

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

**А.Ю. СКВОРЦОВА**

**Ю.И. РОЖКО**

**А.А. РОЖКО**

**ОСЛОЖНЕНИЯ  
ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ  
АНТИАНГИОГЕННОЙ (анти-VEGF)  
ТЕРАПИИ**

**ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**Гомель**

Рекомендовано в качестве практического пособия решением Ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» протокол №8 от 25.09.2025 г.

**Составители:**

А.Ю. Скворцова, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории УЗ «Витебская областная клиническая больница»;

Ю.И. Рожко, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории офтальмологического отделения (микрохирургии глаза) ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», кандидат медицинских наук, доцент;

А.А. Рожко, врач-офтальмолог второй квалификационной категории, аспирант ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук

**Рецензенты:**

Н.К. Королькова, заведующий кафедрой офтальмологии и оториноларингологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», врач-офтальмолог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, доцент;

Л.В. Дравица, доцент кафедры оториноларингологии с курсами офтальмологии и стоматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», врач-офтальмолог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, доцент

**Рожко, Ю.И.**

Осложнения интравитреальной антиангиогенной (анти-VEGF) терапии: практическое пособие для врачей / А.Ю. Скворцова, Ю.И. Рожко, А.А. Рожко. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2025. – 36 с.

Практическое пособие включает обобщенные данные об осложнениях, вызванных интравитреальными инъекциями ингибиторов ангиогенеза.

Пособие предназначено для врачей-офтальмологов поликлиник, стационаров и консультантов глазных кабинетов, студентов медицинских вузов, врачей, проходящих обучение в интернатуре, клинической ординатуре и аспирантуре на кафедрах офтальмологии медицинских вузов, а также врачей общей практики.

## ВВЕДЕНИЕ

Интравитреальное введение лекарственных препаратов (ИВВЛП) или интравитреальные инъекции (ИВИ) – это один из наиболее распространённых способов доставки лекарственных средств к сетчатке, используемых в современной офтальмологии (рис. 1).

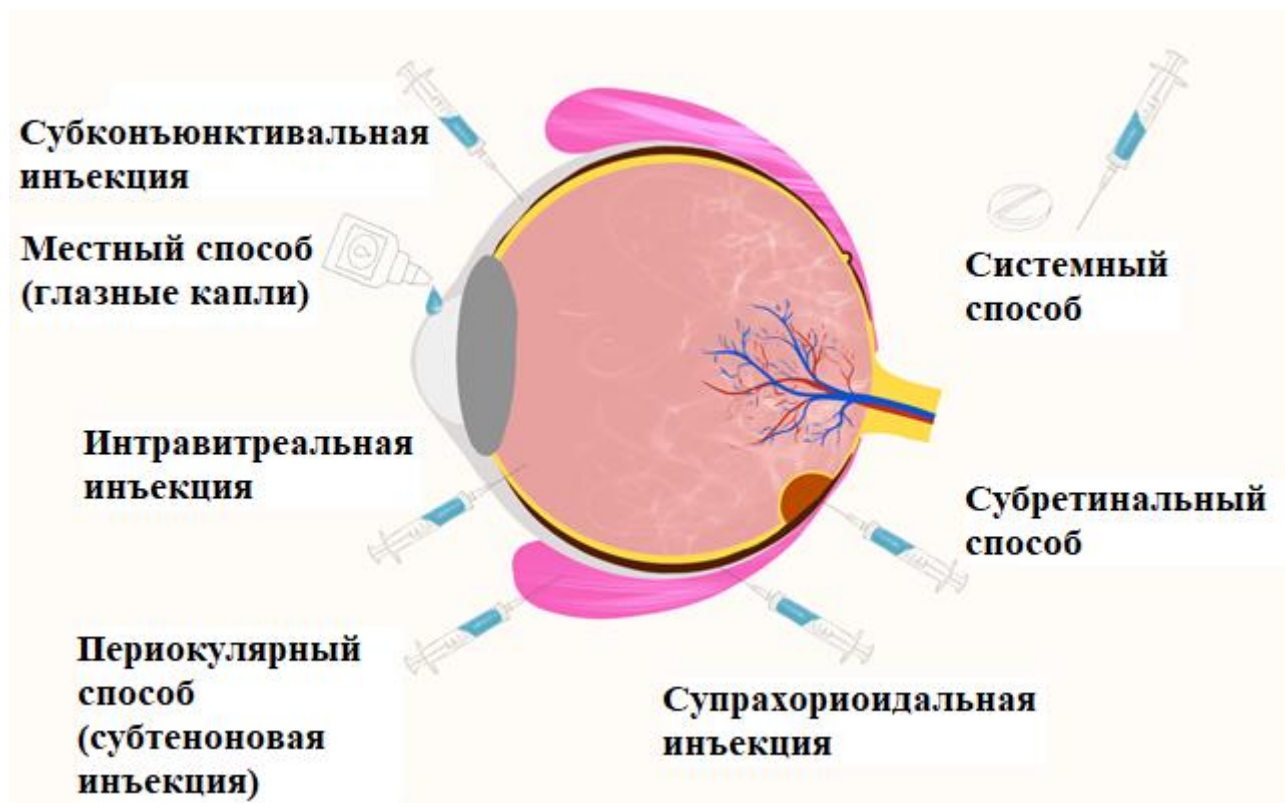


Рис. 1 – Способы доставки лекарственных препаратов к сетчатке

Своей популярностью метод обязан, в первую очередь, антиангиогенной (антивазопролиферативной или анти-VEGF, *англ.* VEGF – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста) терапии, направленной на снижение концентрации фактора роста эндотелия сосудов в тканях глаз.

Васкулоэндотелиальные факторы роста играют ключевую роль в течении эмбриогенеза и жизнедеятельности организма, принимают участие в дифференцировке ангиобластов и влияют на ангиогенез и васкулогенез как патологический, так и нормальный.

Ангиогенез – основной путь роста сосудов у человека после рождения.

В 1980-х годах ученые начали изучать роль факторов роста в регенерации и патологическом росте сосудов. В 1983 году был открыт фактор роста сосудистого эндотелия, который оказался ключевой молекулой, стимулирующей рост новых кровеносных сосудов (неоваскуляризацию).

Семейство факторов VEGF состоит из VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D и плацентарного фактора роста.

VEGF-A – наиболее изученный представитель, основной фактор, стимулирующий рост новых сосудов. Он участвует в физиологических процессах, таких как заживление ран и развитие плода, а также в патологиях, например, при раке и возрастной дегенерации макулы.

VEGF-B – участвует в поддержании существующих сосудов и их выживаемости, а также в метаболическом обмене внутри сосудистой системы.

VEGF-C – важен для лимфангиогенеза (образования лимфатических сосудов). Он активирует рецепторы VEGFR-2 и VEGFR-3, способствуя развитию лимфатической системы.

VEGF-D – также участвует в лимфангиогенезе и ангиогенезе, взаимодействуя с VEGFR-3.

Плацентарный фактор роста – белок, который стимулирует рост новых кровеносных сосудов, взаимодействует с рецептором VEGFR-1 и вырабатывается плацентой во время беременности, способствует ангиогенезу и воспалительным процессам.

В конце 1980-х – начале 1990-х годов начались эксперименты по созданию антител и ингибиторов VEGF для подавления его действия. Первые разработки были системными препаратами, предназначенными для лечения онкологических заболеваний, где избыточный рост сосудов также играет важную роль. Однако системное применение anti-VEGF было связано с серьезными побочными эффектами.

Понимание роли VEGF в патологиях глаз привело к разработке методов локального введения препаратов прямо в стекловидное тело глаза – интравитреальных инъекций. Это позволило минимизировать системные побочные эффекты и повысить эффективность терапии.

В 2005 году был зарегистрирован первый инъекционный препарат – ранибизумаб (Lucentis, луцентис), специально

разработанный для лечения заболеваний глаз. Он стал первым одобренным anti-VEGF средством для внутриглазного введения при возрастной макулярной дегенерации. Ранибизумаб стал своего рода «эталоном», по которому оценивают эффективность новых anti-VEGF препаратов. Впоследствии появились другие препараты, такие как афлиберцепт (Eylea, эйлеа), бэвацизумаб (off-label использование, Avastin, авастин), фарицимаб (Vabismo, вабисмо) и другие.

В настоящее время в разных странах зарегистрировано более 10 биоаналогов ранибизумаба, в России это препарат Лаксолан (АО «Генериум»). Внедрение в клиническую практику биосимиляров позволяет снизить затраты на лечение заболеваний сетчатки при сохранении эффективности и безопасности антиангиогенной терапии.

Сегодня anti-VEGF терапия считается стандартом лечения многих заболеваний сетчатки благодаря высокой эффективности в снижении неоваскуляризации и стабилизации или улучшению зрения. Постоянные исследования продолжаются для разработки новых препаратов, методов доставки и оптимизации схем лечения.

Особое место в анти-VEGF терапии занимает развитие сопутствующих состояний и офтальмологических нежелательных явлений. Нежелательные явления можно разделить на две большие группы: *невоспалительные* (разрыв пигментного эпителия сетчатки, тракционная отслойка сетчатки и др.) и *воспалительные* (инфекционные и неинфекционные). Неинфекционные воспалительные нежелательные явления подразделяют на ранние и отсроченные в зависимости от сроков развития после проведенной интравитреальной инъекции.

В 2024 году была разработана стандартизированная система **классификации глазных осложнений анти-VEGF** с использованием процесса консенсуса Дельфи (согласованная информация высокой степени достоверности в процессе анонимного обмена мнениями между участниками группы экспертов для принятия решения), включающая в общей сложности 67 различных осложнений, связанных с интравитреальными анти-VEGF агентами (табл. 1).

**Табл. 1 – Осложнения, связанные с интравитреальной анти-VEGF терапией**

<b>Анатомическая область</b>	<b>Осложнение</b>
<b>Веко, слезная система и глазница</b>	выделения
	птоз
	периорбитальная гематома
	повреждение кожи
<b>Конъюнктива</b>	субконъюнктивальное кровоизлияние
	конъюнктивит
	эрозия конъюнктивы
	конъюнктивальная гранулема
	отек конъюнктивы
<b>Роговица</b>	повреждение роговицы
	точечный кератит
	отек роговицы
	язва роговицы
<b>Склера</b>	эписклерит
	склерит
<b>Передняя камера</b>	гипопион
	гифема
	анизокория
	синдром токсического переднего сегмента
<b>Радужка</b>	передний увеит
	промежуточный увеит
	задний увеит
	панувеит
<b>Хрусталик</b>	катаракта или проникновение в хрусталик
	разрыв задней капсулы
<b>Внутриглазное давление и глаукома</b>	повышенное внутриглазное давление
	прогрессирование глаукомы
	закрытоугольная глаукома
	гипотония
	фильтрующая подушка конъюнктивы
<b>Стекловидное тело</b>	кровоизлияние в стекловидное тело
	задняя отслойка стекловидного тела
	помутнение стекловидного тела

<b>Сетчатка</b>	кровоизлияние в сетчатку
	разрыв сетчатки
	разрыв пигментного эпителия сетчатки
	отслоение сетчатки
	отслойка пигментного эпителия сетчатки
	окклюзия артерии сетчатки
	окклюзия ретинальной вены
	отек сетчатки
	эпиретинальная мембрана
	ватообразные очаги на сетчатке
	ишемия сетчатки
<b>Макула</b>	макулярный разрыв
	парацентральная острая средняя макулопатия
<b>Хориоидея</b>	кровоизлияние в хориоидею
	хориоретинальная атрофия
	хориоидальный выпот
<b>Другие</b>	снижение остроты зрения
	ощущение инородного тела
	фотопсия
	светобоязнь
	зуд
	диплопия
	инфекционный эндофтальмит
	стерильный эндофтальмит
	преходящий амавроз
	слепота
	дефект поля зрения
	атрофия зрительного нерва
	ишемическая оптическая нейропатия
<b>Манипуляционные действия</b>	лекарственная гиперчувствительность
	боль при выполнении инъекции
	аллергия на йод
	медицинская ошибка
	экссудат из раны

В Республике Беларусь зарегистрированы следующие антиангиогенные препараты для интравитреального введения – ранибизумаб, афлиберцепт, фарицимаб и бролуцизумаб (табл. 2).

**Табл. 2 – Основные показания для применения препаратов, зарегистрированных для внутриглазного введения**

<b>Фармако-терапевтическая группа</b>	<b>Средства, препятствующие новообразованию сосудов</b>		
Фармацевтическая субстанция	Ранибизумаб	Афлиберцепт	Бролуцизумаб
Торговое название	Луцентис®	Эйлеа®	Визкью®
Лекарственная форма	раствор для внутриглазного введения	раствор для внутриглазного введения	раствор для внутриглазного введения
Дозировка выпуска	10 мг/мл	40 мг/мл	120 мг/мл
Показания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации</li> <li>• диабетический макулярный отек</li> <li>• макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки</li> <li>• миопическая хориоидальная неоваскуляризация</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД)</li> <li>• макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки</li> <li>• диабетический макулярный отек</li> <li>• миопическая хориоидальная неоваскуляризация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации</li> <li>• диабетический макулярный отек</li> </ul>

С развитием новых технологий, на рынке ожидается появление новых препаратов, возможно, еще более эффективных и безопасных.

При этом начиная с 2020 года, отмечается существенный рост внимания к проблеме внутриглазного воспаления, ассоциированного с ИВВЛП. Подтверждением этому служит существенное увеличение числа публикаций, посвящённых данной проблеме. Основной причиной возросшего интереса к проблеме стало выявление ранее не встречавшихся при анти-VEGF терапии ретиноваскулитов и окклюзий сосудов сетчатки. В настоящее время выделяют три разновидности воспалительных нежелательных явлений, связанных с интравитреальным введением лекарственных препаратов: стерильное внутриглазное воспаление, бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит (БАРВ) и постинъекционный инфекционный эндофтальмит.

Инфекционный эндофтальмит и, в несколько меньшей степени, стерильное внутриглазное воспаление являются осложнениями, в первую очередь, способа доставки ингибиторов ангиогенеза и встречаются с сопоставимой частотой при использовании различных лекарств, а не только анти-VEGF агентов. В то же время бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит является специфической реакцией на бролуцизумаб, которая встречается существенно чаще, чем другие виды внутриглазного воспаления.

Также значительно различаются сроки развития воспаления. При инфекционном эндофтальмите и стерильном внутриглазном воспалении – в первые несколько суток после ИВИ, а бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит – спустя недели или даже месяцы.

### **Инфекционный эндофтальмит**

Эндофтальмит – это гнойное воспалительное заболевание внутренних оболочек глаза.

Первые случаи эндофтальмита после интравитреальных инъекций были описаны задолго до анти-VEGF эры при использовании пневморетинопексии для лечения отслойки сетчатки, интравитреальном введении ганцикловира в лечении цитомегаловирусного ретинита и инъекциях триамцинолона ацетонида по самым разным показаниям (рис. 2).



**Рис. 2 – Передний отрезок глаза при эндофтальмите (клинические случаи)**

Зарегистрированная заболеваемость после ИВИ варьируется от 0,008 до 0,092%, развитие описано при использовании всех доступных анти-VEGF агентов, и его частота существенно не различается в зависимости от препарата. Потенциальные источники инфекции – глазная поверхность и периорбитальная область, обсемененный воздух, игла, инструменты, лекарственные средства или флакон с препаратом. Показано, что частота обнаружения микробной контаминации иглы при ИВИ составляет от 0,36 до 18%, что значительно превышает частоту случаев возникновения эндофтальмита. 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 манипуляции. Снижение остроты зрения и боль (обычно выраженная) присутствуют практически у каждого пациента (94–100%), что отличает инфекционный эндофтальмит от стерильного внутриглазного воспаления и бролуцизумаб-ассоциированного ретиноваскулита, 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 инфекционного эндофтальмита, при стерильном внутриглазном воспалении и брелуцизумаб-ассоциированном ретиноваскулите инъекция является редкостью, а гипопион почти не встречается.

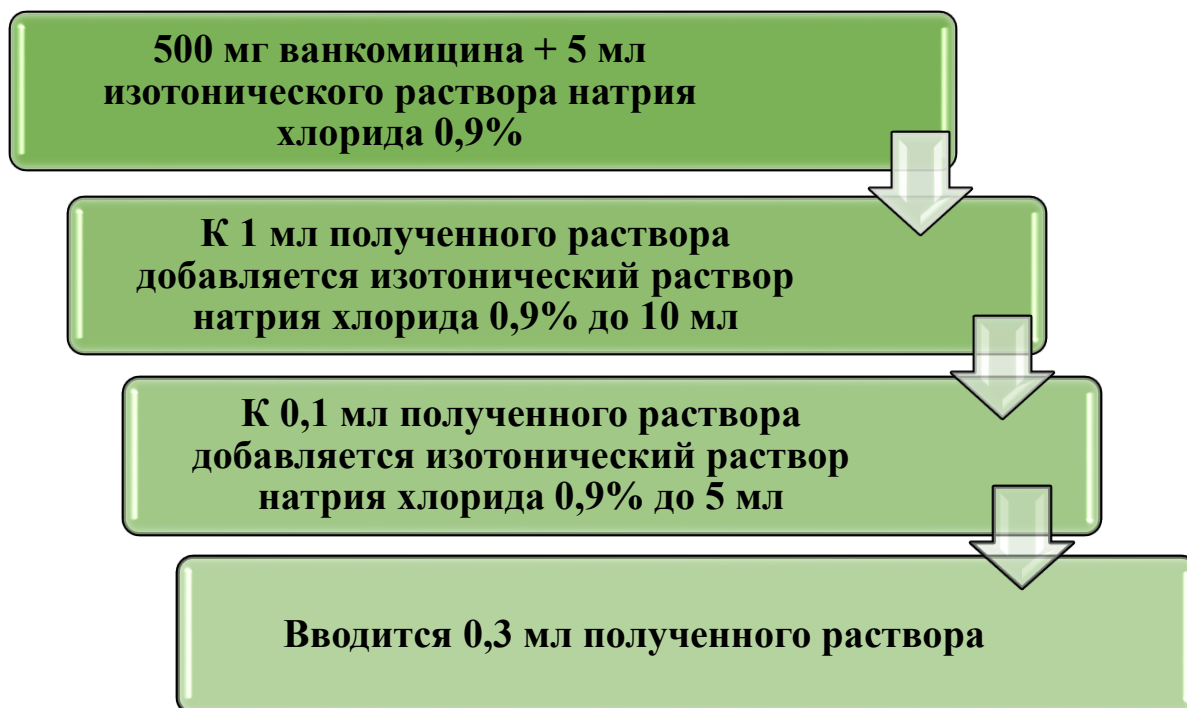
Бактериальный эндофтальмит требует быстрого и раннего лечения с помощью внутриглазных антибиотиков, часто в сочетании с витрэктомией через плоскую часть цилиарного тела. Пациенты должны быть госпитализированы и получить внутривенно, местно и интравитреально антибиотики широкого спектра действия. Антибиотик выбирается после подтверждения этиологии инфекции. Пациенту назначаются местные циклоплегтики, такие как атропин 1% два раза в день, и одномоментно проведение антибактериальной и противовоспалительной терапии: тобрамицин/дексаметазон каждые 1–6 часов. Интравитреальные антибиотики обеспечивают более высокие внутриглазные концентрации и могут быть рассмотрены, если они охватывают правильную этиологию. Витрэктомия оправдана, поскольку она снижает инфекционную и воспалительную нагрузку и предоставляет материал для диагностических исследований.

Современные терапевтические протоколы для бактериального эндофтальмита обычно включают прямое введение интравитреальных антибиотиков в стерильных условиях операционной.

**Текущая схема антибиотикотерапии** (согласно протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с болезнями глаза и его придаточного аппарата». Постановление Министерства здравоохранения РБ 05.09.2022 №91):

- ванкомицин, лиофилизированный порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 500 мг (растворяется 500 мг ванкомицина в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида 0,9 %, далее к 1 мл полученного раствора добавляется изотонический раствор натрия хлорида 0,9% до 10 мл, затем к 0,1 мл полученного раствора добавляется изотонический раствор натрия хлорида 0,9% до 5 мл), вводится 0,3 мл полученного раствора, введение можно повторить через 3–5 дней;

## Схема разведения ванкомицина:



- или амикацин, раствор для в/в и в/м введения 250 мг/мл 2 мл, 4 мл (растворяется 250 мг (1 мл) амикацина в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида 0,9%, далее к 1 мл полученного раствора добавляется изотонический раствор натрия хлорида 0,9% до 5 мл), вводится 0,3 мл полученного раствора, введение можно повторить через 3–5 дней;

- или цефтазидим, порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения (для инъекций) 500 мг (растворяется 500 мг цефтазидима в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 0,9%, далее к 1 мл полученного раствора добавляется изотонический раствор натрия хлорида 0,9% до 6 мл), вводится 0,3 мл полученного раствора, введение можно повторить через 3–5 дней; или цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 250 мг (растворяется 250 мг цефтриаксона в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида 0,9%, далее к 1 мл полученного раствора добавляется изотонический раствор натрия хлорида 0,9% до 6 мл), вводится 0,3 мл полученного раствора, введение можно повторить через 3–5 дней.

Ванкомицин используется из-за его широкого действия против грамположительных патогенов. Напротив, цефтазидим обеспечивает широкий спектр охвата для грамотрицательных бактерий. Для эндогенного эндофтальмита системное введение антибиотиков

является стандартным. Однако были зарегистрированы случаи ванкомицин-резистентного энтерококка, вызывающего эндофтальмит, что указывает на изменение эффективности традиционно используемых антибиотиков из-за возникающей резистентности.

Цефтазидим, цефалоспорин третьего поколения, исторически демонстрировал действие на грамотрицательную микробиоту глаза. Тем не менее, резистентность была задокументирована, при этом подмножество случаев грамотрицательного эндофтальмита проявляло устойчивость к амикацину и цефтазидиму. Структурные достижения в классе цефалоспоринов повысили их эффективность против грамотрицательных бактерий, причем цефалоспорины как второго, так и третьего поколения продемонстрировали эту улучшенную активность. Интравитреальный цефтазидим, как правило, считается более безопасным по сравнению с аминогликозидами, при этом токсичность наблюдается только при повышенных концентрациях. Клинические данные свидетельствуют о значительном снижении риска эндофтальмита, когда цефуроксим, цефалоспорин второго поколения, используется внутрикамерно в качестве хирургического профилактического средства. Синергический потенциал комбинаций антибиотиков, особенно ванкомицина в паре с амикацином или цефтазидимом, следует учитывать при лечении быстро прогрессирующих инфекций. Однако необходимость этого обсуждается из-за высоких локальных концентраций, достигаемых при интравитреальных инъекциях.

Фторхинолоны – еще один класс перспективных препаратов для лечения эндофтальмита, особенно поздние поколения, которые демонстрируют надежную активность против широкого спектра глазных патогенов. Хотя эффективность антибиотиков доказана, резистентность к антибиотикам возросла. Профилактическое применение фторхинолонов в хирургических контекстах и их потенциал в лечении послеоперационного эндофтальмита остаются спорными. Проникновение фторхинолонов в глазные ткани сильно различается, при этом моксифлоксацин демонстрирует лучшее внутриглазное проникновение по сравнению с гатифлоксацином при местном применении. Несмотря на эффективность местного моксифлоксацина в экспериментальных моделях, эффективность

фторхинолонов четвертого поколения в достижении бактерицидных концентраций в стекловидном теле остается неустойчивой.

Экспериментальные исследования подтвердили безопасность и эффективность интравитреальных фторхинолонов в устранении внутриглазных инфекций, предполагая, что интравитреальное введение этих и других антибиотиков может быть эффективным при внутриглазных инфекциях, когда решающее значение имеет немедленная, адекватная бактерицидная концентрация в месте инфекции.

### **Противовоспалительные препараты**

Клиническая и экспериментальная литература представляет расходящиеся точки зрения на полезность интравитреальных кортикостероидов в контексте эндофтальмита. Хотя профиль безопасности дексаметазона после интравитреальной инъекции хорошо известен, и существует консенсус относительно его нетоксичности для тканей сетчатки, эффективность таких вмешательств остается предметом спора. Были опубликованы разрозненные клинические результаты, при этом некоторые исследования предполагают, что интравитреальный дексаметазон может быть полезным, тогда как другие утверждают, что его полезность незначительна.

Экспериментальные исследования роли интравитреальных стероидов при бактериальном эндофтальмите также дали противоречивые результаты. Некоторые исследования подтверждают эффективность комбинированной терапии дексаметазоном и антибиотиками при воспалении, в то время как другие не сообщают о значительном преимуществе. Более того, комбинации интравитреального преднизолона и антибиотиков не продемонстрировали снижения воспаления в условиях экспериментального бациллярного эндофтальмита по сравнению с моно антибиотикотерапией. Хотя нет окончательного консенсуса, кортикостероиды, такие как дексаметазон 0,4 мг, часто используются в качестве вспомогательного средства при лечении эндофтальмита, что отражает предпочтение его противовоспалительных свойств в сочетании с режимами антибиотикотерапии.

## **Роль витрэктомии**

При запущенных проявлениях эндофтальмита часто применяется витрэктомия *pars plana* для удаления инфекции из полости стекловидного тела. Это вмешательство улучшает оптическую прозрачность и диффузию в заднем сегменте, ускоряя восстановление зрительной функции.

Исследование витрэктомии при эндофтальмите привело к более широкому использованию её в терапевтических целях. Ранняя витрэктомия улучшает результаты остроты зрения у пациентов.

**Стерильное внутриглазное воспаление (раннее асептическое воспаление, псевдоэндофтальмит)** – острое неинфекционное внутриглазное воспаление, которое не требует лечения антибиотиками. Развивается через 1–7 дней после ИВИ.

Зарегистрированная частота стерильного внутриглазного воспаления, связанного с анти-VEGF терапией, варьируется в диапазоне от 0,02 до 0,37%. Таким образом, данный тип внутриглазного воспаления встречается значительно чаще, чем инфекционный эндофтальмит. При этом, ввиду большей вариабельности тяжести процесса, многие случаи могут не регистрироваться. Есть данные, что частота субклинического воспаления передней камеры глаза может достигать 19%. Спектр клинических проявлений может варьироваться от субклинических воспалительных изменений в передней камере глаза до выраженного воспаления, сходного с эндофтальмитом.

Жалобы неспецифичны: размытое зрение, мушки, боль (46%) и др. В тяжелых случаях может наблюдаться снижение остроты зрения с восстановлением в большинстве случаев до исходных значений. У 4–19% пациентов встречается светобоязнь. 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. Основные факторы, играющие роль в развитии стерильного внутриглазного воспаления, подразделяют на три группы: связанные с пациентом, связанные с

лекарственным препаратом и связанные со способом доставки (табл. 3).

**Табл. 3 – Факторы, играющие роль в развитии стерильного внутриглазного воспаления**

<b>Связанные с пациентом:</b>	<b>Связанные со способом доставки:</b>	<b>Связанные с лекарственным препаратом:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>-наличие антител к вводимому препарату;</li><li>-нарушение целостности гематоретинального барьера;</li><li>-различные аутоиммунные заболевания и увеиты в анамнезе</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-формирование агрегатов белка с силиконовой смазкой шприцев;</li><li>-встряхивание шприца перед ИВИ;</li><li>-нарушение условий хранения препарата</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-особенности строения молекулы, например, наличие Fc-фрагмента антитела;</li><li>-присутствие примесей, бактериальных эндотоксинов или чужеродных для человека белков;</li><li>-особенности производства лекарственных средств</li></ul>

Некоторые аспекты выполнения ИВВЛП изучены недостаточно. Например, было установлено, что частота обнаружения капель силиконового масла в стекловидном теле пациентов, получивших многократные (более 5) ИВИ, в условиях отсутствия предзаполненных шприцев достигает 88%. Проблема стерильного внутриглазного воспаления требует дальнейшего пристального изучения.

Маловероятно, что ключевым и единственным является пациент-зависимый путь развития раннего асептического воспаления, и выдвигается предположение об иммунном ответе непосредственно на сам препарат, поскольку, в соответствии рядом наблюдений, данное нежелательное явление не развивалось повторно после проведенных впоследствии инъекций того же препарата. Кроме того, имеются описания случаев, когда при билатеральном интравитреальном

введении анти-VEGF препарата из одной партии, выполненном в один день, асептическое воспаление развилось лишь на одном глазу. Однако пациент-зависимый путь развития воспалительных реакций также нельзя исключить полностью, ведь согласно одной из существующих гипотез ряд пациентов могут быть предрасположены к развитию иммунного ответа на вводимые интравитреально биологические препараты. В пользу жизнеспособности данной гипотезы может говорить определение у пациентов, находящихся на анти-VEGF терапии, антител к тем или иным препаратам. Так, в исследованиях антитела к афлиберцепту определялись у 1–3% пациентов. В исследованиях ранибизумаба после ежемесячного введения на протяжении 12–24 мес антитела к препарату обнаруживались у 1–8% пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. В случае с бролуцизумабом в исследованиях на протяжении 2-х лет регулярной терапии антитела к препарату определялись в сыворотке крови у 72% пациентов хотя бы в одном из тестов.

Значение системных антител к препарату остается неясным, однако Европейское агентство по лекарственным средствам отметило, что среди пациентов с наличием антител к бролуцизумабу определялось большее суммарное количество случаев внутриглазного воспаления. Теоретически, пациенты могут быть более склонны к развитию иммунных реакций в ответ на препарат в ситуациях, когда теряется иммунологически привилегированное свойство глаза, к примеру, в случае нарушения целостности гематоретинального барьера при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Таким образом, на основании всех приведенных выше данных предполагается многофакторность природы развития раннего асептического воспаления.

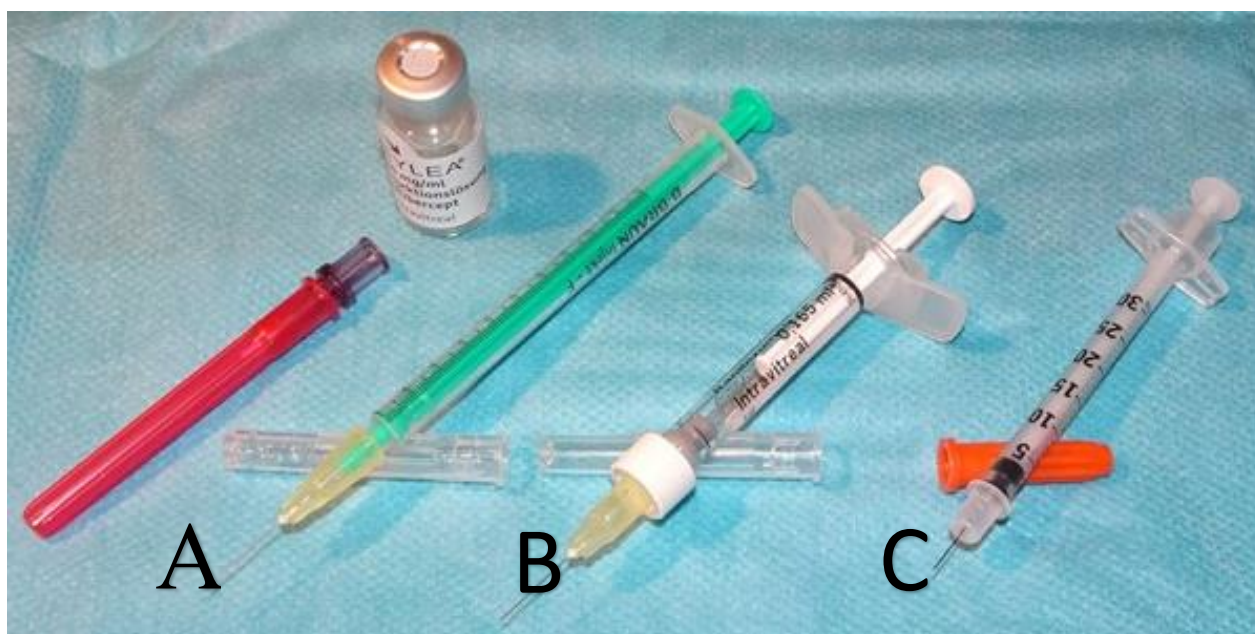
В настоящее время активно обсуждается возможная роль силикона, который непреднамеренно вводится в глаз во время ИВИ, в развитии раннего неинфекционного воспаления (рис. 3).

Предполагается, что силикон способен индуцировать образование белковых комплексов и агрегатов в глазу, обладающих потенциалом к запуску иммунного ответа.



**Рис. 3 – Капли силикона в стекловидном теле (по УЗИ, указано стрелкой)**

Как описано в ряде публикаций, для интравитреального введения анти-VEGF препаратов в реальной клинической практике применяется достаточно широкий спектр шприцев от разных производителей, которые могут быть разделены на siliconized (в таких шприцах в качестве лубриканта используется силикон) и silicone-free (содержание силикона в которых сведено к минимуму) (рис. 4).



**Рис. 4 – Примеры трех различных шприцев для интравитреальных инъекций. А - фильтрующая канюля и флакон афлиберцепта со шприцем Braun с иглой-заглушкой 30G; В - шприц ранибизумаба с конструкцией иглы 30G с замком Люэра; С - аптечный шприц с иглой 30G с низкой потерей объема**

Большинство используемых для данной манипуляции шприцев изначально не предназначены для офтальмологического применения, вследствие этого при использовании данных шприцев для ИВИ клиницисты отмечали наличие в глазах некоторых пациентов включений силикона (silicone oil droplets). При тщательном обследовании с помощью щелевой лампы и ультразвукового исследования пациентов, получающих регулярные интравитреальные инъекции, в Бразилии частота определения капель силикона в глазу достигала 68–76%. В дополнение к этому другими авторами было отмечено, что риск попадания силикона в глаз увеличивался при использовании шприцев с интегрированной иглой, вероятно из-за отсутствия «мертвого» пространства, которое фактически может выполнять роль «ловушки» для силикона. Таким образом, может быть более оправданным использование шприцев с коническим соединением Люэра (Luer-Lock) для снижения вероятности попадания силиконового масла в глаз во избежание накопительного эффекта при проведении многократных инъекций (рис. 5, 6).



**Рис. 5 – Капля силиконового масла в препапиллярной зоне после 30 интравитреальных инъекций пациенту с экссудативной ВМД (указано стрелкой)**



**Рис. 6 – Капли силиконового масла в стекловидном теле (указаны стрелками)**

Практически ни одна шприцевая система не одобрена для интравитреальных инъекций, за исключением предварительно заполненного шприца ранибизумаба и афлиберцепта (рис. 7).



**Рис. 7 – Предварительно заполненный шприц ранибизумаба**

Помимо этого, на вероятность попадания в глаз силикона также влияют процедура проводимого вмешательства и техника инъекции. В ряде исследований было показано, что избыточные встряхивания шприца с препаратом или постукивание по нему для удаления пузырьков газа могут приводить к формированию большего количества силиконовых включений. Таким образом, авторы соответствующих публикаций рекомендуют ограничивать

манипуляции со шприцем до необходимых для забора препарата из флакона и проведения процедуры ИВИ.

Выбор анти-VEGF препарата не влияет на вероятность формирования капель силикона в глазу после ИВИ. В этих случаях ведущая роль отводится способу доставки анти-VEGF препарата в глаз. Также следует отметить, что причинно-следственная связь между включениями силикона в глазу после ИВИ и асептическим воспалением не доказана, однако она является теоретически возможной и широко обсуждается в научной литературе.

**Бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит** – васкулит сетчатки с отсроченным началом, не встречающийся при использовании других препаратов, одобренных для интравитреального введения. Согласно результатам исследований, ретиноваскулит развивался у 3,3% пациентов, получавших терапию бролуцизумабом в течение 2-х лет. По клиническому паттерну развития данное нежелательное явление разительно отличается от раннего асептического воспаления сроками манифестации – в среднем 25 дней с момента проведения инъекции бролуцизумаба. Помимо этого, ретиноваскулит может развиваться не обязательно после первой ИВИ. Согласно данным исследований, он мог развиваться и на втором году регулярно проводимых инъекций. 74–75% случаев ретиноваскулита манифестировали в течение первых 6 мес терапии, однако остальные 25–26% – на 6–18-м месяце. Как отметили в своей публикации представители Комитета по анализу данных о безопасности, важно помнить, что, хотя риск воспалительных нежелательных явлений вследствие применения бролуцизумаба наибольший в течение первых 6 месяцев, важным является сохранение бдительности в дальнейшем, поскольку подобные эпизоды нежелательных явлений могут возникнуть и спустя год регулярных ИВИ. В связи с этим рутинный мониторинг в случае с бролуцизумабом должен быть более комплексным, чем тот, который обычно проводится в клинической практике.

Следует отметить, что при использовании бролуцизумаба отмечается не только бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит, но и случаи стерильного внутриглазного воспаления,

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 тяжелым проявлением в том же спектре, что и стерильное внутриглазное воспаление, или это вообще уникальная нозология. Точные данные о распространённости БАРВ на сегодняшний день отсутствуют.

Пострегистрационные данные, представленные компанией Novartis, демонстрируют, что 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 неоваскулярной ВМД. При этом существует мнение, что эти данные могут занижать истинную заболеваемость, поскольку базируются на добровольных отчетах. 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 внутриглазного воспаления 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 бролуцизумаб-ассоциированном ретиноваскулите не описан.

Клинические признаки васкулита обычно, но не всегда, присутствуют при обращении. У небольшой части пациентов может наблюдаться изолированное внутриглазное воспаление, а признаки васкулита присоединяются позже, причем 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, интратетинальных геморрагий или парацентральной острой срединной макулопатии. Другими симптомами, выявляемыми при офтальмоскопии, являются отёк диска зрительного нерва, признаки флебита, а также расширение или сужение вен. Признаки окклюзии ретинальных сосудов наблюдаются в 67–85% случаев.

Имеются данные, что в основе патогенеза развития ретиноваскулита лежит иммунное воспаление. Воспалительный процесс, поражая стенку кровеносных сосудов различного типа, калибра и локализации, приводит к её истончению, растягиванию, гиперпроницаемости и рубцеванию. Нередко он характеризуется снижением кровотока в пораженных сосудах (окклюзией) и повреждением соответствующей ткани органа. Васкулит является следствием аутоиммунных процессов, когда иммунная система атакует сосуды «по ошибке». Зачастую причины данного явления неизвестны, однако в ряде случаев в качестве пускового фактора выделяют продолжающуюся или недавнюю инфекцию, другие заболевания иммунной системы, некоторые виды рака крови, а также аллергическую реакцию на лекарства или токсины.

Развитие ретиноваскулита с окклюзией сосудов сетчатки является специфичным для бруллуциумаба и характеризуется системным иммунным ответом, опосредованным зрелыми В- и Т-лимфоцитами, определяемыми в системном кровотоке, который может запускать последующую агрегацию тромбоцитов. В образцах крови, полученных у пациентов, перенесших данное нежелательное явление, был идентифицирован гуморальный и клеточный иммунный ответ на бруллуциумаб. Полученные данные показали наличие высокого титра

антител к лекарственному препарату с поликлональным и IgG-регулируемым ответом на множественные В-клеточные эпитопы молекулы бролуцизумаба, а также активацию регуляторных Т-клеток и Т-клеток памяти. Цитологическое исследование стекловидного тела выявило наличие множественных В- и Т-лимфоцитов, которые могут быть вовлечены в данные реакции иммунокомплексного типа (III тип) и гиперчувствительности замедленного типа (IV тип). Согласно предположениям, бролуцизумаб может быть более иммуногенным, чем другие анти-VEGF-агенты, в силу своего относительно небольшого размера, вследствие чего обнажены определенные эпитопы его молекул, которые могут распознаваться иммунной системой как чужеродные. В настоящее время нет стандартов оказания помощи пациентам с ретинальным васкулитом.

Лечение васкулитов сетчатки зависит от этиологии и активности процесса. Современные направления в лечении неинфекционных васкулитов состоят из глюкокортикостероидов. В редких случаях при быстром развитии окклюзирующих васкулитов, вызванных различными веществами, для снижения уровня концентрации иммунных комплексов в витреальной полости описано применение витрэктомии.

### **Повышение внутриглазного давления**

Резкое повышение внутриглазного давления после интравитреальной инъекции связано с процедурой инъекции и длится максимум несколько часов. Однако недавние исследования сообщили, что значительное количество интравитреальных инъекций анти-VEGF связано с повышенным риском повышения внутриглазного давления. Пациенты с уже существующей глаукомой имеют более высокие показатели повышения давления по сравнению с теми, у кого нет глаукомы. Было предложено несколько теорий в качестве возможной причины устойчивого повышения внутриглазного давления после интравитреальных инъекций анти-VEGF, включая фармакологический эффект блокады VEGF, воспалительный механизм (трабекулит), нарушение оттока из-за белковых агрегатов и частиц силиконовых капелек, повреждение путей оттока из-за повторной травмы и/или скачков внутриглазного давления, связанных с процедурой инъекции.

Рекомендуется проводить рутинный мониторинг внутриглазного давления у всех пациентов, получающих интравитреальную терапию анти-VEGF.

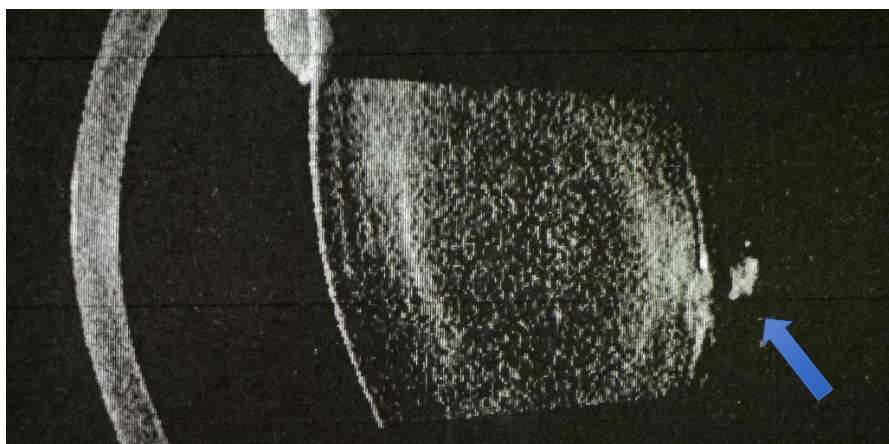
### **Разрыв задней капсулы хрусталика**

Риск развития надрыва задней капсулы хрусталика зависит от общего числа ИВИ, чем больше инъекций было сделано, тем выше вероятность того, что после следующей произойдет повреждение задней капсулы, причем после 15-й интравитреальной инъекции риск развития повреждения задней капсулы резко возрастает.

### **Повреждение хрусталика во время интравитреальных инъекций**

Каждая инъекция потенциально может повредить три основные анатомические структуры. Заднее положение вкола иглы может вызвать повреждение центральной зубчатой линии и даже пройти через нейросетчатку, вызывая разрыв сетчатки на всю толщину и последующее развитие регматогенной отслойки сетчатки. Переднее положение может способствовать повреждению цилиарного тела, что приведет к боли в глазах или интравитреальному кровотечению. Рекомендуемый угол в месте входа иглы ограничен углом между капсулой хрусталика и поверхностью сетчатки.

Риск развития ятрогенного повреждения хрусталика составляет менее 1 на 1000 интравитреальных инъекций (рис. 8). Хорошая подготовка хирургического поля с правильной анестезией и фиксацией головы, а также хорошие навыки лечащего врача необходимы, чтобы избежать этого редкого осложнения.



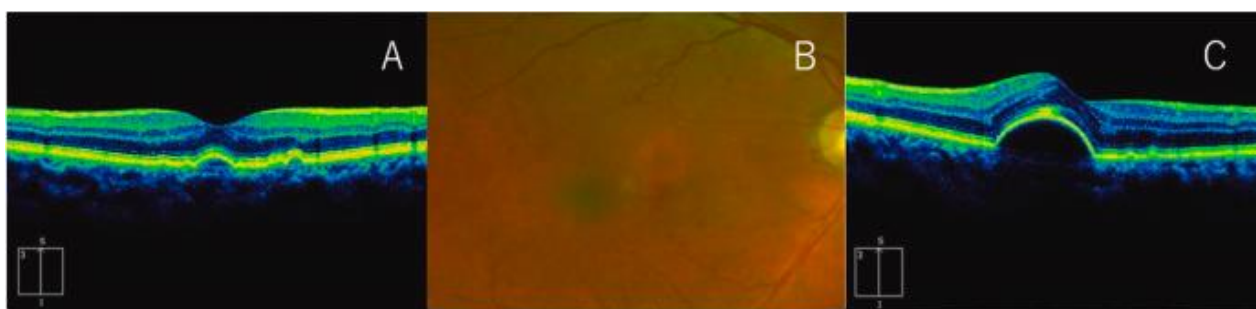
**Рис. 8 – Ятрогенное повреждение задней поверхности хрусталика после ИВИ на гипотоничном глазу (видно на биометре ОКТ, стрелка)**

## Макулярный разрыв после анти-VEGF терапии

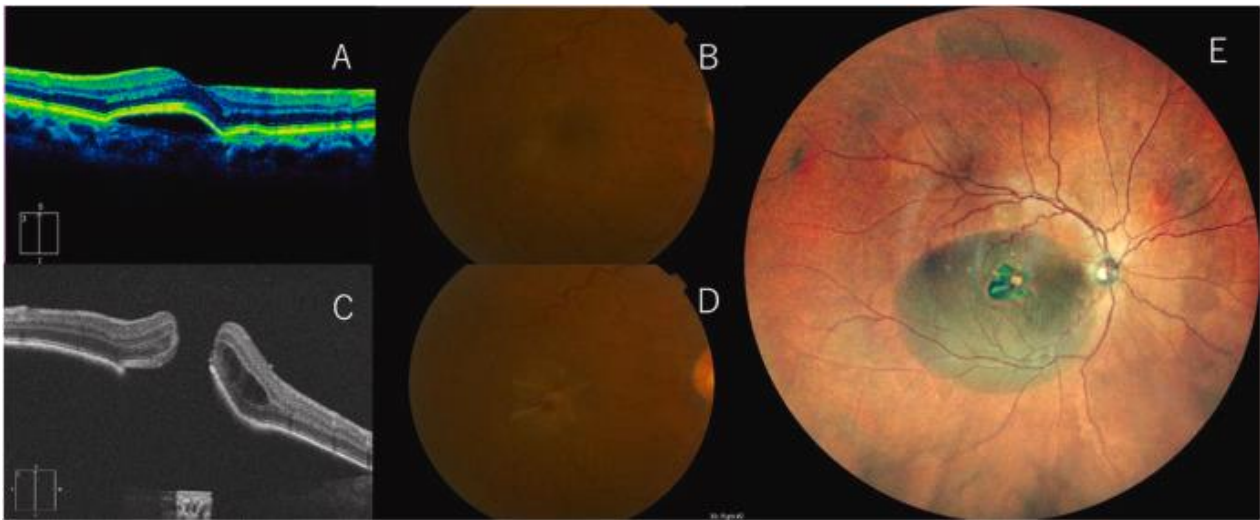
Разрывы пигментного эпителия сетчатки были впервые описаны как изменения пигментного эпителия, связанного с возрастной макулярной дегенерацией. При васкуляризованном пигментном эпителии сетчатки, вызванным макулярной неоваскуляризацией 1-го типа, ангиоматозной пролиферацией сетчатки или полиповидной хориоидальной васкулопатией, разрывы пигментного эпителия могут развиваться в ходе естественного течения заболевания или в связи с такими вмешательствами, как фотодинамическая терапия и лазерная фотокоагуляция, а также анти-VEGF терапия.

Недавние исследования подчеркивают повышенный риск разрывов пигментного эпителия, связанный с терапией анти-VEGF. Этот повышенный риск может быть обусловлен различными факторами, такими как тракция, вызванная сокращением макулярной неоваскуляризации, тангенциальное натяжение пигментного эпителия сетчатки и повышенное внутреннее давление в пигментном эпителии в результате интравитреальной инъекции и/или изменения осмотического давления. Факторы риска разрывов ретинального пигментного эпителия включают высокую отслойку пигментного эпителия сетчатки, микроразрывы.

Предполагается, что изменения в активности ВМД после лечения анти-VEGF могут изменить витреоретинальный интерфейс, увеличить тракцию стекловидного тела, уменьшить отек макулы и уменьшить макулярную неоваскуляризацию, что может привести к развитию макулярного разрыва (рис. 9, 10).



**Рис. 9 – Клинический случай. Вертикальный срез оптической когерентной томографии (А) и фотография глазного дна (В). Видны друзы ретинального пигментного эпителия. С – ОКТ того же глаза через 5 месяцев, показывающая отслойку пигментного эпителия сетчатки**



**Рис. 10 – Клинический случай (продолжение). Оптическая когерентная томография (А) и фотография глазного дна (В) глаза перед третьей дозой интравитреального введения афлиберцепта. Отслойка пигментного эпителия уменьшилась. С – ОКТ через 2 дня после третьей дозы ИВА, показывающая полное макулярное отверстие с разрывом ретинального пигментного эпителия. D и E – фотографии глазного дна**

### **Регматогенная отслойка сетчатки**

Общая частота регматогенной отслойки сетчатки после интравитреальной инъекции анти-VEGF-агентов низкая (0–0,67%). Этиология регматогенной отслойки сетчатки после интравитреальной инъекции заключается в индукции задней отслойки стекловидного тела или неправильной технике инъекции. Исходя из этого, для снижения частоты отслойки следует уделять внимание хирургической технике. Это включает точное место инъекции (3,5–4 мм сзади от лимба), использование игл меньшего калибра и туннельное введение иглы для предотвращения рефлюкса стекловидного тела.

### **Тракционная отслойка сетчатки**

Тракционная отслойка сетчатки (феномен «хруста», *англ.* «crunch» phenomenon) является редким осложнением интравитреального введения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, при котором препарат вызывает тракционную отслойку сетчатки в результате сокращения фиброваскулярной мембраны. «Хруст» анти-VEGF является результатом регрессии фиброваскулярной пролиферации с одновременным увеличением фиброза, что приводит к увеличению натяжения на макуле и ухудшению тракции сетчатки.

Феномен хруста анти-VEGF был зарегистрирован в связи с распространенной практикой витреоретинальных хирургов вводить интравитреальный анти-VEGF в качестве предоперационного вспомогательного средства для витреоретинальной хирургии. Анти-VEGF-агент вызывает регрессию неоваскуляризации, что приводит к значительному снижению частоты кровоизлияний в стекловидное тело в интраоперационный и послеоперационный периоды. Исследования *in vitro* показали, что анти-VEGF вызывает повышение регуляции цитокинов, связанных с фиброзом, в клетках ретинального пигментного эпителия и глиальных клетках, что приводит к ускоренному фиброзу. Это состояние связано с более плотными фиброзными связями между сетчаткой и вышележащей тканью, что приводит к более сложному рассечению во время витрэктомии. Поэтому обычно рекомендуется проводить витреоретинальную хирургию через 1–2 недели после интравитреальной инъекции анти-VEGF для предотвращения синдрома хруста.

### **Влияние интравитреального введения анти-VEGF препаратов на эндотелий роговицы**

Статистический анализ, проведенный на основе количества эндотелиальных клеток роговицы, показал, что показатель параметра плотности эндотелиальных клеток уменьшается с каждым введением препарата.

### **Синдром сухого глаза**

Синдром сухого глаза – хроническое воспалительное состояние поверхности глаза. Типичные симптомы включают жжение и зуд, ощущение песка, слезотечение, покраснение конъюнктивы, ощущение инородного тела и нечеткость зрения. Они связаны с несколькими клиническими маркерами, включая гиперосмолярность слезы, повышенные маркеры воспаления и аномальную выработку слезы. Синдром сухого глаза является распространенной жалобой среди пациентов, проходящих длительное лечение анти-VEGF препаратами, из-за многократного воздействия консервантов, содержащихся в глазных каплях с антибиотиком, что вызывает дискомфорт глаз.

## **Синдром токсического поражения переднего отрезка глаза**

Токсический синдром переднего сегмента глаза (*англ.* toxic anterior segment syndrome) – это острая, стерильная, послеоперационная воспалительная реакция переднего отрезка без поражения стекловидного тела. Характерными его признаками являются «размытость» зрения, инъекция или хемоз конъюнктивы, гипопион, отёк роговицы, роговичные преципитаты, крайне редко фиксируется помутнение передней части стекловидного тела.

Большинство зарегистрированных случаев синдрома были единичными, поэтому клинические проявления сильно варьируются. Начало может быть острым (в течение нескольких дней) или отсроченным (через несколько месяцев). Симптомы снижения остроты зрения и глазного дискомфорта обычно возникают в течение первых 12–48 часов после ИВИ. Клинические признаки включают затуманивание зрения, боль и покраснение глаза. Наблюдается умеренно выраженная воспалительная реакция, возможна экссудация во влагу передней камеры и/или на поверхности радужки, в некоторых случаях отмечается гипопион. Характерными симптомами являются тотальный отёк роговицы «от лимба до лимба» вследствие повреждения клеток эндотелия и неравномерное расширение зрачка из-за токсического повреждения радужки.

Для лабораторной диагностики рекомендуется забор водянистой влаги для микробиологических исследований.

Токсический синдром переднего сегмента глаза обычно не реагирует на антибиотики, и для выздоровления требуется применение сильнодействующих местных или системных стероидов. Если эффект от местного применения стероидов ограничен, можно использовать субконъюнктивальные инъекции дексаметазона. В случаях тяжёлого синдрома с плотным фибрином и гипопионом для купирования воспаления может потребоваться пероральный приём преднизолона в дозе до 40 мг в сутки. Для снятия боли можно добавить местный нестероидный противовоспалительный препарат.

Врачи должны знать, что типичные признаки токсического синдрома переднего отрезка глаза могут быть замаскированы сильными местными стероидами в раннем послеоперационном периоде, т.е. в некоторых случаях он может проявиться после прекращения применения местных стероидов.

## **Субконъюнктивальное кровоизлияние**

Субконъюнктивальное кровоизлияние является наиболее частым осложнением интравитреальной инъекции, частота которого составляет от 4,57% до 6,55% на 100 инъекций и от 11,08% до 17,51% на 100 больных.

## **Кровоизлияние в стекловидное тело**

Кровоизлияние в стекловидное тело встречается с частотой от 0,02% до 4,5% и часто рассасывается спонтанно. В случае кровоизлияния в стекловидное тело, закрывающего глазное дно, требуется тщательное наблюдение с помощью ультразвукового исследования глаза, чтобы исключить отслойку сетчатки.

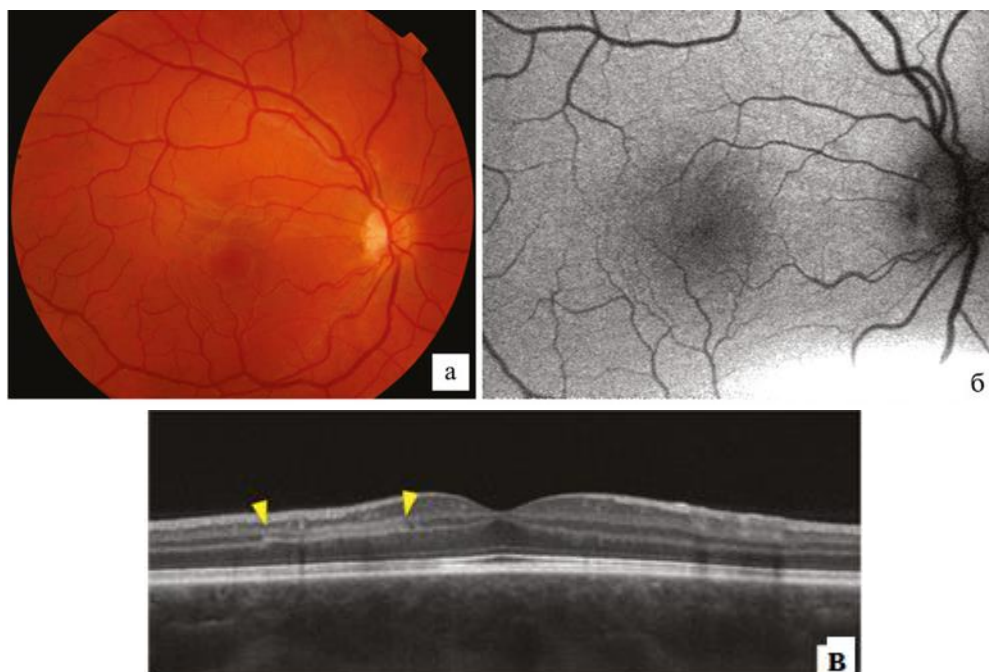
Рекомендуется начать лечение пациентов со свежим гемофтальмом с назначения ангиопротекторов и гемостатических средств с целью снижения риска повторных кровоизлияний. Рекомендуется назначение антиоксидантных средств для профилактики повреждения сетчатки перекисными радикалами и активными формами кислорода, также применение ферментных препаратов на 2–3 день после возникновения гемофтальма с целью ускорения лизиса излившейся в стекловидное тело крови. При отсутствии эффекта от проводимого консервативного лечения в течение двух недель необходимо решать вопрос хирургического лечения гемофтальма.

## **Задняя отслойка стекловидного тела**

Задняя отслойка стекловидного тела – это процесс, включающий ряд физиологических изменений в стекловидном теле, приводящих к отделению его задних кортикальных слоев от сетчатки и зрительного нерва. В случае распространения задней отслойки стекловидного тела до зубчатой линии, ее можно считать полной.

## **Острая макулярная нейроретинопатия**

Парацентральная острая макулопатия (острая макулярная нейроретинопатия, острая макулярная наружная ретинопатия) – редкое заболевание центральной сетчатки, связанное с острым эпизодом очагового изолированного поражения наружного или внутреннего ядерного слоя с исходом в атрофию, не имеющее до настоящего момента ясной причины и условий возникновения (рис. 11).

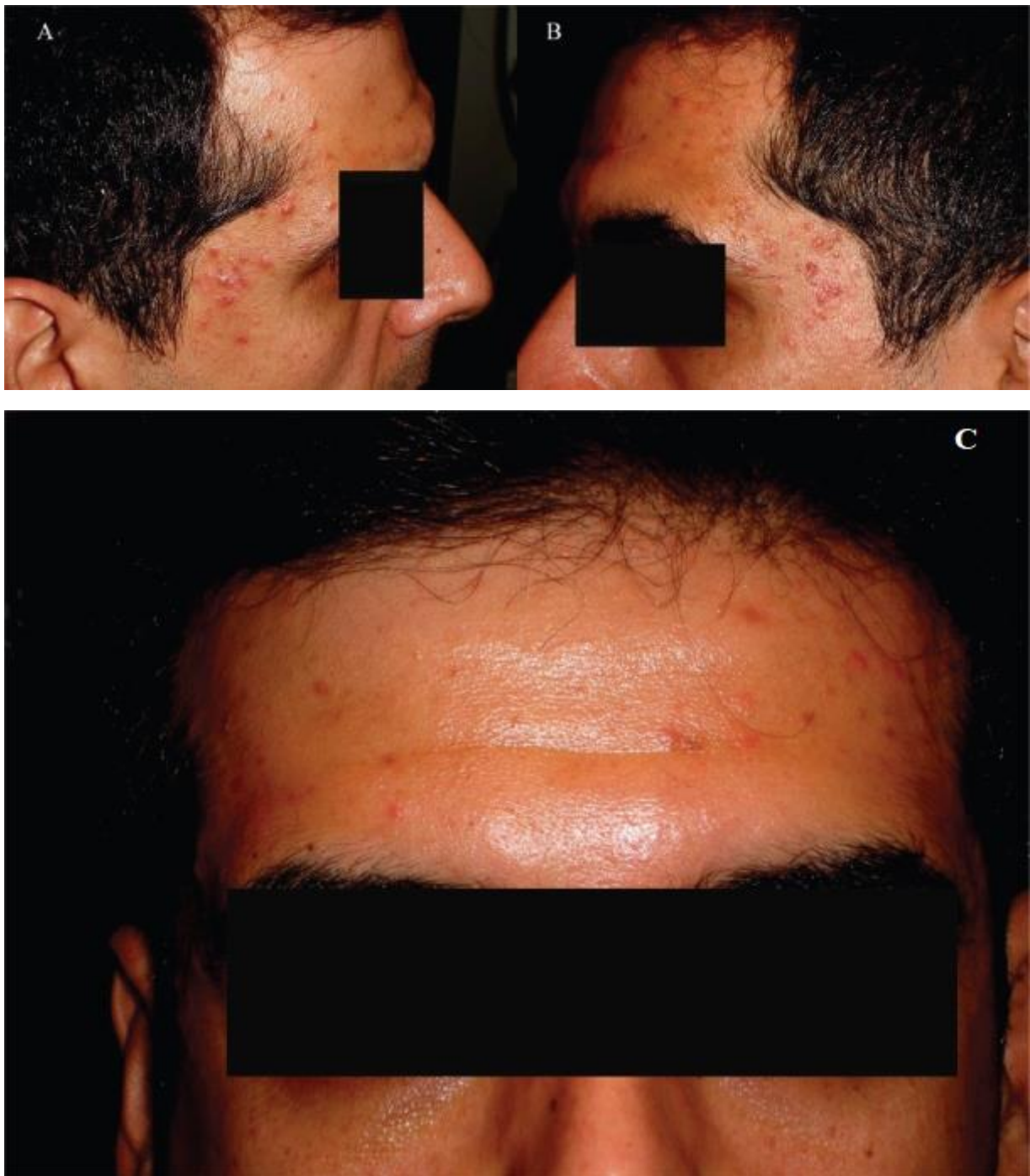


**Рис. 11 – Изображения глазного дна пациента в режиме мультимодальной визуализации. а – цветная фотография, б – снимок в режиме аутофлуоресценции, в – результат спектральной ОКТ (зона поражения отмечена стрелками)**

Острая макулярная нейроретинопатия проявляется формированием одиночных или множественных тёмно-красноватых, клиновидных или каплевидных очагов в макулярной зоне сетчатки на фоне жалоб на затуманивание зрения, искривление и искажение предметов, появление тёмных пятен перед взором. Чаще патология встречается у женщин молодого возраста, формируясь на фоне вирусных заболеваний дыхательных путей, после перенесённого стресса, приёма оральных контрацептивов, предшествующей травмы, системного шока. В подавляющем большинстве случаев острая макулярная нейроретинопатия обладает благоприятным прогнозом в отношении восстановления зрения, так как купируется самостоятельно, не требуя специальной терапии.

### **Системные осложнения**

Системные осложнения, включая повышение систолического артериального давления, покраснение кожи лица, зудящая диффузная сыпь и нарушения менструального цикла наблюдались у 1,13% пациентов, получивших интравитреальное лечение. Также может наблюдаться ангионевротический отек (рис. 12).



**Рис. 12 – Клинический случай. Пятнисто-папулезная сыпь на височных областях возле глаз (А, В) и на лбу (С). Через двенадцать дней после первой инъекции у пациента появилась сыпь на лбу и в обеих височных областях возле глаз. Сыпь исчезла через восемь дней после лечения топическими кортикостероидами. Кожная сыпь с тем же распределением появилась снова через 14 дней после второй и через 10 дней после третьей инъекции. Аналогично она исчезла через пять и семь дней после использования того же лечения**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время анти-VEGF терапия является основой лечения многих заболеваний сетчатки. Показания к её применению становятся все шире, и исследователи продолжают искать новые препараты с более длительным временем действия или новые формы доставки лекарств.

Несмотря на многообещающую эффективность в остановке заболевания и улучшении зрения у пациентов, интравитреальная инъекция анти-VEGF может быть связана с разрушительными осложнениями. Офтальмологи, которые используют анти-VEGF терапию для своих пациентов, должны учитывать потенциальные системные и глазные риски и преимущества интравитреальной анти-VEGF терапии и внимательно следить за пациентами на предмет побочных эффектов, которые могут возникнуть в непосредственный или последующий период после введения препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson W.J, Santos da Cruz N.F., Lima L.H. et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1):37. doi: 10.1186/s40942-021-00307-7
2. Фурсова А.Ж., Забанова В.Е., Гамза Ю.А. и др. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):114-122.
3. Лоскутов И.А., Коврижкина А.А., Андрюхина О.М. Современное представление о новой группе васкулитов сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(4):149-153. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-149-153
4. Фурсова А.Ж., Забанова В.Е., Гамза Ю.А. и др. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):114-122. doi: 10.17116/oftalma2021137021114
5. Ковалевская М.А., Перерва О.А., Ролдугин А.А. и др. Возможные проблемы анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(6):149-156. doi: 10.17116/oftalma2021137061149
6. Бобыкин Е.В. Капли силиконового масла в стекловидном теле на фоне интравитреальных инъекций лекарственных препаратов: обзор литературы с клиническими примерами. *Офтальмологические ведомости*. 2021;14(2):63-76.
7. Mukai R, Matsumoto H, Akiyama H. Risk factors for emerging intraocular inflammation after intravitreal brolocizumab injection for age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2021;16(12):e0259879. doi: 10.1371/journal.pone.0259879
8. Cox J.T., Elliott D., Sobrin L. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections. *J Clin Med*. 2021;10(5):981. doi: 10.3390/jcm10050981

9. Alkharki L., Yusef S.N., Al-Makhdar Y.M. et al. Primenenie opticheskoi kogerentnoi tomografii v otsenke zadnei kapsuly khrustalika na fone provedeniya antiangiogennoi terapii. *Vestn Oftalmol.* 2024;140(2. Vyp. 2):28-33. *Russian.* doi: 10.17116/oftalma202414002228
10. Meyer C.H., Rodrigues E.B., Michels S. et al. Incidence of damage to the crystalline lens during intravitreal injections. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(5):491-495. doi: 10.1089/jop.2010.0045
11. Ando T., Kubota M., Yasukawa T. et al. Macular hole with retinal pigment epithelium tear after anti-VEGF therapy in an eye with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024;36:102126. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102126
12. Mitchell P., Rodríguez F.J., Jousseaume A.M. et al. Management of retinal pigment epithelium tear during anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2021;41(4):671-678. doi: 10.1097/IAE.0000000000003083
13. Anderson W.J., da Cruz N.F.S., Lima L.H. et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous.* 2021;7(1):37. doi: 10.1186/s40942-021-00307-7
14. Meyer C.H., Michels S., Rodrigues E.B. et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(1):70-5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.02064.x
15. Popovic M.M., Balas M., Sadda S.R. et al. International classification system for ocular complications of anti-VEGF agents in clinical trials. *Ophthalmology.* 2024;131(12):1457-1467. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.06.011
16. Malvasi M., Calandri A., Pacella E., Vingolo E.M. Effects on corneal endothelium of intravitreal injection of anti-VEGF drugs. *Cutan Ocul Toxicol.* 2024;43(4):369-382. doi: 10.1080/15569527.2024.2422914
17. Ladas I.D., Moschos M.M., Papakostas T.D. et al. Skin rash associated with intravitreal bevacizumab in a patient with macular choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:129-31. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19668556
18. Schargus M., Frings A. Issues with intravitreal administration of anti-VEGF drugs. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:897-904. doi: 10.2147/OPTH.S207978
19. Khurana R.N., Chang L.K., Porco T.C. Incidence of presumed silicone oil droplets in the vitreous cavity after intravitreal bevacizumab injection with insulin syringes. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(7):800-803. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1815
20. Sassalos T.M., Paulus Y.M. Prefilled syringes for intravitreal drug delivery. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:701-706. doi: 10.2147/OPTH.S169044
21. Bromeo A.J., Veloso A., Lerit S.J., Gomez M.C. Tractional retinal detachment ('crunch' phenomenon) from intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection in central retinal vein occlusion. *BMJ Case Rep.* 2021;14(4):e240506. doi: 10.1136/bcr-2020-240506
22. Radwan L.M., Bou Ghanem G.O., Daye G.N., Ghazi N.G. Acute macular neuroretinopathy associated with intravitreal anti-VEGF injection: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;28:101687. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101687
23. Рожко Ю.И., Газизова И.Р., Скворцова А.Ю., Рожко А.А. Интравитреальная инъекция: техника, показания, осложнения. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2023. – 32 с.

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	3
Инфекционный эндофтальмит .....	9
Стерильное внутриглазное воспаление .....	15
Бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит .....	21
Повышение внутриглазного давления .....	24
Разрыв задней капсулы хрусталика .....	25
Повреждение хрусталика во время интравитреальных инъекций .....	25
Макулярный разрыв после анти-VEGF терапии .....	26
Регматогенная отслойка сетчатки .....	27
Тракционная отслойка сетчатки .....	27
Синдром сухого глаза .....	28
Синдром токсического поражения переднего сегмента глаза .....	29
Субконъюнктивальное кровоизлияние .....	30
Кровоизлияние в стекловидное тело .....	30
Задняя отслойка стекловидного тела .....	30
Острая макулярная нейроретинопатия .....	30
Системные осложнения .....	31
Заключение .....	33
Литература .....	33

Подписано в печать 30.09.2025 г. Формат 60x84 1/16.  
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.  
Ризография. Усл. печ. л. 2.10.  
Тираж 190 экз. Заказ №5.

Отпечатано в ГУ «Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека».  
Свидетельство № 1/410 от 14.08.2014 г.  
246042, Гомель, ул. Ильича, 290