

# ВЛИЯНИЕ ANTIANGIOGENНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ И ГЛАУКОМОЙ

Фурсова А.Ж.\*<sup>1,2</sup>, Гамза Ю.А.<sup>2</sup>, Дербенева А.С.<sup>1,2</sup>,  
Васильева М.А.<sup>1</sup>

DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.33.54.016

<sup>1</sup> ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная  
клиническая больница», Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский  
университет», Новосибирск

**Резюме.** Обоснование: В последние годы алгоритмы и стандарты лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) кардинально изменились в связи широким использованием антиангиогенной терапии и ее высокой клинической эффективностью. Безопасность интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) и риска возможного повреждающего действия повышения внутриглазного давления (ВГД) является предметом дискуссий и представляет большой интерес. Внедрение метода ОКТ-ангиографии предоставило уникальную возможность не только изучения гемодинамики диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки, но и мониторинга за течением заболевания.

Цель: Изучить изменение гемодинамики ДЗН и сетчатки в макулярной области у пациентов с ДМО и глаукомой после ИВВИА.

Методы: Проспективное наблюдательное исследование проведено в офтальмологическом отделении Новосибирской государственной областной больницы. В исследование включено 86 пациентов (172 глаза). Группы пациентов сформированы по наличию клинически значимого ДМО и первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), как в сочетании, так и по отдельности. 1-я группа — 40 пациентов (40 глаз) с ПОУГ I стадии и ДМО; 2-я группа — 46 пациентов (46 глаз) с ДМО. Все пациенты получали интравитреальные инъекции афлиберцепта 0,05 мл (2 мг) в условиях операционной. В контрольную группу включены парные глаза пациентов, в которые не выполнялась инъекция препаратов. Через 5 и 30 минут после инъекции проводились тонометрия и ОКТ-ангиография.

Результаты: Через 5 минут после введения афлиберцепта отмечено повышение ВГД в 1 группе на 8,29 мм рт. ст. (45,9%), во 2-й на 8,42 мм рт. ст. (49,9%), сопровождающееся снижением перфузии ДЗН на 3,3% в обеих группах и макулярной области на 6,97% и 2,71%, соответственно. Через 30 минут уровень давления снизился на 7,23 мм рт.ст. (27,4%) и 7,88 мм рт. ст. (31%), но был выше исходных значений на 1,06 мм рт.ст. (5,86%) и на 0,54 мм рт.ст. (3,2%), показатели перфузии вернулись к исходным значениям. Плотность сосудов ДЗН и макулярной области до и после инъекции не претерпела статистически значимых изменений.

Заключение: Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза сопровождаются краткосрочным выраженным повышением ВГД и значительным снижением перфузии ДЗН и в большей степени макулярной области. Мониторинг влияния ИВВИА на прогрессию глаукомы и развитие структурных и функциональных изменений должен быть определяющим при выработке режима и длительности терапии пациентов с ДМО.

**Ключевые слова:** ОКТ-ангио, перфузия зрительного нерва, anti-VEGF, глаукома, диабетический макулярный отек.

## Обоснование

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) характеризуется хронической прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и формированием оптической нейропатии. Прямое повреждающее дей-

## IMPACT OF ANTIANGIOGENIC THERAPY ON THE HEMODYNAMICS OF THE OPTIC NERVE AND MACULA IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA AND GLAUCOMA

Fursova A.Zh.\*<sup>1,2</sup>, Gamza Y.A.<sup>2</sup>, Derbeneva A.S.<sup>1,2</sup>, Vasil'eva M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Region Hospital, Novosibirsk

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

**Abstract.** Background: In recent years, the algorithms and standards for the treatment of patients with diabetic macular edema (DME) have changed dramatically due to the widespread use of antiangiogenic therapy and its high clinical efficacy. The safety of intravitreal administration of angiogenesis inhibitors and the risk of possible damaging effects of increased intraocular pressure (IOP) is a subject of discussion and is of great interest. The introduction of the OCT-angiography method provided a unique opportunity not only to study the hemodynamics of the optic nerve disc and the retina, but also to monitor the course of the disease.

Aims: To study the changes in the optic disc and retina hemodynamics in the macular region in patients with DMO and glaucoma after anti-VEGF injection.

Materials and methods: A prospective observational study was conducted at the ophthalmological department of the Novosibirsk State Regional Hospital. The study included 86 patients (172 eyes). Patient groups were formed according to the presence of clinically significant DME and primary open-angle glaucoma (POAG), both in combination and separately. 1st group — 40 patients (40 eyes) with I stage POAG and DME; Group 2 — 46 patients (46 eyes) with DME. All patients received intravitreal injections of aflibercept 0.05 ml (2 mg) in the operating room. The control group included paired eyes of patients into which no drugs were injected. Tonometry and OCT angiography were performed 5 and 30 minutes after the injection.

Results: 5 minutes after the injection of aflibercept, an increase in IOP was noted in group 1 by 8.29 mm Hg (45.9%), in group 2 by 8.42 mm Hg (49.9%), accompanied by a decrease in optic nerve disc perfusion by 3.3% in both groups and the macular region by 6.97% and 2.71%, respectively. After 30, the pressure level decreased by 7.23 mm Hg (27.4%) and 7.88 (31%), but was higher than the initial values by 1.06 mm Hg (5.86%) and 0.54 mm Hg (3.2%), perfusion indices returned to their initial values. The vessel density of the optic disc and macular region before and after injection did not undergo statistically significant changes.

Conclusions: Anti-VEGF injection are accompanied by a short-term pronounced increase in IOP and a significant decrease in the perfusion of the optic nerve disc and, to a greater extent, the macular region. Monitoring the effect of anti-VEGF injection on the progression of glaucoma and the development of structural and functional changes should be decisive in the development of the regimen and duration of therapy for patients with DME.

**Keywords:** OCT-angio, optic nerve perfusion, anti-VEGF, glaucoma, diabetic macular edema.

ствие внутриглазного давления (ВГД) сопровождается снижением кровоснабжения и гемодинамическими нарушениями в области диска зрительного нерва (ДЗН) и является важным пусковым и усугубляющим фактором апоптоза ГКС. Основным патогенетически

\* e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

обоснованным и эффективным методом, «золотым стандартом» лечения диабетического макулярного отека (ДМО) — самого частого осложнения диабетической ретинопатии, является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, которое по данным ряда исследователей может вызывать резкое кратковременное повышение ВГД до 35–45 мм рт. ст. вследствие увеличения внутриглазного объема. При этом в 96% случаев на 15-й мин. после инъекции происходит его снижение на 10–15 мм рт. ст. и к 30-й мин. возвращение к исходному уровню [1; 2].

Краткосрочное повышение ВГД у пациентов с отсутствием глаукомы в анамнезе не сопровождается развитием патологических изменений ДЗН [3; 4], но согласно R.A. Adelman et al. возможно сохранение персистирующей офтальмогипертензии в течение длительного времени [5]. Изучение изменений гемодинамики ДЗН и сетчатки в макулярной области у пациентов с ДМО и ПОУГ методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) представляет большой интерес и уникальную возможность контроля и динамического наблюдения для определения риска повреждающего действия резкого повышения ВГД, связанного с введением ингибиторов ангиогенеза.

### Цель

Изучить изменение гемодинамики ДЗН и сетчатки в макулярной области у пациентов с ДМО и глаукомой после ИВВИА.

### Методы

#### Дизайн исследования

Проспективное наблюдательное исследование проведено в офтальмологическом отделении Новосибирской государственной областной больницы. В исследование включено 86 пациентов (172 глаза).

#### Критерии соответствия

Критерием включения в исследование было наличие ПОУГ 1 стадии и/или клинически значимого ДМО, определяемого при оптической когерентной томографии (ОКТ)  $\geq 300$  мкм в макулярной области в диаметрах диска зрительного нерва от центра фовеа.

Критериями исключения явились: максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) менее 0,3, сферозэквивалент более  $\pm 5,0$  дптр, ВГД более 22 мм рт. ст., наличие иных (кроме ПОУГ и ДМО) глазных заболеваний (uveита, катаракты) и хирургических вмешательств на глазном яблоке в анамнезе.

Сахарный диабет 2 типа у пациентов в основной группе подтверждался данными диспансерного наблюдения у эндокринолога. Проявления диабетической ретинопатии (ДР) соответствовали непролиферативной стадии. Все пациенты с СД 2 типа получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами, инсулином как в монотерапии, так и в комбинации.

### Условия проведения

#### Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 3 месяца (сентябрь–ноябрь 2020 года).

#### Описание медицинского вмешательства

После проведения полного офтальмологического обследования в условиях операционной выполнялась интравитреальная инъекция афлиберцепта 0,05 мл (2 мг) после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5% проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) через иглу 30 G в 3–4 мм от лимба в верхне-наружном квадранте.

Через 5 и 30 мин. после инъекции проводились измерение ВГД пневмотонометром и ОКТ-ангиография. Парные глаза, в которые не выполнялась инъекция препарата были обследованы аналогично через 5 и 30 мин. после инъекции и включены в контрольную группу.

Через 14 суток проводилось контрольное обследование пациентов в объеме визометрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии с целью определения эффективности лечения ДМО и планирования дальнейшего режима терапии.

#### Основной исход исследования

Результаты исследования получены в виде цифровых значений уровня ВГД и анализируемых показателей ОКТ-ангиографии и проанализированы в соответствии с целью исследования.

#### Дополнительные исходы исследования

Кроме анализируемых показателей гемодинамики ДЗН и сетчатки оценивалась эффективность антиангиогенной терапии ДМО через 14 суток после ИВВИА (динамика центральной толщины сетчатки (ЦТС) и МКОЗ).

#### Анализ в подгруппах

В исследование включено 86 пациентов (172 глаза) с установленным диагнозом клинически значимого ДМО, получающие ИВВИА, которые разделены на 2 группы: 1-я группа — 40 пациентов (40 глаз) с ПОУГ I стадии и ДМО; 2-я группа — 46 пациентов (46 глаз) с ДМО.

3-я группа (контрольная) — 40 парных глаз пациентов 1 группы, не получающие ингибиторы ангиогенеза в период исследования.

4-я группа (контрольная) — 46 парных глаз пациентов 2 группы, не получающие ингибиторы ангиогенеза в период исследования.

Группы пациентов сформированы по наличию клинически значимого ДМО и ПОУГ, как в сочетании, так и по отдельности, и нуждающихся в лечении антиангиогенными препаратами. В контрольную группу включены парные глаза пациентов, в которые не выполнялась инъекция препаратов.

#### Методы регистрации исходов

Всем пациентам проведено полное офтальмологическое обследование до ИВВИА, включающее визометрию,

пневмотонометрию Reichert® 7CR Auto Tonometer + Corneal Response Technology®, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, стандартную автоматизированную периметрию (САП) по программе порогового теста 24-2 SITA — Standard (Humphrey Visual Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec).

Оптическую когерентную томографию в режиме ангиографии проводили на аппарате Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, США) с использованием протоколов сканирования: «Macula cube 512×128», «Optic disk cube 200×200», «ONH Angiography 4,5×4,5 mm», «Angiography 6×6 mm». Оценивали следующие показатели: толщину слоя нервных волокон сетчатки (Retinal Nerve Fiber Layer — RNFL) в области ДЗН, толщину слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя сетчатки (Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer — GCL+IPL), плотность перфузии (perfusion density — PD) и плотность сосудов (vessel density — VD) в парафовеолярной (parafoveal PF) и перипапиллярной областях (peripapillary PP). Все показатели рассчитывались автоматически.

При оценке гемодинамики ДЗН и макулы определяли и оценивали как общее значение основных показателей: усредненную плотность перфузии (wiPD,%) — определяется, как доля площади, занимаемая сосудами (белые пиксели) ко всей площади измеряемой зоны/сектора, усредненную плотность сосудов (wiVD/мм) — определяется, как общая длина перфузированного сосудистого русла во всей зоне сканирования.

Оценка параметров перипапиллярного радиального сосудистого сплетения в области ДЗН проводили с использованием протокола сканирования «ONH Angiography 4,5×4,5 mm» от внутренней пограничной мембраны на глубину 100 мкм до задней границы слоя RNFL.

Для исследования поверхностного сосудистого сплетения макулярной области использовали протокол сканирования «Angiography 6×6 mm». Верхняя граница исследуемого среза проходила на уровне 3 мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны, нижняя — на уровне 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования и сбор данных соответствовал этическим нормам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ НСО «ГНОКБ» (протокол 31 от 27.02.20).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами — при помощи U-критерия Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

#### Основные результаты исследования

Полученные данные по динамике уровня ВГД, изменению гемодинамики до и после проведения ИВВИА, представлены в таблице 2 для пациентов с ПОУГ и ДМО в таблице 3 для пациентов с ДМО.

Через 5 минут после введения афлиберцепта отмечено выраженное повышение уровня ВГД в обеих группах исследования, при этом в 1 группе на 8,29 мм рт. ст. (45,9%) и во 2-й на 8,42 мм рт. ст. (49,9%). Через 30 минут достигнуто его значимое снижение на 7,23 мм рт. ст. (27,4%) и 7,88 (31%), но, несмотря на достижение показателей целевого давления, уровень был выше исходных значений на 1,06 мм рт. ст. (5,86%) и на 0,54 мм рт. ст. (3,2%). Следует отметить, что у пациентов с коморбидной патологией (1 группа) отмечался более высокий уровень ВГД и более значимое повышение при втором измерении в сравнении с группой изолированного ДМО.

Табл. 1. Клинико-демографические данные пациентов

Признак	1 группа, n = 40	3 группа, n = 40	p-level	2 группа, n = 46	4 группа, n = 46	p-level
Мужчины/	14	14		19	19	
Женщины	26	26		27	27	
Возраст, лет	64,93±5,38	64,83±5,29	0,014	61,02±6,32	61,02±6,32	0,012
Длительность заболевания диабетом <sup>1</sup> , лет	13,5±3,08	13,5±3,08	0,05	10,45±3,6	10,45±3,6	0,05
HbA1c <sup>2</sup> , %	8,01±0,36	8,01±0,36	0,05	7,7±0,87	7,7±0,87	0,05
Длительность заболевания глаукомой, лет	5,35±1,61	5,35±1,61				
МКО <sup>3</sup>	0,55±0,1	0,7±0,12	0,04	0,6±0,18	0,8±0,2	0,005
MD <sup>3</sup> Дб	-2,68±0,86	-2,45±0,64	0,04	-0,15±0,21	-0,17±0,24	0,05
средняя толщина RNFL, мкм	79,31±10,97	82,69±5,63	0,05	112,34±35,59	111,81±39,69	0,005
средняя толщина GCL+IPL, мкм	67,09±9,53	69,42±7,45	0,05	86,1±12,62	84,71±7,22	0,04

Примечание: n — количество глаз. <sup>1</sup>Длительность заболевания диабетом — период с момента установления диагноза эндокринологом.

<sup>2</sup>HbA1c — гликированный гемоглобин. <sup>3</sup>MD — среднее отклонение светочувствительности сетчатки.

Анализ изменения перфузии ДЗН через 5 мин. после инъекции на фоне резкого повышения ВГД показал ее снижение в обеих группах на 3,3% по сравнению с исходными значениями, через 30 мин. во 2-й группе показатели практически полностью вернулись к исходным значениям (-0,09%), у пациентов 1-й группы темпы восстановления были ниже (-0,37%).

Наиболее выраженное нарушение гемодинамики отмечено в макулярной области: перфузия снизилась на 6,97% и 2,71% соответственно через 5 мин. после ИВВИА, но к 3 измерению с учетом погрешности восстановилась до исходных значений.

При этом показатели плотности сосудов ДЗН и макулярной области до и после инъекции не претерпели статистически значимых изменений.

В контрольной группе показатели ВГД, перфузии и плотности сосудов ДЗН и макулярной области не изменились во всех точках исследования.

#### Дополнительные результаты исследования

Следует отметить, что при дополнительном контрольном исследовании пациентов через 14 суток после ИВВИА отмечено снижение ЦТС на  $53 \pm 2,36$  мкм, повышение МКОЗ на  $0,1 \pm 0,03$ , у всех пациентов получена положительная динамика в соответствии с критериями эффективности лечения ДМО. Средние значения ВГД в 1-й и 2-й группах не имели достоверного отличия от исходных.

#### Обсуждение

##### Резюме основного результата исследования

ИВВИА сопровождалось выраженным повышением уровня ВГД через 5 мин. после инъекции, как в 1-й, так и во 2-й группах независимо от наличия глаукомы в анам-

незе. Индуцированная гипертензия привела к снижению перфузии ДЗН и макулярной области с сохранением сосудистой плотности в пределах исходных значений. Уровень снижения перипапиллярной перфузии не отличался в обеих группах исследования, у пациентов с сочетанной патологией отмечено наибольшее снижение макулярной перфузии.

##### Обсуждение основного результата исследования

Анализ изменения гемодинамики ДЗН и сетчатки в макулярной области у пациентов с ДМО и глаукомой после ИВВИА, является частью исследования по изучению особенностей течения и прогрессии глаукомной оптической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом и глаукомой. В связи с доказанным высоким риском развития глаукомы у пациентов с СД [6], частым сочетанным течением глаукомы и ДМО, установленной возможностью как нейропротекторного, так и вазоактивного воздействия VEGF [7] изучение влияния ИВВИА на изменения гемодинамики ДЗН и макулярной области представляет не только научный, но и клинический интерес. ОКТ-А является современным неинвазивным способом изучения гемодинамики и предоставляет уникальные возможности для контроля и мониторинга возможного риска повреждающего действия резкого повышения ВГД, связанного с введением ингибиторов ангиогенеза.

Полученные нами данные кратковременного повышения ВГД между 0 и 5 мин. после интравитреальных инъекций (на 45,9% и 49,9%) подтвердили данные мета-анализа, проведенного A. Hogue et al. [8]. Обращает на себя внимание, что увеличение уровня ВГД через 5 мин. было достоверно ниже в группе пациентов с сочетанной патологией, чем у пациентов с изолированным ДМО, что можно объяснить наличием базисной гипотензивной

Табл. 2. Изменение гемодинамики и ВГД у пациентов с ПОУГ и ДМО

Признак	1 группа, n = 40			p-level	3 группа, n = 40			p-level
	1	2	3		1	2	3	
измерения								
ВГД, мм рт. ст.	18,06±1,61	26,35±1,6	19,12±1,09	0,001	16,4±1,1	16,3±1,3	16,2±0,8	0,05
Mean perfusion density (%) ДЗН	40,39±1,94	39,06±1,88	40,24±2,0	0,02	41,48±1,18	41,46±1,21	41,48±1,24	0,04
Mean vessel length density (/mm) ДЗН	0,395±0,04	0,393±0,04	0,395±0,04	0,08	0,395±0,04	0,395±0,05	0,395±0,04	0,05
mean perfusion density (%) макулярной области	33,53±9,33	31,19±9,52	33,54±9,31	0,05	33,53±9,33	33,49±9,42	33,54±9,31	0,05
mean vessel length density (/mm) макулярной области	14,55±3,1	14,54±3,08	14,46±3,02	0,06	14,55±3,1	14,54±3,08	14,55±3,02	0,06

Примечание: Измерения параметров: 1 — до инъекции, 2 — через 5 мин после инъекции, 3 — через 30 мин после инъекции.

Табл. 3. Изменение гемодинамики и ВГД у пациентов с ДМО

Признак Parameter	2 группа, n = 46			p-level	4 группа, n = 46			p-level
	1	2	3		1	2	3	
измерения								
ВГД, мм рт. ст.	16,86±1,06	25,28±1,1	17,4±1,13	0,001	16,4±1,1	16,3±1,3	16,2±0,8	0,005
Mean perfusion density (%) ДЗН	43,99±2,21	42,52±2,17	43,95±1,55	0,02	44,9±2,32	44,92±2,17	44,95±1,55	0,02
Mean vessel length density (/mm) ДЗН	0,4±0,05	0,396±0,06	0,407±0,05	0,08	0,4±0,05	0,401±0,06	0,401±0,05	0,08
mean perfusion density (%) макулярной области	34,57±8,73	33,63±8,29	34,56±8,7	0,05	34,75±7,56	34,73±8,1	34,76±8,7	0,05
mean vessel length density (/mm) макулярной области	15,48±2,03	15,29±2,09	15,75±2,03	0,06	15,48±2,1	15,49±2,15	15,45±2,0	0,06

Примечание: Измерения параметров: 1 — до инъекции, 2 — через 5 мин после инъекции, 3 — через 30 мин после инъекции.



терапии глаукомы. А.А. Aref et al., G. Abedi et al. показали роль медикаментозного снижения ВГД у пациентов с глаукомой непосредственно перед ИВВИА для уменьшения вероятности сохранения офтальмогипертензии в отдаленные сроки [9; 10]. Напротив, у пациентов без глаукомы в анамнезе назначение гипотензивных препаратов с профилактической целью оказалось неэффективным [11].

Снижение перфузии ДЗН и макулярной области на фоне индуцированной гипертензии может быть объяснено не только увеличением объема глазного яблока, но и дополнительным воздействием ингибитора ангиогенеза: стойкой и длительной вазоконстрикцией с последующим снижением скорости кровотока в сосудах сетчатки [12; 13]. R. Hashimoto et al. наблюдали с помощью лазерной спектр-флуориметрии снижение перфузии ДЗН, которое максимально уменьшалось через 5 мин. после повышения ВГД на 25 мм рт. ст. выше базового уровня [14]. J.A. Kim et al. показали увеличение перфузии ДЗН после оперативного снижения уровня ВГД [15]. В. Р. Мамиконян с соавт. изучали влияние ИВВИА у пациентов с глаукомой и ВМД и получили статистически значимое снижение уровня объемного глазного кровотока через 1 месяц после инъекции ранибизумаба [16].

Наши данные о снижении перфузии ДЗН на фоне резкого повышения ВГД после инъекции и отсутствия изменений в плотности площади сосудов при отсутствии аналогичных изменений в парном глазу согласуются с результатами исследования J.C. Wen et al. [17]. Отличием последнего исследования является исключение пациентов с диагнозом глаукома.

Снижение гемодинамических показателей в виде снижения перфузии ДЗН и макулярной области и практически полное ее восстановление к 30 мин. свидетельствует о наличии механизма ауторегуляции кровотока зрительного нерва, что обеспечивает надежную краткосрочную компенсацию острого повышения ВГД.

Ранее в опубликованных результатах наших исследований мы показали изменения гемодинамики уже при начальной стадии ПОУГ, которые по мере прогрессии заболевания сопровождались дальнейшим достоверным снижением средних показателей перфузии ДЗН, макулы, плотности сосудов. При этом наличие СД определяло дополнительное ухудшение гемодинамики во всех секторах [18]. Следует отметить, что ранее нами не выявлено долгосрочного достоверного повышения ВГД у пациентов, получающих ангиогенную терапию, но у пациентов с сочетанным течением повышение ВГД составило 4,4% от базового уровня и было выше, чем в контрольных группах. Анализ долгосрочных результатов исследования влияния анти-VEGF терапии не показал изменения структурных показателей ДЗН и сетчатки у пациентов с сочетанной патологией [19]. Таким образом, ИВВИА, являющееся единственным доказательным и эффективным методом лечения ДМО у пациентов с глаукомой не должно иметь ограничения в связи с риском повреждающего действия ВГД. Но не-

обходим более тщательный контроль и мониторинг за состоянием зрительного нерва и сетчатки и динамикой структурных и функциональных изменений в ходе проведения терапии.

#### Ограничения исследования

Есть несколько ограничений для нашего исследования. Во-первых, небольшой размер выборки (172 глаза). Во-вторых, мы не учитывали уровень артериального давления пациентов для расчета среднего перфузионного давления, кроме того, с логической точки зрения было невозможно точно измерить АД во время исследования пациента после инъекции. Следовательно, неизвестно, способствовали ли колебания АД изменениям перфузионного давления глаза и какова их роль в снижении перфузии. В-третьих, пациенты 1 группы получали базисное гипотензивное лечение глаукомы, возможное воздействие антиглаукомных препаратов на состояние гемодинамики и гидродинамики не было учтено в нашем исследовании. В-четвертых, в настоящий момент не существует четко установленных норм перфузии и плотности сосудов, измеряемых с помощью ОКТ-А, потому вопрос выраженности отклонения параметров от средних нормальных значений требует дальнейшего изучения.

#### Заключение

ИВВИА сопровождаются краткосрочным выраженным повышением ВГД и значительным снижением перфузии ДЗН и, в большей степени, макулярной области. Мониторинг влияния ИВВИА на прогрессию глаукомы и развитие структурных и функциональных изменений должен быть определяющим при выборе режима и длительности терапии пациентов с ДМО.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146(6): 930–934. doi: 10.1016/j.ajo.2008.07.007.
2. Arikian G, Osman Saatci A, Hakan Oner F. Immediate intraocular pressure rise after intravitreal injection of ranibizumab and two doses of triamcinolone acetonide. *Int. J. Ophthalmol.* 2011; 4(4): 402–405. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.16.
3. Sobacı G, Güngör R, Özge G. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6(2): 211–215. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.20.
4. Seth RK, Salim S, Shields MB, et al. Assessment of optic nerve cup-to-disk ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor agents. *Retina.* 2009; 29(7): 956–959. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181a91dfd.
5. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010; 26(1): 105–110. doi:10.1089/jop.2009.0076.
6. Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2015; 122: 72–78. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.051.

7. Rossino MG, Dal Monte M, Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy. *Front Neurosci.* 2019; 8(13): 1172. doi: 10.3389/fnins.2019.01172.
8. Hogue A, Chen PP, Junk AK, et al. The Effect of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents on Intraocular Pressure and Glaucoma. *Ophthalmology.* 2018; 126(4): 611–622. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.019.
9. Aref AA. Management of immediate and sustained intraocular pressure rise associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection therapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012; 23(2): 105–110. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
10. Abedi G, Adelman RA, Salim S. Incidence and management of elevated intraocular pressure with anti-vascular endothelial growth factor agents. *Sem. Ophthalmol.* 2013; 28(3): 126–130. doi: 10.3109/08820538.2013.771195.
11. Frenkel MP, Haji SA, Frenkel RE. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication on intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128(12): 1523–1527. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.297.
12. Sacu S, Pemp B, Weigert G, et al. Response of retinal vessels and retribulbar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(6): 3046–3050. doi: 10.1167/iovs.10-5842.
13. Fontaine O, Olivier S, Descovich D, et al. The effect of intravitreal injection of bevacizumab on retinal circulation in patients with neovascular macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(10): 7400–7405. doi: 10.1167/iovs.10-6646.
14. Hashimoto R, Sugiyama T, Ubuka M, et al. Autoregulation of optic nerve head blood flow induced by elevated intraocular pressure during vitreous surgery. *Curr Eye Res.* 2017; 42: 625–628. doi: 10.1080/02713683.2016.1220592.
15. Kim JA, Kim TW, Lee EJ, et al. Microvascular changes in peripapillary and optic nerve head tissues after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59: 4614–4621. doi: 10.1167/iovs.18-25038.
16. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Будзинская М.В. и др. Особенности внутриглазного давления и глазного кровотока при интравитреальном введении препаратов, ингибирующих фактор роста сосудистого эндотелия // Вестник офтальмологии. — 2014. — Т.130. — №5. — С.16–21. [Mamikonyan VR, Galoyan NS, Budzinskaya MV, et al. Intraocular pressure and ocular blood flow features intravitreal infection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Vestnik oftal' mologii.* 2014; 130(5): 16–21 (In Russ).]
17. Wen JC, Chen CL, Rezaei KA, et al. Optic Nerve Head Perfusion Before and After Intravitreal Antivascular Growth Factor Injections Using Optical Coherence Tomography-based Microangiography. *J Glaucoma.* 2019 Mar; 28(3): 188–193. doi: 10.1097/IJG.0000000000001142.
18. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С. и др. Сравнительное исследование структурных и микроциркуляторных параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом // Российский офтальмологический журнал. — 2020. — Т.13. — №3. — С.42–50. [Fursova AZh., Gamza YA, Tarasov MS, et al. Comparative study of structural and microcirculatory parameters in patients with primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus. *Rossiiskii oftal' mologicheskii zhurnal.* 2020; 13(3): 42–50. (In Russ).] doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-42-50.
19. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С. и др. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. — 2020. — Т.136. — №6. — С. 185–194. [Fursova AZh, Gamza YA, Derbeneva AS, et al. Anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal' mologii.* 2020; 136(6): 185–194 (In Russ).] doi: 10.17116/oftalma2020136062185.