

ВНУТРИГЛАЗНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО  
ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЧАСТЬ 1: «КТО ВИНОВАТ?»Бобыкин Е.В.\*, Коротких С.А., Морозова О.В., Акименко И.А.  
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет  
Минздрава России, Екатеринбург

DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_4\_S1\_8

**Резюме.** Интравитреальное введение (интравитреальные инъекции) лекарственных препаратов является широко распространённым способом доставки медикаментов, без которого невозможно представить современную офтальмологию. В Российской Федерации этот путь введения зарегистрирован для пяти лекарственных средств — ранибизумаба, афлиберцепта, бролуцизумаба, дексаметазона (имплантат) и проурокиназы. Известно, что интравитреальные инъекции медикаментов сопряжены с рядом возможных побочных эффектов, из которых в последние годы наибольший интерес вызывают воспалительные нежелательные явления, включающие стерильное внутриглазное воспаление, бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит, а также постинъекционный инфекционный эндофтальмит. Повсеместное распространение интравитреальных инъекций, связанное в первую очередь с развитием анти-VEGF-терапии, предполагающей в большинстве случаев частые повторные процедуры, повышает вероятность того, что с воспалительными осложнениями могут сталкиваться не только специалисты по сетчатке глаза, но и врачи амбулаторной сети. Для успешного лечения внутриглазного воспаления врач-офтальмолог должен хорошо разбираться в его клинических проявлениях и существующих терапевтических подходах. В данном обзоре содержится краткое описание различных форм воспалительных нежелательных явлений, ассоциированных с интравитреальным введением лекарственных препаратов и обсуждаются некоторые отличительные черты этих состояний.

**Ключевые слова:** интравитреальная инъекция, внутриглазное воспаление, фактор роста эндотелия сосудов, бролуцизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, увеит, эндофтальмит, ретиноваскулит.

Интравитреальное введение лекарственных препаратов (ИВВП) или интравитреальные инъекции (ИВИ) — это один из наиболее распространённых способов доставки лекарств, используемых в современной офтальмологии. Своей популярностью метод обязан в первую очередь антиангиогенной (антивазопролиферативной или анти-VEGF) терапии, направленной на снижение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) в тканях глаз и во многом определяющей тренды современной офтальмологии (Рис. 1) [1].

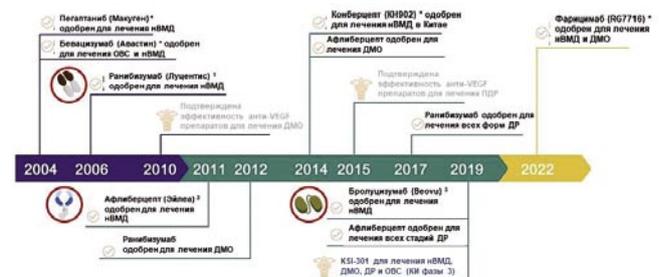
В настоящее время в Российской Федерации (РФ) зарегистрированы 5 препаратов для интравитреального введения (табл. 1), включая 3 антиангиогенных средства — ранибизумаб, афлиберцепт и бролуцизумаб.

Высокая эффективность в сочетании с приемлемым профилем местной и системной безопасности зарегистрированных в РФ анти-VEGF агентов и имплантата дексаметазона доказаны в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [2; 3]. При этом начиная с 2020 года, отмечается существенный рост внимания к проблеме внутриглазного

INTRAOCULAR INFLAMMATION AFTER INTRAVITREAL  
INJECTIONS. PART 1: «WHO IS GUILTY?»Bobykin E.V.\*, Korotkikh S.A., Morozova O.V., Akimenko I.A.  
Ural State Medical University, Yekaterinburg

**Abstract.** Intravitreal administration of drugs is a widespread method of drug delivery, without which it is impossible to imagine modern ophthalmology. In the Russian Federation, this route of administration is registered for five drugs: ranibizumab, aflibercept, brolicizumab, dexamethasone (implant) and prourokinase. It is known that intravitreal administration of drugs is associated with a number of possible side effects, of which inflammatory adverse events, including sterile intraocular inflammation, brolicizumab-associated retinovasculitis, and post-injection infectious endophthalmitis, have attracted the greatest interest in recent years. The ubiquity of intravitreal injections, primarily associated with the development of anti-VEGF therapy, which in most cases involves frequent repeated procedures, increases the possibility that not only retinal specialists, but also outpatient doctors may face inflammatory complications. For successful treatment of intraocular inflammation, the ophthalmologist must be well versed in its clinical manifestations and existing therapeutic approaches. This review provides a brief description of the various forms of inflammatory adverse events associated with intravitreal drug administration and discusses some of the distinguishing features of these conditions.

**Keywords:** intravitreal injection, intraocular inflammation, vascular endothelial growth factor, brolicizumab, ranibizumab, aflibercept, uveitis, endophthalmitis, retinovasculitis.



**Рис. 1.** Хронология разработки и внедрения анти-VEGF препаратов, применяемых при заболеваниях глазного дна [1]. Черный: время указывает год одобрения FDA (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) анти-VEGF препаратов. Синий: год начала фазы 3 клинических испытаний для KSI-301. Серый: время расширения показаний для применения препаратов. Сокращения: нВМД — неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация; ОВС — окклюзии вен сетчатки; ДМО — диабетический макулярный отек; ПДР — пролиферативная диабетическая ретинопатия; ДР — диабетическая ретинопатия, КИ — клинические исследования. \* — не разрешены для применения в офтальмологии в РФ; 1 — зарегистрирован в РФ в 2008 году, 2 — зарегистрирован в РФ в 2016 году, 3 — зарегистрирован в РФ в 2021 году под торговым названием «Визкью».

\* e-mail: oculist.ev@gmail.com

Табл. 1. Препараты, зарегистрированные для внутриглазного введения в РФ (данные Государственного реестра лекарственных средств) [6]

Фармако-терапевтическая группа	Средства, препятствующие новообразованию сосудов			Глюкокортикостероид для местного применения	Фибринолитическое средство
	ранибизумаб (S01LA04)	афлиберцепт (S01LA05)	бролуцизумаб (S01LA06)		
Анатомо-терапевтическая химическая классификация (код АТХ)				дексаметазон (S01BA01)	ферментные препараты (B01AD)
Фармацевтическая субстанция (МНН)	Ранибизумаб	Афлиберцепт	Бролуцизумаб	Дексаметазон	Проурокиназа
Торговое название	Луцентис®	Эйлеа®	Визью®	Озурдекс	Гемаза®
Лекарственная форма	раствор для внутриглазного введения	раствор для внутриглазного введения	раствор для внутриглазного введения	имплантат для интравитреального введения	лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
Дозировка	10 мг/мл	40 мг/мл	120 мг/мл	0,7 мг	5 тыс. МЕ
Дата регистрации	16.06.2008	29.03.2016	24.11.2020	23.11.2012	02.03.2009
Показания	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лечение неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД).</li> <li>Лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим макулярным отеком (ДМО).</li> <li>Лечение пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР).</li> <li>Лечение снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком (МО) вследствие окклюзии вен сетчатки (ОВС, центральной вены сетчатки или ее ветвей).</li> <li>Лечение снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ).</li> <li>Лечение ретинопатии недоношенных (РН) 1+, 2+, 3 или 3+ стадии в зоне I, 3+ стадии в зоне II и задней агрессивной РН.</li> </ul>	<p>Для лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД);</li> <li>снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС));</li> <li>снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО);</li> <li>снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лечение неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД)</li> <li>Лечение нарушения зрения, связанного с диабетическим макулярным отеком (ДМО)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Макулярный отек вследствие окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей.</li> <li>Нарушения зрения вследствие диабетического макулярного отека (ДМО) у пациентов с артериальной гипертензией; пациентов, имеющих недостаточный ответ на терапию, или тех, кому не подходит терапия препаратами, отличными от глюкокортикостероидов.</li> <li>Воспаление сосудистой оболочки заднего отдела глаза, представляющее собой неинфекционный увеит.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>гифема, гемофтальм;</li> <li>преретинальные, субретинальные и интратретинальные кровоизлияния;</li> <li>фибриноидный синдром различного генеза; окклюзия центральной артерии сетчатки и ее ветвей;</li> <li>тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей;</li> <li>профилактика спаечного процесса в послеоперационном периоде при антиглаукомных операциях.</li> </ul>

воспаления (ВГВ), ассоциированного с ИВВЛП. Подтверждением этому служит существенное увеличение числа публикаций, посвященных данной проблеме. Например, запросы в базе данных PubMed «intraocular inflammation + anti-VEGF» [4] и «retinal vasculitis + anti-VEGF» [5] демонстрируют существенный рост публикаций, начавшийся в 2020 г., что, по нашему мнению, напрямую связано с регистрацией годом ранее препарата бролуцизумаб.

Основной причиной возросшего интереса к проблеме стало выявление ранее не встречавшихся при анти-VEGF терапии ретиноваскулитов и окклюзий со-

судов сетчатки, сообщения о которых появились после одобрения и внедрения в клиническую практику бролуцизумаба. Данной проблеме посвящен и ряд публикаций отечественных специалистов [7–10], в которых подробно изложены многие аспекты данной проблемы. Мы в этом обзоре представляем имеющиеся данные о некоторых отличительных чертах различных форм ВГВ, ассоциированного с ИВВЛП, которые могут помочь врачам различать их и ставить правильный диагноз, а во второй его части акцентируем внимание на имеющихся рекомендациях, преимущественно отечественных, по их профилактике и лечению.

Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Морозова О.В., Акименко И.А.  
ВНУТРИГЛАЗНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО  
ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЧАСТЬ 1: «КТО ВИНОВАТ?»

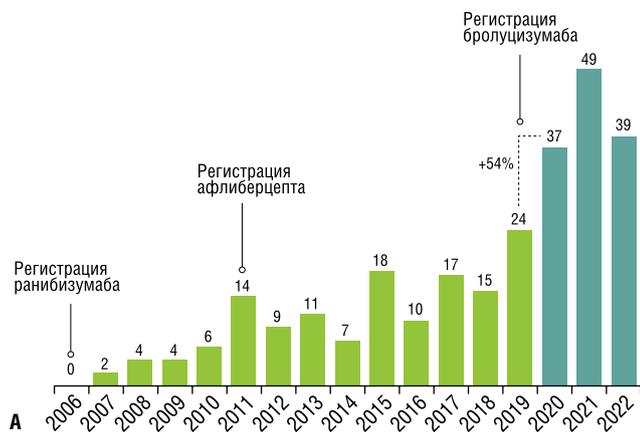


Рис. 2. Количество публикаций в базе данных PubMed по запросам «intraocular inflammation + anti-VEGF» (А) и «retinal vasculitis + anti-VEGF» (Б) по состоянию на 30.10.2022 г. [4; 5].

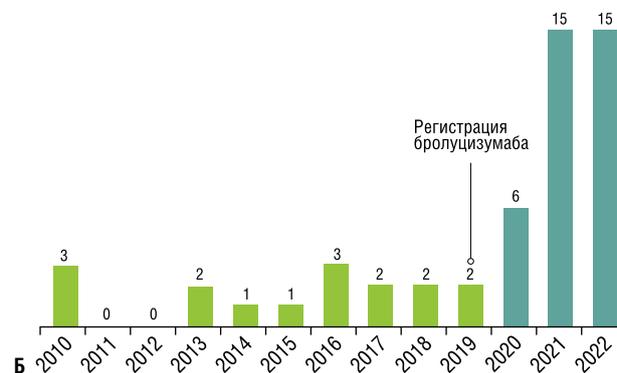


Табл. 2. Особенности различных форм воспалительных осложнений интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов [11]

Инфекционный эндофтальмит	Стерильное внутриглазное воспаление	Бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит
Связан с попаданием инфекционного агента	Обусловлено различными факторами, связанными с пациентом, препаратом или способом его доставки	Связан с особенностями бролуцизумаба (вероятная причина – гиперчувствительность)
Изучен хорошо	Продолжает изучаться	Изучен недостаточно
Развивается остро	Развивается остро	Развивается в отсроченном периоде
Предложены способы профилактики	Разработаны способы профилактики	Выявлены группы риска (женский пол, сердечно-сосудистая патология)
Требует активного лечения	Может разрешаться спонтанно	Требует активного лечения
Может привести к серьезной потере зрения	Прогноз для зрения благоприятный	Может привести к серьезной потере зрения

В настоящее время выделяют три разновидности воспалительных нежелательных явлений, связанных с ИВВЛП: стерильное внутриглазное воспаление (СВГВ), бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит (БАРВ) и постинъекционный инфекционный эндофтальмит (ИЭ) [11]. Эти состояния имеют различный прогноз и требуют дифференцированного подхода к лечению (табл. 2, 3). При этом разные виды ВГВ обладают рядом схожих признаков, из-за чего их бывает непросто отличить друг от друга в клиническом контексте.

Следует отметить, что ИЭ и в несколько меньшей степени СВГВ являются осложнениями в первую очередь способа доставки (ИВИ) и встречаются с сопоставимой частотой при использовании различных лекарств, а не только анти-VEGF агентов. В то же время БАРВ является специфической реакцией на бролуцизумаб, которая встречается существенно чаще, чем другие виды ВГВ. Также

Табл. 3. Характеристики асептического внутриглазного воспаления после интравитреального введения анти-VEGF препаратов [12]

	Стерильный увеит / эндофтальмит	Отсроченный васкулит сетчатки
Частота случаев	Бевацизумаб (0,05–1,1%) Ранибизумаб (0,005–1,9%) Афлиберцепт (0,05–2,1%) Бролуцизумаб (4,4%)	Бролуцизумаб (0,002–3,3%)*
Время начала	1–3 дня	30–53 дня (диапазон 8–137)
Клинические проявления	Снижение остроты зрения Воспаление в передней камере Воспаление стекловидного тела	Снижение остроты зрения Воспаление в передней камере Воспаление стекловидного тела Васкулит
Окончательная острота зрения (ОЗ)	Сохраняется исходная ОЗ	Средняя потеря ОЗ 38 букв ETDRS 46% теряют > 3 строк
Лечебные мероприятия	Наблюдение Топические кортикостероиды Оральные кортикостероиды Периокулярные кортикостероиды Витректомия	Топические кортикостероиды Оральные кортикостероиды Периокулярные кортикостероиды Витректомия
Воспалительный механизм	TASS** -подобная реакция	Гиперчувствительность типа III / IV
Потенциальные причинные факторы	Препарат Белковые агрегаты Силиконовое масло Эндотоксин	Аутоиммунная реакция на лекарство Белковые агрегаты Примеси лекарств

Примечание: \* — Toxic Anterior Segment Syndrome — токсический синдром переднего отрезка глаза; \*\* — по данным ресурса «brolocizumab.info» частота случаев, зарегистрированных с октября 2019 г. по 2 сентября 2022 г. составляет 14,3 на 10,000 инъекций (подробности в тексте) [13].

значительно различаются сроки развития воспаления: при ИЭ и СВГВ в первые несколько суток после ИВИ, а БАРВ — спустя недели или даже месяцы (табл. 3) [12].

Ниже мы приводим краткие клинические особенности каждой из групп ВГВ.

**Инфекционный эндофтальмит.** Является наиболее тяжёлым осложнением ИВВЛП. Зарегистрированная заболеваемость после ИВИ варьирует от 0,008 до 0,092%, развитие описано при использовании всех доступных анти-VEGF агентов, и его частота существенно не различалась в зависимости от препарата. Среди факторов риска развития несоблюдение правил асептики, аномалии век (в частности, эктропион), а также, возможно, использование топических антибиотиков после ИВИ. Симптомы развиваются через 1–6 дней (в среднем 2,5 дня) после процедуры. Снижение зрения и боль (обычно выраженная) присутствуют практически у каждого пациента (94–100%), что отличает ИЭ от СВГВ и БАРВ, при которых боль возникает в 17–46% случаев и является лёгкой или умеренной. Острота зрения при обращении колеблется в диапазоне от распознавания движения руки у лица до 0,25 (более чем у 80% пациентов ниже 0,2). Другие частые симптомы: инъекция конъюнктивы (100%), клеточная реакция во влаге передней камеры с гипопионом (78–100%) и витреит (клеточная реакция стекловидного тела, 100%) (в отличие от ИЭ, при СВГВ и БАРВ инъекция является редкостью, а гипопион почти не встречается) [11; 14].

**Стерильное внутриглазное воспаление (псевдоэндофтальмит)** — острое неинфекционное внутриглазное воспаление, которое не требует лечения антибиотиками. Зарегистрированная частота СВГВ, связанного с анти-VEGF терапией, варьирует в диапазоне от 0,02 до 0,37%. Таким образом, данный тип ВГВ встречается значительно чаще, чем ИЭ; при этом ввиду большей вариабельности тяжести процесса многие случаи могут не регистрироваться (есть данные, что частота субклинического воспаления передней камеры глаза может достигать 19% [15]). Регистрируется же, как правило, более тяжёлая форма СВГВ — стерильный увеит/эндофтальмит, который развивается через 1–7 суток после иницирующей ИВИ. Наиболее частыми жалобами являются снижение зрения (93%) и плавающие помутнения («мушки», 60%). Боль присутствует только у 46% пациентов, и её наличие в значительной степени связано с тяжёлым воспалением стекловидного тела или передней камеры; при этом в большинстве случаев выраженность ощущений лёгкая или умеренная, сильная боль возникает менее чем в 10% случаев. У 4–19% пациентов встречается светобоязнь. Острота зрения при обращении значительно снижается по сравнению с уровнем до ИВИ, но в большинстве случаев возвращается к доинъекционному уровню после разрешения воспаления. Объективно выявляются витреит (81%), воспалительная клеточная реакция во влаге передней камеры (74%) или, чаще всего, их сочетание. Реже встречаются гипопион, образование фибрина в передней камере, преципитаты, отёк роговицы, инъекция конъюнктивы и хемоз [11; 12; 14].

По современным представлениям СВГВ является многомерной и идиосинкратической реакцией с неоди-

наковой этиологией в различных случаях, что объясняет, почему оно может возникать как спорадически, так и кластерами, а также редко рецидивирует у пациентов, получивших в дальнейшем тот же препарат повторно. Основные факторы, играющие роль в развитии СВГВ, подразделяют на три группы: связанные с пациентом (наличие антител к вводимому препарату; нарушение целостности гематоретинального барьера, возможное при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД), диабетической ретинопатии; различные аутоиммунные заболевания и увеиты в анамнезе), связанные с лекарственным препаратом (особенности строения молекулы, например, наличие Fc-фрагмента антитела; присутствие примесей, бактериальных эндотоксинов или чужеродных для человека белков; особенности производства лекарственных средств) и связанные со способом доставки (формирование агрегатов белка с силиконовой смазкой шприцев, встряхивание шприца перед ИВИ, нарушение условий хранения препарата) [12; 16]. Вероятно, некоторые аспекты выполнения ИВВЛП изучены недостаточно. Например, нами было установлено, что частота обнаружения капель силиконового масла в стекловидном теле пациентов, получивших многократные (более 5) ИВИ, в условиях отсутствия предзаполненных шприцев достигает 88% [17], что соотносится с некоторыми литературными данными [18]. Таким образом, проблема СВГВ требует дальнейшего пристального изучения.

**Бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит** — васкулит сетчатки с отсроченным началом, не встречающийся при использовании других препаратов, одобренных для интравитреального введения. При ретроспективном независимом анализе данных фазы 3 испытаний HAWK/HARRIER были выявлены частота воспаления и сопутствующего васкулита сетчатки 3,3% и частота окклюзии ретинальных сосудов 2,1%. Среди пациентов, у которых развился васкулит сетчатки, примерно в 22% случаев наблюдалась, по меньшей мере, умеренная (>15 букв ETDRS, что соответствует по трём или более строкам таблицы Снеллена) потеря зрения. В этом ретроспективном обзоре было обнаружено, что БАРВ может возникать в течение 12–18 месяцев от начала применения бролуцизумаба, хотя большинство случаев (≈75%) зафиксированы в течение первых 6 месяцев терапии [19].

Следует отметить, что при использовании бролуцизумаба отмечается не только БАРВ, но и случаи СВГВ, аналогичные таковому при использовании других анти-VEGF-препаратов (включая схожие симптомы, результаты обследования, лечение и исходы), однако встречающиеся несколько чаще (>4%) и имеющие более отсроченную манифестацию (в среднем 24 дня после ИВИ). В этой связи пока нет окончательной ясности в вопросе о том, является ли БАРВ тяжёлым проявлением в том же спектре, что и СВГВ или это вообще уникальная сущность [11]. Согласно отдельным публикациям, в реальной практике частота развития ВГВ после применения бролуцизумаба достигала 16–17% [20; 21].

Точные данные о распространённости БАРВ на сегодняшний день отсутствуют. Пострегистрационные данные, представленные компанией Novartis (интернет-ресурс «brolucizumab.info»), демонстрируют, что по состоянию на 30.10.2022 г. частота развития воспалительных нежелательных явлений составляет 14,3 случаев (в т.ч. ретинальный васкулит — 5,6, окклюзия ретинальных сосудов — 3,1, сочетание васкулита и окклюзии — 5,5), а распространённость «потери зрения» (включая сообщения врачей о слепоте, односторонней слепоте, преходящей слепоте или потере центрального зрения) — 4,1 случая на 10000 инъекций бролуцизумаба по поводу нВМД. РФ фигурирует в списке, включающем 41 страну, из которых поступали сообщения о БАРВ [13]. При этом существует мнение, что эти данные могут занижать истинную заболеваемость, поскольку базируются на добровольных отчетах [11].

Известно, что БАРВ чаще (79 лет) и этническая принадлежность (92–96% представителей европеоидной расы) соответствуют общей популяции с нВМД. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение сердечного ритма) также рассматриваются в качестве фактора риска развития БАРВ. Появление симптомов может варьировать в диапазоне от 7 до 56 дней после предшествовавшей ИВИ бролуцизумаба. Характерны затуманивание зрения (58–62%), «мушки» (46–67%), инъекция конъюнктивы (19%), боль (17–31%) и появление скотом (12–25%). Острота зрения обычно снижается существенно, составляя при обращении в среднем 0,1. Признаки ВГВ выявляются при осмотре в 92–100% случаев: воспалительные изменения в передней камере выявляются в 0–31% случаев, в стекловидном теле — в 27% случаев, а их сочетание — у 35–73% пациентов. Мелкие преципитаты, инъекция конъюнктивы и складки десцеметовой оболочки также наблюдаются у меньшинства пациентов, а гипопион при БАРВ не описан. Клинические признаки васкулита обычно, но не всегда, присутствуют при обращении (у небольшой части пациентов может наблюдаться изолированное ВГВ, а признаки васкулита присоединяются позже, причём, даже в тех случаях, когда было начато лечение кортикостероидами и выраженность симптомов воспаления уменьшилась). Васкулит может поражать артерии, вены и капилляры. Возможно поражение артерий сетчатки большого и малого калибра, проявляющееся их сужением, окклюзией и образованием периваскулярных муфт в любом сочетании. Признаки ишемии сетчатки включают её побледнение, появление ватообразных очагов, интратретинальных геморрагий или парацентральной острой срединной макулопатии. Другими симптомами, выявляемыми при офтальмокопии, являются отёк диска зрительного нерва, признаки флебита, а также расширение или сужение вен. Признаки окклюзии ретинальных сосудов наблюдаются в 67–85% случаев [11].

Таким образом, ВГВ является относительно редким, но потенциально очень опасным осложнением ИВВЛП. СВГВ и БАРВ обычно характеризуются жалобами пациентов на нечёткость зрения и появление «мушек» при минимальных болевых ощущениях или их отсутствии. При этом СВГВ может встречаться при использовании любого лекарственного средства, тогда как БАРВ специфичен для бролуцизумаба и сопровождается явлениями васкулита и/или окклюзии ретинальных сосудов, которых не наблюдаются при СВГВ. Асептическое ВГВ в тяжёлых случаях имеет клинические черты, сходные с проявлениями ИЭ. Учитывая ту угрозу для зрения, которую представляет ИЭ, а также необходимость быстрого и агрессивного лечения, его необходимо исключить у любого пациента с постинъекционным ВГВ. Отличительными чертами клинической картины ИЭ являются сильная боль, инъекция конъюнктивы и образование гипопиона. Данные о современных схемах профилактики и лечения ВГВ у пациентов, получающих ИВВЛП, приведены во второй части нашего обзора.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Xu M, Fan R, Fan X, et al. Progress and Challenges of Anti-VEGF Agents and Their Sustained-Release Strategies for Retinal Angiogenesis. *Drug Devel Ther.* 2022 Sep 22;16:3241-3262. DOI: 10.2147/DDDT.S383101.
- Файзрахманов Р.П. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике // Российский офтальмологический журнал. — 2019. — Т. 12. — № 2. — С. 97-105. [Fayzrakhmanov RR. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. *Russian Ophthalmological Journal.* 2019;12(2):97-105. (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105.
- Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований // Российский офтальмологический журнал. — 2021. — Т. 14. — № 4. — С. 137-148. [Bobykin E.V., Morozova O.V., Beresneva N.S. Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials. *Russian ophthalmological journal.* 2021;14(4):137-148 (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148
- National Library of Medicine [Internet]. PubMed.gov [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=intraocular+inflammation+anti+%2B+VEGF&filter=simsearch1.fha&filter=simsearch3.fff>
- National Library of Medicine [Internet]. PubMed.gov [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=retinal%20vasculitis%20%20anti-VEGF&filter=simsearch1.fha&filter=simsearch3.fff&timeline=expanded>
- Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. [доступ от 29.10.2022]. Доступ по ссылке <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [Internet]. [dostup ot 29.10.2022]. ] <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
- Фурсова А.Ж., Забанова В.Е., Гамза Ю.А., и др. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии // Вестник офтальмологии. — 2021. — Т. 137. — № 2. — С. 114–122. [Fursova AZH, Zabanova VE, Gamza YuA, et al. Ophthalmic safety profile of antiangiogenic therapy. *Vestnik Oftalmologii.* 2021;137(2):114 122. (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma2021137021114.
- Лоскутов И.А., Коврижкина А.А., Андриухина О.М. Современное представление о новой группе васкулитов сетчатки // Российский офтальмологический журнал. — 2021. — Т. 14. — № 4. — С. 149-153. [Loskutov I.A., Kovrizhkina A.A., Andryuhina O.M. Modern concept of a new group of retinal vasculitis. *Russian Ophthalmological Journal.* 2021; 14(4):149-153. (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-149-153.

9. Ковалевская М.А., Перерва О.А., Ролдугин А.А., и др. Возможные проблемы анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. — 2021. — Т. 137. № 6. — С. 149-156. [Kovalevskaya MA, Pererva OA, Roldugin AA, et al. Potential pitfalls of anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(6):149-156. (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma2021137061149.
10. Дроздова Е.А., Зайцева О.В., Кузнецова Т.И., и др. Неинфекционное внутриглазное воспаление на фоне интравитреального введения лекарственного препарата. Пособие для врачей-офтальмологов. — М.: ООО «Новartis Фарма», 2021. [Drozdova E.A., Zajceva O.V., Kuznesova T.I., et al. Neinfekcionnoe vnutriglaznoe vospalenie na fone intravitreal'nogo vvedeniya lekarstvennogo preparata. Posobie dlja vrachej-oftal'mologov. — Moscow: ООО «Novartis Farma»; 2021. (In Russ.)]
11. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections. J Clin Med. 2021;10(5):981. doi: 10.3390/jcm10050981.
12. Anderson WJ, da Cruz NFS, Lima LH, et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. Int J Retin Vit. 2021;7:37. DOI: 10.1186/s40942-021-00307-7.
13. Post-marketing data in patients with wet AMD and DME [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://www.brolucizumab.info/post-marketing-data>
14. Астахов Ю.С., Белехова С.Г., Литвинова Е.А. Инфекционный и стерильный эндофтальмит после интравитреальных инъекций: дифференциальная диагностика, профилактика, лечение // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 62-69. [Astakhov YS, Belekova SG, Litvinova EA. Infectious and sterile endophthalmitis after intravitreal injections: differential diagnosis, prevention, treatment. Ophthalmology Journal. 2017;10(1):62-69. (In Russ.)] DOI:10.17816/OV10162-69.
15. Khanani AM, Cohen GL, Zawadzki R. A Prospective Masked Clinical Assessment of Inflammation After Intravitreal Injection of Ranibizumab or Aflibercept. J Ocul Pharmacol Ther. 2016;32(4):216-218. DOI: 10.1089/jop.2015.0152.
16. Бобыкин Е.В. Капли силиконового масла в стекловидном теле на фоне интравитреальных инъекций лекарственных препаратов: обзор литературы с клиническими примерами // Офтальмологические ведомости. — 2021. — Т. 14. -№ 2. — С. 63–76. [Bobykin EV. Silicone oil droplets in the vitreous after intravitreal injections: review of literature with clinical examples. Ophthalmology Journal. 2021;14(2):63-76. (In Russ.)] DOI: 10.17816/OV59959.
17. Бобыкин Е.В., Кулакова И.А., Морозова О.В., и др. Оценка распространенности капель силиконового масла в стекловидном теле у пациентов, получавших лечение многократными интравитреальными введениями лекарственных препаратов // Acta biomedica scientifica. — 2021. — Т. 6. — № 5. — С. 126-135. [Bobykin EV, Kulakova IA, Morozova OV, et al. Evaluation of the prevalence of silicone oil droplets in the vitreous in patients treated with multiple intravitreal drug injections. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(5):126-135. (In Russ.)] DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.12.
18. Melo GB, Dias Junior CS, Morais FB, et al. Prevalence of silicone oil droplets in eyes treated with intravitreal injection. Int J Retin Vit. 2019;5:34. DOI: 10.1186/s40942-019-0184-9.
19. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et al. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. Ophthalmology. 2021;128(7):1050-1059. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.11.011.
20. Mukai R, Matsumoto H, Akiyama H. Risk factors for emerging intraocular inflammation after intravitreal brolucizumab injection for age-related macular degeneration. PLoS One. 2021;16(12):e0259879. DOI: 10.1371/journal.pone.0259879.
21. Hoshino J, Matsumoto H, Mukai R, et al. Intravitreal aflibercept versus brolucizumab for treatment-naive neovascular age-related macular degeneration with type 1 macular neovascularization: Comparison of short-term outcomes. Ophthalmologica. Forthcoming 2022. DOI: 10.1159/000526044.