5$ $p_{2-3}=0,2$ $p_{1-3}=0,14$
Верхненокосовой сектор <i>Superonasal sector</i>	39 [36; 40,8]	40,2 [36,7; 40,9]	39 [36,3; 40,9]	$p_{1-2}=0,1$ $p_{2-3}=0,2$ $p_{1-3}=0,6$
Височный сектор <i>Temporal sector</i>	38,5 [37,2; 39,8]	38 [37,2 39,7]	37,6 [35,6; 38,8]	$p_{1-2}=0,12$ $p_{2-3}=0,04^*$ $p_{1-2}<0,001^*$

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

Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p<0.05$).

Математическая и статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием статистической программы SPSS 23.3. Статистическую значимость изменения данных по сравнению с исходным уровнем анализировали с помощью парного t-критерия, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Уилкоксона, коэффициент корреляции определялся методом Спирмена. Значение $p<0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В результате лечения в режиме «лечи и продлевай» (treat and extend) за первый год наблюдения пациентам в среднем было выполнено 7 ИВИ бrolуцизумаба (от 6 до 8 инъекций).

Динамика изменения ВГД, во время инъекций была одинаковой: ВГД повышалось сразу после ИВИ анти-VEGF препарата ($p<0,001$), нормализовалось

к 30 мин после ИВИ ($p<0,001$), через 180 мин показатель ВГД приближался к исходному ($p=0,8$) (табл. 1). Через год от начала лечения не наблюдалось статистически значимого увеличения ВГД через 1 мин после ИВИ по сравнению с измерениями ВГД во время первой и третьей инъекции ($p=0,6$). Также через год от начала лечения не было найдено корреляционной связи между количеством инъекций и более высоким повышением ВГД через 1 мин после ИВИ ($p=0,51$).

При анализе данных перипапиллярных сканов не было обнаружено статистически значимых изменений плотности и фрактальной размерности радиальных перипапиллярных капилляров через месяц после загрузочных инъекций во всех областях (табл. 1, табл. 2). Статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и фрактальной размерности произошло по всей площади диска зрительного нерва ($p<0,001$) через год

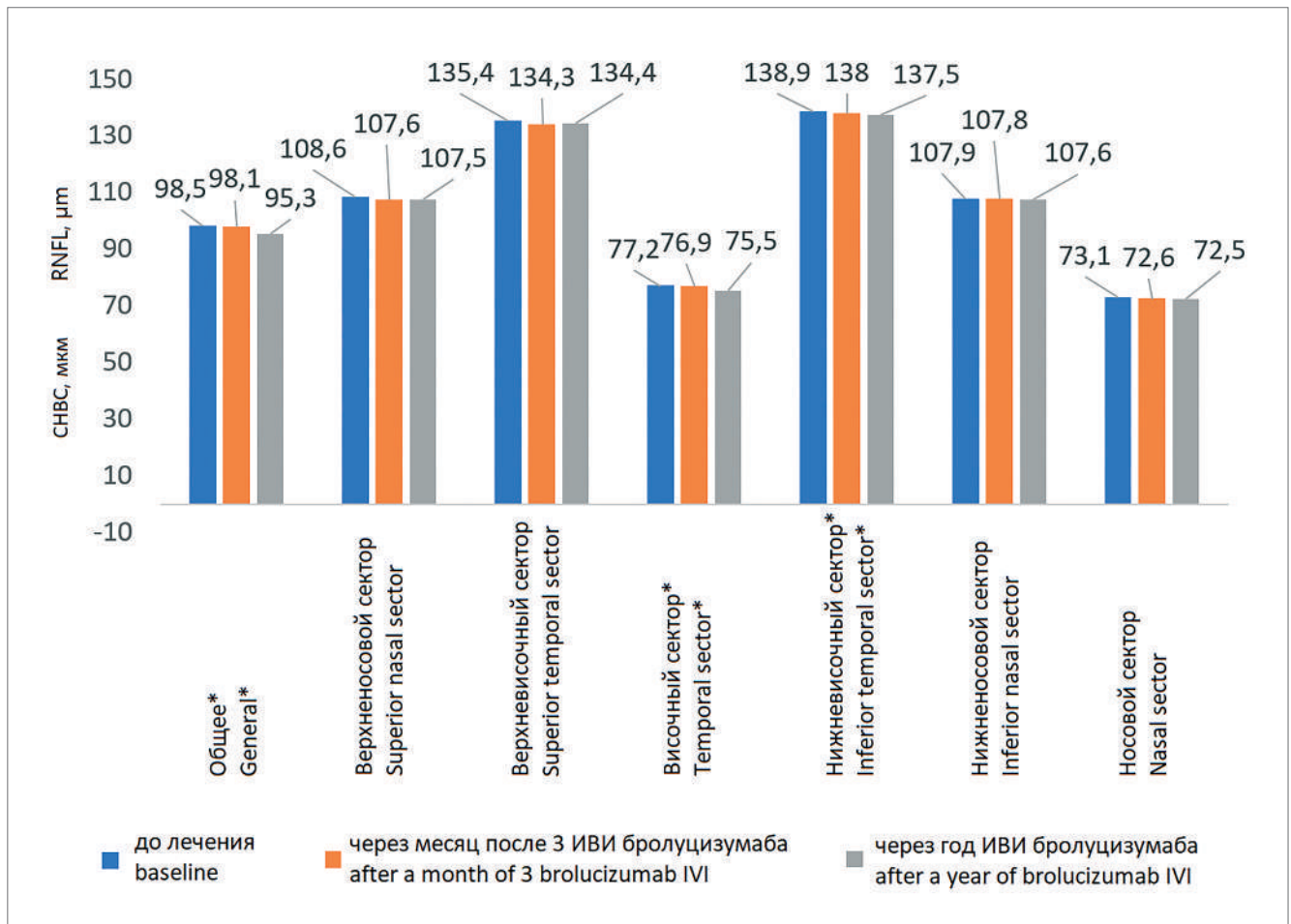


Рис. 2. Изменения толщины СНВС на фоне лечения бролуцизумабом, мкм.

Fig. 2. Changes in RNFL thickness during treatment with brolucizumab, μm .

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

Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

от начала лечения. При анализе данных до лечения и через год ИВИ бролуцизумаба было определено статистически значимое снижение ангиографической плотности перфузии и фрактальной размерности внутри ДЗН (соответственно, $p < 0,001$; $p = 0,01$) в носовом секторе (соответственно, $p = 0,03$; $p = 0,04$), височном секторе ($p < 0,001$) и нижневисочном секторе ($p = 0,03$). Исследование фрактальной размерности радиальных перипапиллярных капилляров через год от начала лечения показало статистически также значимое снижение перфузии в перипапиллярной области ($p = 0,005$) и нижненосовом секторе ($p = 0,04$). При корреляционном анализе через год от начала лечения было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВИ ассоциировалось с большим снижением плотности и фрактальной размерности радиальных капилляров внутри ДЗН (соответственно, $p = 0,005$; $rs = 0,5$; $p = 0,004$; $rs = 0,6$). Количество ИВИ не влияло на изменения перфузии радиальных капилляров.

При анализе толщины СНВС в перипапиллярной области было обнаружено уменьшение толщины СНВС через год от начала лечения ИВИ бролуцизумабом ($p < 0,001$) (рис. 2). Изменение толщины СНВС было определено в височном и нижневисочном секторе через год от начала лечения. При корреляционном анализе не была найдена зависимость снижения толщины СНВС от количества инъекций и от повышения ВГД через 1 мин после ИВИ.

Обсуждение

В нашей работе мы впервые проанализировали влияние повышения ВГД после многократных ИВИ бролуцизумаба на перфузию ДЗН и целостность СНВС. Молекула бролуцизумаба представляет собой гуманизированный одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который ингибирует VEGF-A. Учитывая ее молекулярную массу — около 26 кДа — можно сказать, что это самая маленькая

Таблица 3. Фрактальная размерность радиальных перипапиллярных капилляров, 1/мм.

Table 3. Radial peripapillary capillaries skeleton, 1/mm.

	До лечения <i>Before treatment</i>	Через мес после 3 ИВИ <i>One month after 3rd IVI</i>	Через год лечения <i>After one year of treatment</i>	p
	Me [25-й; 75-й перцентили] / Me [25th; 72th percentiles]			
Область ДЗН <i>Total in the entire ONH</i>	20,2 [19,3; 21,1]	20,3 [19,2; 21,1]	19,7 [18,4; 20,9]	p ₁₋₂ =0,1 p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Перипапиллярная область <i>Peripapillary area</i>	21,8 [20,4; 22,3]	21,3 [19,9; 22,2]	20,7 [18,6; 22,5]	p ₁₋₂ =0,21 p ₂₋₃ =0,02* p ₁₋₃ =0,005*
Область внутри ДЗН <i>Inner ONH area</i>	16 [14,2; 18,1]	16 [13,3; 18,5]	15,1 [12,7; 18]	p ₁₋₂ =0,8 p ₂₋₃ =0,001* p ₁₋₃ =0,01*
Носовой сектор <i>Nasal sector</i>	21,8 [20,1; 22,1]	21 [19,7; 22]	20,7 [19; 21,7]	p ₁₋₂ =0,1 p ₂₋₃ =0,1 p ₁₋₃ =0,04*
Нижненокосовой сектор <i>Inferonasal sector</i>	18,5 [17,7; 20,8]	18,5 [18; 20,5]	18,5 [16,6; 20,5]	p ₁₋₂ =0,7 p ₂₋₃ =0,03* p ₁₋₃ =0,04*
Нижневисочный сектор <i>Inferotemporal sector</i>	21,1 [19,1; 23,1]	21,7 [19,5; 22,8]	20,5 [18,2; 21,7]	p ₁₋₂ =0,6 p ₂₋₃ =0,03* p ₁₋₃ =0,03*
Верхневисочный сектор <i>Supertemporal sector</i>	20,9 [19,5; 22]	21 [19,6; 22,7]	20,4 [19,3; 22,1]	p ₁₋₂ =0,6 p ₂₋₃ =0,2 p ₁₋₃ =0,4
Верхненокосовой сектор <i>Superonasal sector</i>	20,2 [19,5; 20,8]	20,2 [18,9; 21]	19,7 [18,9; 21,3]	p ₁₋₂ =0,7 p ₂₋₃ =0,5 p ₁₋₃ =0,5
Височный сектор <i>Temporal sector</i>	23,9 [22,9; 25,9]	23,8 [22,9; 25,5]	22,9 [22,2; 24,6]	p ₁₋₂ =0,4 p ₂₋₃ =0,02* p ₁₋₃ <0,001*

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

Note: * — differences in indicators are statistically significant (p<0.05).

из существующих анти-VEGF молекул, используемых в офтальмологии. За год лечения пациенты на режиме «лечи и продлевай» в среднем получили от 6–8 ИВИ, что значительно меньше по сравнению с другими зарегистрированными препаратами [16–19].

По данным ОКТ-ангиографии при анализе перипапиллярных сканов не было определено статистически значимых изменений ангиографической плотности перфузии и фрактальной размерности после трех загрузочных инъекций, однако, на фоне многократных ИВИ через год от начала лечения бrolуцизумабом было показано статистически значимое снижение плотности перфузии и фрактальной размерности во всем диске зрительного нерва (p<0,001), в области внутри ДЗН (соответственно, p<0,001; p=0,01), в носовом секторе (соответственно, p=0,03; p=0,04), височном секторе (p<0,001) и нижне-

височном секторе (p=0,03). A. Barash в 2020 году опубликовал данные об изменении перфузии сетчатки и ДЗН после ИВИ бевацизумаба и афлиберцепта по данным ОКТ-ангиографии. На фоне резкого повышения ВГД у пациентов наблюдалось снижение плотности сосудистой перфузии сразу после ИВИ на уровне поверхностного и глубокого сплетения макулярной зоны и в области радиальной перипапиллярной капиллярной сети (англ. radial peripapillary capillary RPC (p<0,05) [15]. В данной работе авторы стремились оценить острые изменения макулярной и перипапиллярной плотности перфузии на фоне однократного введения анти-VEGF препарата при помощи ОКТ-ангиографии. В другом исследовании Hollo G. и соавт. показали, что плотность перипапиллярной поверхностной капиллярной перфузии увеличивается через месяц при снижении ВГД на 50% или более [20].

Нами было определено, что большее повышение ВГД через 1 мин после ИВИ ассоциировалось с большим снижением плотности и фрактальной размерности радиальных перипапиллярных капилляров области внутри ДЗН (соответственно, $p=0,005$ и $rs=0,5$; $p=0,004$ и $rs=0,6$). Таким образом, изменение капиллярной перфузии, скорее всего, связано с подъемом ВГД, а не с действием самого анти-VEGF-препарата.

При анализе толщины СНВС в перипапиллярной области было обнаружено уменьшение толщины СНВС через год от начала лечения ИВИ бролуцизумабом ($p<0,001$) (рис. 2). Изменение толщины СНВС было определено в височном и нижневисочном секторе через год от начала лечения, возможно данные изменения больше связаны с резорбцией макулярного отека доходящего до перипапиллярной зоны, поскольку при корреляционном анализе не была найдена зависимость снижения толщины СНВС от количества инъекций и от повышения ВГД сразу после ИВИ. В литературе нет единого мнения о влиянии анти-VEGF препаратов на СНВС. Horsley и соавт. ретроспективно оценили изменения толщины СНВС у пациентов с нВМД после повторной ИВИ анти-VEGF препарата с помощью ОКТ и сообщили о незначительных постинъекционных изменениях толщины СНВС в течение всего периода наблюдения [21]. В другом исследовании авторы оценивали толщину СНВС в 49 глазах с нВМД с помощью ОКТ в течение 12 месяцев, средняя толщина СНВС была значительно меньше через 12 месяцев по сравнению с исходными значениями, при чем толщина СНВС значительно уменьшилась в верхнем, нижнем и височном квадрантах через 12 месяцев по сравнению с исходными данными [22]. В исследовании Jo Y.J. и соавт. были включены 24 человека с нВМД,

кому было показано ИВИ anti-VEGF препарата, среднее количество инъекций составило $5,0 \pm 1,0$. Толщина СНВС измерялась до, через 6 и через 12 месяцев после ИВИ. Авторы пришли к выводу, что уменьшение толщины СНВС в височной области, скорее всего, связано с резорбцией экссудативного макулярного поражения, а не с истончением вследствие повышенного ВГД сразу после введения анти-VEGF препарата. Этот вывод подтверждается данными о большей толщине СНВС в височном квадранте в пораженных глазах на исходном уровне по сравнению со здоровыми глазами без существенной разницы в толщине СНВС после инъекции между двумя группами [23].

Заключение

На фоне многократных ИВИ бролуцизумаба по данным ОКТ-ангиографии были определены снижение ангиографической плотности перфузии и фрактальной размерности во всем диске зрительного нерва, внутри ДЗН, в носовом секторе, в височном и нижневисочном секторе через год от начала лечения. При анализе толщины перипапиллярного СНВС было обнаружено уменьшение толщины СНВС через год от начала лечения ИВИ бролуцизумабом. Изменение толщины СНВС было определено в височном и нижневисочном секторе.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Юсеф Н.Ю., Будзинская М.В.

Сбор и обработка материала: Андреева Ю.С., Плюхова А.А.

Статистическая обработка: Андреева Ю.С., Плюхова А.А., Будзинская М.В.

Написание статьи: Андреева Ю.С., Плюхова А.А.

Редактирование: Будзинская М.В., Юсеф Н.Ю.

Литература

1. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102673>
2. Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Павлов В.Г., Дуржинская М.Х., Халатян А.С. Нейродегенеративные биомаркеры ответа на терапию диабетического макулярного отека. *Вестник офтальмологии* 2020; 136(4):201-206. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042201>
3. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Торопыгин С.Г. Современный взгляд на лечение экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2019; 135(5):107-115. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135051107>
4. Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А., Юлова А.Г., Смирнова Т.В., Андреева И.В., Щеголева И.В., Плюхова А.А. Оценка эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации и глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(3):27-33. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131327-33>
5. Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F. et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2022; 238:157-172. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.004>
6. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. et al. Brolucizumab: Evolution Through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127:963-976. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.12.031>

References

1. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102673>
2. Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Pavlov VG, Durzhinskaya MH, Khalatyan AS. Neurodegenerative biomarkers of the response to diabetic macular edema treatment. *Vestnik oftal'mologii* 2020; 136(4):201-206. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042201>
3. Budzinskaia MV, Plukhova AA, Toropygin SG. Modern view on the treatment of wet-AMD patients. *Vestnik Oftalmologii* 2019; 135(5): 107-115. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135051107>
4. Eriчев VP, Budzinskaia MV, Karpilova MA, Yulova AG, Smirnova TV, Andreeva IV, Shchegoleva IV, Plukhova AA. Evaluating the efficacy of anti-VEGF therapy in patients with exudative age-related macular degeneration and concomitant glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 2015; 131(3):27-33. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131327-33>
5. Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F. et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2022; 238:157-172. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.004>
6. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. et al. Brolucizumab: Evolution Through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127:963-976. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.12.031>

7. El Chehab H, Agard E, Russo A, Boujnah Y, Dot C. Intraocular Pressure Spikes after Aflibercept Intravitreal Injections. *Ophthalmologica* 2016; 236:43-47. <https://doi.org/10.1159/000446878>
8. Лоскутов И.А., Мельникова Л.П., Калугина О.Н. Изменение офтальмотонуса на фоне эндовитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза. *Национальный журнал глаукома* 2017; 16(1):38-45.
9. Еричев В.П., Тарасенков А.О., Андреева Ю.С. Офтальмогипертензия вследствие интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии* 2022; 138(52):234-239. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138052234>
10. Eadie BD, Etminan M, Carleton BC, et al. Association of repeated intravitreal bevacizumab injections with risk for glaucoma surgery. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135:363-368. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0059>
11. Еричев В.П., Басинский С.Н., Куроедов А.В. О переходе к хирургическому этапу лечения глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2023; 22(1):92-102. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2023-22-1-92-102>
12. Medeiros F, Alencar L, Zangwill L, Sample P, Weinreb R. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1125-1133.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.062>
13. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности нейтропротекторной терапии сухой формы ВМД с использованием комплекса водорастворимых полипептидных фракций. *Офтальмология* 2018; 15(1):69-79. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-69-79>
14. Shin H, Kim S, Chung H, Kim T, Kim H. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy and retinal nerve fiber layer loss in eyes with age-related macular degeneration: A meta-analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016; 57(4):1798-1806. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18404>
15. Barash A, Chui T, Garcia P, Rosen R. Acute macular and peripapillary angiographic changes with intravitreal injections. *Retina* 2020; 40(4):648-656. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002433>
16. Tietz J, Spohn G, Schmid G, Konrad J, Jampen S, Maurer P, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor A for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56 (Abstract 150).
17. Куликов А.Н., Мальцев Д.С., Малафеева А.Ю. и др. Первый опыт применения бролуцизумаба в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2022; 22(2):108-115. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-2-108-115>
18. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127(1):72-84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>
19. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (Lond)* 2021; 35(4):1045-1047. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1111-x>
20. Hollo G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *Journal of Glaucoma* 2017; 26(1):e7-e10. <https://doi.org/10.1097/jgg.0000000000000527>
21. Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:558-61.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.029>
22. Martinez-de-la-Casa JM, 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. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9875>
23. Jo, Y. J., Kim, W. J., Shin, I. H. & Kim, J. Y. Longitudinal changes in retinal nerve fiber layer thickness after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30:114-120. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.2.114>
7. El Chehab H, Agard E, Russo A, Boujnah Y, Dot C. Intraocular Pressure Spikes after Aflibercept Intravitreal Injections. *Ophthalmologica* 2016; 236:43-47. <https://doi.org/10.1159/000446878>
8. Loskutov I.A., Melnikova L.P., Kalugina O.N. Intraocular pressure after intravitreal injections of VEGF inhibitors. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2017; 16(1):38-45
9. Eriчев VP, Tarasenkov AO, Andreeva YuS. Ocular hypertension after intravitreal injections. *Vestnik oftalmologii* 2022; 138(52):234-239. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138052234>
10. Eadie BD, Etminan M, Carleton BC, et al. Association of repeated intravitreal bevacizumab injections with risk for glaucoma surgery. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135:363-368. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0059>
11. Eriчев V.P., Basinsky S.N., Kuroyedov A.V. Moving on to surgical stage of glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2023; 22(1):92-102. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2023-22-1-92-102>
12. Medeiros F, Alencar L, Zangwill L, Sample P, Weinreb R. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116(6):1125-1133.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.062>
13. Eriчев V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Efficiency of Retinoprotective Dry AMD Therapy with Neuroprotective Therapy: a Randomized Clinical Trials Meta-analysis. *Ophthalmology in Russia* 2018; 15(1): 69-79. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-69-79>
14. Shin H, Kim S, Chung H, Kim T, Kim H. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy and retinal nerve fiber layer loss in eyes with age-related macular degeneration: A meta-analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016; 57(4):1798-1806. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18404>
15. Barash A, Chui T, Garcia P, Rosen R. Acute macular and peripapillary angiographic changes with intravitreal injections. *Retina* 2020; 40(4):648-656. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002433>
16. Tietz J, Spohn G, Schmid G, Konrad J, Jampen S, Maurer P, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor A for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56 (Abstract 150).
17. Kulikov A.N, Maltsev D.S., Malafeeva A.Yu. et al. The first experience with brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2022; 22(2):108-115. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-2-108-115>
18. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127(1):72-84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>
19. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (Lond)* 2021; 35(4):1045-1047. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1111-x>
20. Hollo G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *Journal of Glaucoma* 2017; 26(1):e7-e10. <https://doi.org/10.1097/jgg.0000000000000527>
21. Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:558-61.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.029>
22. Martinez-de-la-Casa JM, 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. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9875>
23. Jo, Y. J., Kim, W. J., Shin, I. H. & Kim, J. Y. Longitudinal changes in retinal nerve fiber layer thickness after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30:114-120. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.2.114>