

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ КАПЕЛЬ СИЛИКОНОВОГО МАСЛА В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ МНОГОКРАТНЫМИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫМИ ВВЕДЕНИЯМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бобыкин Е.В.,
Кулакова И.А.,
Морозова О.В.,
Крохалев В.Я.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (620014, г. Екатеринбург,
ул. Репина, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бобыкин Евгений Валерьевич,
e-mail: oculist.ev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. На фоне широкого применения в современной офтальмологической практике интравитреальных инъекций в настоящее время активно изучается осложняющее их внедрение в полость глаза капель силиконового масла, являющегося смазкой шприцев однократного применения, которыми выполняются манипуляции. Среди нежелательных эффектов их присутствия жалобы пациентов на зрительный дискомфорт, связанный с плавающими помутнениями, а также потенциальная связь с эпизодами внутриглазного воспаления и повышением офтальмотонуса.

Цель: оценить распространённость наличия капель силиконового масла в стекловидном теле у пациентов, получавших лечение многократными интравитреальными инъекциями.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Критерий включения: лечение с применением многочисленных (не менее 5) интравитреальных инъекций растворов лекарственных препаратов, выполненных по зарегистрированным показаниям. Исследуемую группу составили 86 глаз 85 пациентов (56 женщин, 29 мужчин; возраст – от 36 до 89 лет, средний – 71,7 года), получивших в среднем 13,2 инъекции растворов различных лекарств.

Результаты. Капли силиконового масла были обнаружены с помощью биомикроскопии в 57 глазах (66,28 %), с помощью ультразвука – в 76 (88,37 %). Совпадение результатов применения методов зафиксировано в 73,26 % наблюдений. У 7 (8,1 %) пациентов выявлены характерные жалобы. Четыре человека (4,7 %) имели эпизоды асептического витреита в анамнезе. Подтверждена гипотеза о том, что вероятность попадания капель силиконового масла в стекловидное тело возрастает с увеличением числа интравитреальных инъекций. Аналогичная зависимость установлена применительно к вероятности появления у пациентов характерных жалоб, обусловленных наличием капель, и эпизодов асептического витреита.

Заключение. Выпуск капель силиконового масла из шприцев при интравитреальных инъекциях является актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения. В Российской Федерации ситуация усугубляется отсутствием предзаполненных шприцев с препаратами, разрешёнными для введения в полость глаза, а также отсутствием моделей шприцев, разработанных для применения в офтальмологии.

Ключевые слова: интравитреальная инъекция, капли силиконового масла, шприц, биомикроскопия, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Кулакова И.А., Морозова О.В., Крохалев В.Я. Оценка распространённости капель силиконового масла в стекловидном теле у пациентов, получавших лечение многократными интравитреальными введениями лекарственных препаратов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 126-135. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.12

Статья получена: 05.08.2021

Статья принята: 06.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

EVALUATION OF THE PREVALENCE OF SILICONE OIL DROPLETS IN THE VITREOUS IN PATIENTS TREATED WITH MULTIPLE INTRAVITREAL DRUG INJECTIONS

**Bobykin E.V.,
Kulakova I.A.,
Morozova O.V.,
Krokhalev V.Ya.**

Ural State Medical University
(Repina str. 3, Yekaterinburg 620014,
Russian Federation)

Corresponding author:
Evgeny V. Bobykin,
e-mail: oculist.ev@gmail.com

ABSTRACT

Background. At present, intraocular drops of silicone oil, which is a lubricant for disposable syringes used for intravitreal injections, are being actively studied. Among the undesirable effects of their presence are patient's complaints of visual discomfort associated with floating opacities, as well as a potential connection with episodes of intraocular inflammation and increased intraocular pressure.

The aim: to assess the prevalence of silicone oil droplets in the vitreous in patients treated with multiple intravitreal injections.

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study was carried out. Inclusion criterion: treatment with multiple (at least 5) intravitreal injections of drug solutions performed according to registered indications. The study group consisted of 86 eyes of 85 patients (56 women, 29 men; age – from 36 to 89 y.o., average – 71.7 y.o.), who received an average of 13.2 injections of solutions of various drugs.

Results. Drops of silicone oil were detected by biomicroscopy in 57 eyes (66.28 %) and by ultrasonography in 76 (88.37 %). The coincidence of the results of applying the methods was recorded in 73.26 % of observations. Seven (8.1 %) patients had characteristic complaints. Four patients (4.7 %) had a history of aseptic vitreitis. The hypothesis was confirmed that the possibility of silicone oil droplets getting into the vitreous increases with the number of intravitreal injections. A similar relationship was established in relation to the possibility of the appearance of characteristic complaints in patients due to the presence of drops and episodes of aseptic vitreitis.

Conclusion. The release of drops of silicone oil from syringes during intravitreal injections is an urgent problem that requires further study. In the Russian Federation, the situation is aggravated by the lack of prefilled syringes with drugs approved for administration into the eye cavity, as well as the lack of syringe models designed for use in ophthalmology.

Key words: intravitreal injection, silicone oil droplets, syringe, biomicroscopy, ultrasonography

Received: 05.08.2021
Accepted: 06.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Bobykin E.V., Kulakova I.A., Morozova O.V., Krokhalev V.Ya. 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. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.12

Интравитреальные инъекции (ИВИ) или интравитреальное введение лекарственных препаратов (ИВВЛП) – широко распространенный в современной офтальмологии способ доставки лекарственных средств. Так, если за период с 1997 по 2001 г. в мире ежегодно проводилось менее 5000 ИВИ, то в 2007 г. – уже 800 000, а в 2017 г. – 22,3 млн, и эта тенденция сохраняется [1–3]. Одним из осложнений ИВВЛП, активно изучаемым в настоящее время, является внедрение в стекловидное тело каплей силиконового масла (КСМ), являющихся фрагментами смазки шприцев и игл, которыми выполняются инъекции [4–6]. Среди нежелательных эффектов присутствия КСМ жалобы пациентов на зрительный дискомфорт, связанный с плавающими помутнениями, а также потенциальная связь с эпизодами внутриглазного воспаления и повышением офтальмотонуса.

Данные о распространённости КСМ существенно различаются. Так, в исследованиях R.N. Khurana et al. частота их обнаружения после ИВИ бевацизумаба с помощью инсулиновых шприцев варьировала от 0,03 % (из 3230 инъекций) до 1,7 % (из 3402 инъекций) [7]. S.J. Bakri et al., проанализировав 1529 инъекций ингибиторов VEGF и триамцинолона ацетонида, обнаружили КСМ у 15 пациентов (0,1 %) [8]. С другой стороны, G.V. Melo et al. выявили очень большую долю пациентов с КСМ в стекловидном теле (68 % по данным биомикроскопии и 76 % по результатам ультразвукового исследования) после ИВИ в Бразилии, при этом вероятность обнаружения КСМ увеличивалась пропорционально количеству выполненных ИВВЛП [9]. По данным опроса Американской академии офтальмологии, проведённого в 2018 г. среди ретинальных специалистов из разных стран, на вопрос о том, видели ли они КСМ после ИВИ бевацизумаба в течение последнего года ($n = 1019$), утвердительно ответили 60,4 % докторов из США и 27 % международных участников. В большинстве случаев КСМ не вызывали жалоб у пациентов, однако 5,2 % американских коллег и 1,4 % офтальмологов из других стран вынуждены были выполнить витрэктомию из-за жалоб, вызванных КСМ, а 1,8 и 0,7 % опрошенных специалистов (из США и иностранцев соответственно) сообщили о судебных исках, поданных пациентами из-за данного осложнения [10]. Публикаций, посвящённых изучению актуальности данной проблемы в России, нам обнаружить не удалось.

ЦЕЛЬ

Оценить распространённость наличия КСМ в стекловидном теле у пациентов, получавших лечение многократными ИВВЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Критерий включения: лечение с применением многочисленных (не менее 5) ИВИ рас-

творов лекарственных препаратов, выполненных по зарегистрированным показаниям. Критерии исключения: грубые помутнения оптических сред, препятствующие визуализации стекловидного тела, авитрия, срок менее 7 дней после предшествовавшего ИВВЛП. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г., с поправками 2000 г.) Всемирной медицинской ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации (РФ)» (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 № 266), информированное согласие на лечебные и диагностические процедуры было получено от каждого пациента. Дизайн не предусматривал назначения и оценки исследователями какого-либо экспериментального вмешательства.

Исследуемую группу составили 86 глаз 85 пациентов (56 женщин, 29 мужчин; возраст от 36 до 89 лет, средний – 71,7 года, медиана – 73 года, 25 % и 75 % квартиль [$Q_{25}; Q_{75}$] – [64,75; 81,25] года). Демографические данные глаз, включённых в исследование, представлены в таблице 1. Количество предшествовавших ИВВЛП, варьировало в диапазоне от 5 до 39 (среднее – 13,2, медиана – 12 [8; 16]). Продолжительность лечения (от момента выполнения первого ИВВЛП) составила от 10 до 115 месяцев (в среднем – 55,2 мес., медиана – 50,5 [34,75; 73] мес.).

Проводили однократный осмотр пациентов в рамках мониторингового визита в клинику по поводу основного заболевания. Наличие каплевидных включений (КСМ) в стекловидном теле определяли двумя методами: с помощью биомикроскопии (с использованием прямого фокального освещения и осмотра в проходящем свете; при необходимости – с использованием линзы для визуализации задних отделов стекловидного тела), а также ультразвукового сканирования (двухмерное/В-метод на приборе Mindray DP-50 с линейным датчиком 1OL24EA в В-режиме; параметры ультразвука: частота 10 МГц (F 10.0M), глубина 3,7 см (D 3.7), без усиления сигнала (G0)). Также выясняли характерные жалобы, которые могли быть обусловлены плавающими помутнениями стекловидного тела, и эпизоды снижения зрения, возникавшие вскоре после ИВИ, в анамнезе с их последующим анализом.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы Statistica 13.3. Нами были использованы описательные статистики в виде медианы с 25 % и 75 % квартилями (нижний и верхний квартиль) – $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ и/или среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – стандартное отклонение). По результатам проверки с помощью критерия Шапиро – Уилка гипотеза о нормальности для всех рассмотренных переменных была отвергнута на уровне значимости 0,05. Поэтому для сравнения параметров использовали непараметрический тест Краскела – Уоллиса (сравнение трёх или более несвязанных выборок), а также метод сравнения двух качественных признаков в двух несвязанных выборках, выраженных в процентах (сравнение относительных частот в двух группах). Для оценки совпадения

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДУЕМОЙ
ГРУППЫ И ИХ СРАВНЕНИЕ С ЛИТЕРАТУРНЫМИ
ДАНЫМИ

TABLE 1
DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUP
AND THEIR COMPARISON WITH LITERATURE DATA

	Исследуемая группа (Бобыкин Е.В. и др., 2021)	Данные Melo G.B. et al., 2019 [9]	<i>p</i>
Пол			
Мужской	29 (34,12 %)	17 (45,95 %)	0,212
Женский	56 (65,88 %)	20 (54,05 %)	0,215
Основной диагноз			
Возрастная макулярная дегенерация	61 (70,93 %)	14 (37,84 %)	0,006
Диабетическая ретинопатия	5 (5,81 %)	18 (48,65 %)	< 0,001
Окклюзии вен сетчатки	10 (11,63 %)	3 (8,11 %)	0,562
Другой	10 (11,63 %)	2 (5,41 %)	0,288
Состояние хрусталика			
Факичный глаз	60 (69,77 %)	21 (56,76 %)	0,163
Артифакция	26 (30,23 %)	16 (43,24 %)	0,163
Возраст (среднее ± стандартное отклонение)	71,72 ± 11,09	71,78 ± 10,85	–
Количество инъекций (среднее ± стандартное отклонение)	13,19 ± 7,10	9,30 ± 6,15	–
Всего	85 пациентов (100 %) 86 глаз (100 %)	37 пациентов (100 %) 37 глаз (100 %)	–
КСМ, обнаруженные при биомикроскопии	57 (66,28 %)	25 (67,57 %)	0,888
КСМ, обнаруженные при ультразвуковом исследовании	76 (88,37 %)	28 (75,68 %)	0,074
Характерные жалобы	7 (8,14 %)	Нет данных	–
Эпизоды витреита в анамнезе	4 (4,65 %)	Нет данных	–

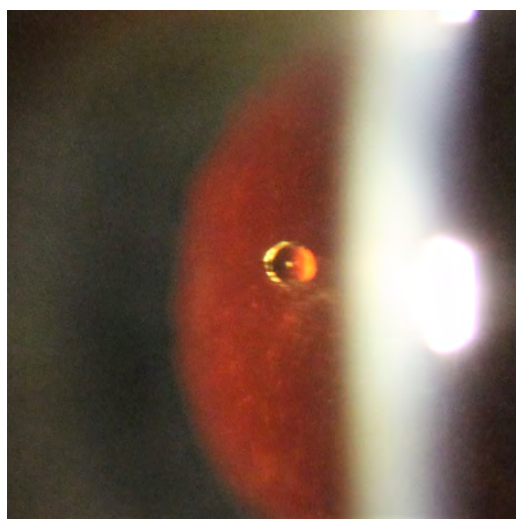
эффективности методик подсчитывали показатель кап-па Коэна с помощью вероятностного калькулятора (результаты проверялись расчётами по известным формулам). Статистические гипотезы проверялись при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

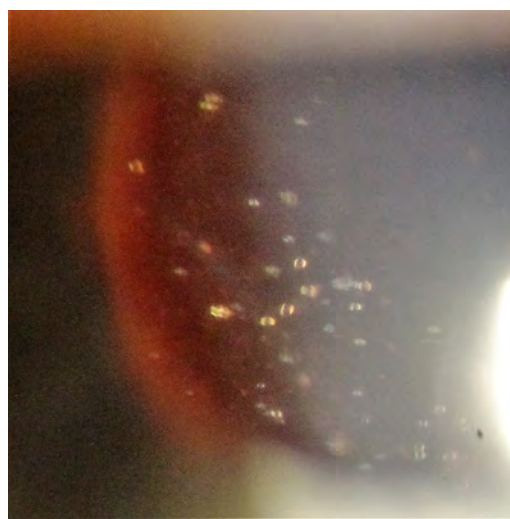
В ходе исследования КСМ были обнаружены у большинства пациентов: с помощью биомикроскопии – в 57 глазах (66,28 %), с помощью ультразвука – в 76 (88,37 %). Биомикроскопически КСМ визуализируются как единичные (рис. 1, а, в) или множественные (рис. 1, б, г) прозрачные шаровидные включения, в большинстве случаев подвижные, зачастую связанные с помутнениями стекловидного тела (более выраженными у пациентов, имевших в анамнезе клинические проявления витреита, рис. 1, в, г). Для осмотра задних отделов стекловидного тела использовали высокодиоптрийную линзу

для фундоскопии. При осмотре пациента просили совершать движения глазом в различных направлениях. Положительным считали любое количество и любой размер КСМ. В большинстве случаев их биомикроскопическая идентификация не вызывала сложностей из-за уникального внешнего вида (шаровидная форма, блеск, подвижность). При этом микроскопические капельки могут быть ошибочно приняты за частицы лекарств или включения (англ. *debris*) стекловидного тела [9]. В сомнительных случаях, когда не было видно чёткой капли, мы классифицировали глаз как отрицательный.

При ультразвуковом сканировании КСМ определяются как характерного вида подвижные гиперрефлективные круглые включения, которые могут быть единичными (рис. 2, а, б), но чаще являются множественными (рис. 2, в–е). У пациентов, перенёвших клинически выраженный асептический витреит, КСМ сочетаются с экзогенными участками стекловидного тела (УЗИ-картина на рис. 2д, соответствует фото на рис. 1в, а рис. 2е соответствует рис. 1г). Полученные нами результаты



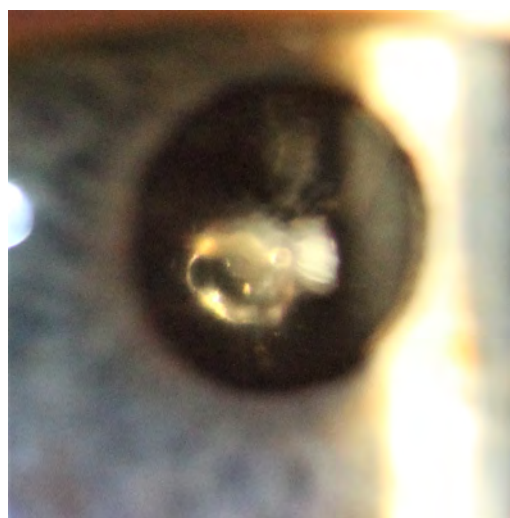
а



б



в



г

РИС. 1.

Капли силиконового масла в стекловидном теле, выявленные с помощью биомикроскопии

FIG. 1.

Drops of silicone oil in the vitreous, identified by biomicroscopy

подтверждают литературные данные, указывающие на то, что двухмерная эхография является наиболее чувствительным методом диагностики таких включений из-за явного преувеличения их эхогенности и размера, вызванного типичным «рэлеевским» (англ. *rayleigh* – рассеяние ультразвука на частицах, неоднородностях или других объектах, размеры которых меньше его длины волны) рассеянием ультразвуковых колебаний на границе «стекловидное тело – масло» [9, 11]. В то же время, в литературе есть данные о возможной ошибочной диагностике КСМ с помощью ультразвукового исследования, что требует осторожности при интерпретации результатов диагностики с помощью этого метода [9]. Для уменьшения вероятности ошибок пациенты с выраженными помутнениями стекловидного тела были исключены из исследования. Совпадение результатов применения методов, т. е. удельный вес случаев, когда данные эхографии и биомикроскопии подтверждали друг друга, зафиксировано в 73,26 % наблюдений.

Поскольку полученные нами цифры оказались близки к данным бразильского исследования G.B. Melo et al. [9], мы решили провести более детальное сравнение с результатами этой работы (см. табл. 1). Исследуемые группы отличались по числу наблюдений (86 и 37 глаз), нозологическому составу пациентов (в нашей работе преобладали пациенты с возрастной макулярной дегенерацией, а в бразильской – с диабетической ретинопатией), а также среднему количеству ИВИ, полученных испытуемыми (13,19 против 9,30). При этом возраст пациентов, пол и состояние хрусталика были сходными. Удельный вес КСМ, обнаруженных в обоих исследованиях с помощью биомикроскопии, был одинаковым (66,28 и 67,57 %; $p = 0,888$), а несколько больший удельный вес глаз с включениями, обнаруженными с помощью ультразвука, в нашей группе (88,37 против 75,68 %; $p = 0,074$) может быть связан с различием в числе предшествовавших ИВВЛП. Наблюдаемое совпадение результатов между эхографией и биомикроскопией и коэффициент

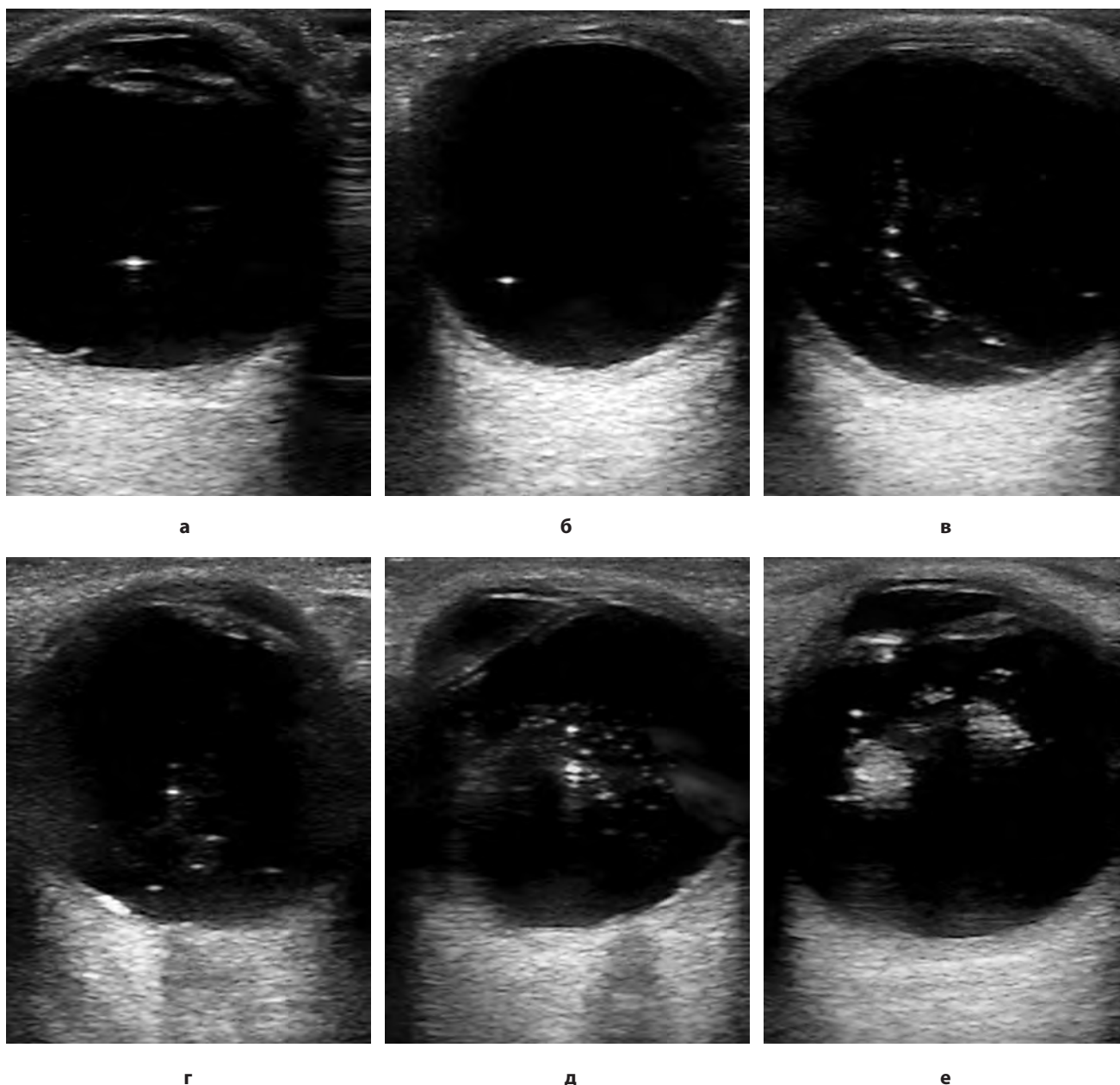


РИС. 2.
Капли силиконового масла в стекловидном теле, выявленные с помощью двухмерной эхографии

FIG. 2.
Drops of silicone oil in the vitreous detected by ultrasonography

каппа Коэна в нашей исследуемой группе были ниже, чем у бразильских авторов (73,26 против 85,07 % и 28,7 против 69,10 % соответственно), что, по нашему мнению, указывает на целесообразность совместного применения методов в сомнительных случаях. В целом результаты обеих работ следует признать схожими, что подтверждает актуальность рассматриваемой проблемы для российской офтальмологии.

Кроме того, в 7 (8,14 %) случаях мы расценили жалобы пациентов как обусловленные наличием КСМ в стекловидном теле. Ориентировались на приведённые в литературе описания. Так, в исследовании R.N. Khurana et al. 68 % (41 из 60) пациентов с КСМ имели жалобы на плавающие помутнения с пятнами света. При этом в 36 (88 %) случаях спустя 2–8 мес. наблюдения жалобы прекрати-

лись, несмотря на то что КСМ продолжали визуализироваться. Авторы объяснили это тем, что включения мигрировали за пределы зрительной оси или пациенты со временем приспособились к их присутствию [7]. В серии клинических случаев, представленной J.H. Yu et al., пациенты сравнивали подвижные помутнения, появившиеся вскоре после ИВИ, с «пылью», «точками», «мушками», «полупрозрачными поплавками» или «воздушными пузырями». В большинстве (5 из 7) из представленных случаев симптомы исчезли за время последующего мониторинга (6–9 мес. наблюдения), что, вероятно, было обусловлено более низкой плотностью КСМ по сравнению со стекловидным телом и постепенным подъёмом капель в область складчатой части цилиарного тела [12]. Тот факт, что авторы обеих публикаций считают, что со временем

КСМ становятся «менее симптоматичными», то есть вызывают меньший дискомфорт, может объяснить относительно небольшую распространённость жалоб на плавающие помутнения у наших пациентов, получивших значительное количество ИВИ за продолжительное время. Также мы отметили, что КСМ в силу своих физических свойств в большинстве случаев не причиняют пациентам такого серьёзного беспокойства, как пузырьки воздуха, иногда попадающие в стекловидное тело во время ИВИ и вызывающие жалобы на плавающие чёрные пятна в нижней части поля зрения в течение нескольких часов после процедуры.

У четырёх пациентов с КСМ в анамнезе имелись эпизоды воспаления, развивавшиеся через 1–4 дня после очередной ИВИ, клинически протекавшие как стерильный витреит и купированные местной консервативной терапией с восстановлением исходных зрительных функций, что соответствует литературным данным о течении асептического эндофтальмита после ИВВЛП [13, 14]. В трёх случаях пациенты в дальнейшем имели показания для возобновления лечения (антиангиогенной терапии) и повторные ИВИ протекали без осложнений, у одной пациентки в ходе мониторинга в течение 9 мес. после эпизода витреита показаний для возобновления лечения выявлено не было. Удельный вес воспалений в исследуемой группе составил 0,35 % (4 случая из 1134 ИВИ). Мы склонны ассоциировать эти инциденты с КСМ. В настоящее время установлено, что смазка шприцев может образовывать с фармацевтическими белками комплексы, вызывающие ранние и поздние стадии иммунных ответов. На этом основании нельзя исключить того, что воспалительные реакции на фоне антиангиогенной терапии могут быть вызваны такими взаимодействиями [6, 15].

Логичным представляется предположение, что вероятность обнаружения КСМ увеличивается у пациентов, получивших большее количество ИВИ. Для проверки данной гипотезы мы разделили исследуемую группу на три подгруппы, различающиеся числом полученных процедур: подгруппа 1 ($n = 31$) – от 5 до 9 ИВИ, подгруппа 2 ($n = 29$) – 10–14 ИВИ, подгруппа 3 ($n = 26$) – 15–39 ИВИ (табл. 2). Сравнение с использованием непараметрического теста Краскела – Уоллиса показало наличие различий между подгруппами по таким показателям, как возраст пациентов, стаж лечения и количество полученных ИВВЛП, доказывающее, что они не принадлежат единой популяции (генеральной совокупности). Проведённый расчёт вероятностей (сравнение пропорций) продемонстрировал наличие следующих парных различий:

- удельный вес глаз с КСМ, обнаруженными с помощью биомикроскопии, в подгруппе 3 был существенно выше, чем в подгруппе 1 (84,62 и 54,84 % соответственно; $p = 0,016$);
- по доле пациентов с КСМ, выявленными с помощью эхографии, подгруппа 1 (74,19 %) значительно уступала подгруппам 2 (96,55 %; $p = 0,015$) и 3 (96,15 %; $p = 0,023$);
- характерные жалобы в подгруппе 3 встречались статистически значимо чаще, чем в подгруппе 1 (19,23 и 0,0 % соответственно; $p = 0,011$);
- эпизоды витреита были зафиксированы только в подгруппе 3 (15,38 %), что указывает на её отличие от подгрупп 1 ($p = 0,024$) и 2 ($p = 0,028$) по этому показателю.

Таким образом, наша гипотеза о том, что вероятность попадания КСМ в стекловидное тело возрастает с увеличением числа ИВВЛП, что соответствует данным, представленным G.V. Melo

ТАБЛИЦА 2
ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ СЛУЧАЕВ ВЫЯВЛЕНИЯ КАПЕЛЬ СИЛИКОНОВОГО МАСЛА, ЖАЛОБ ПАЦИЕНТОВ И ЭПИЗОДОВ ВОСПАЛЕНИЯ ОТ ЧИСЛА ПОЛУЧЕННЫХ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ

TABLE 2
DEPENDENCE OF THE INCIDENCE OF SILICONE OIL DROPLETS, PATIENT COMPLAINTS AND EPISODES OF INFLAMMATION ON THE NUMBER OF INTRAVITREAL INJECTIONS

	Число интравитреальных инъекций			
	5–9 ($n = 31$)	10–14 ($n = 29$)	15–39 ($n = 26$)	5–39 ($n = 86$)
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Исследуемая группа
Число глаз с каплями силиконового масла, обнаруженными при биомикроскопии	17 ³ (54,84 %)	18 (62,07 %)	22 ¹ (84,62 %)	57 (66,28 %)
Число глаз с каплями силиконового масла, обнаруженными при ультразвуковом исследовании	23 ^{2,3} (74,19 %)	28 ¹ (96,55 %)	25 ¹ (96,15 %)	76 (88,37 %)
Специфические жалобы	0 ³	2 (6,90 %)	5 ¹ (19,23 %)	7 (8,14 %)
Эпизоды витреита в анамнезе	0 ³	0 ³	4 ^{1,2} (15,38 %)	4 (4,65 %)

Примечание. ¹ – $p < 0,05$ относительно подгруппы 1; ² – $p < 0,05$ относительно подгруппы 2; ³ – $p < 0,05$ относительно подгруппы 3.

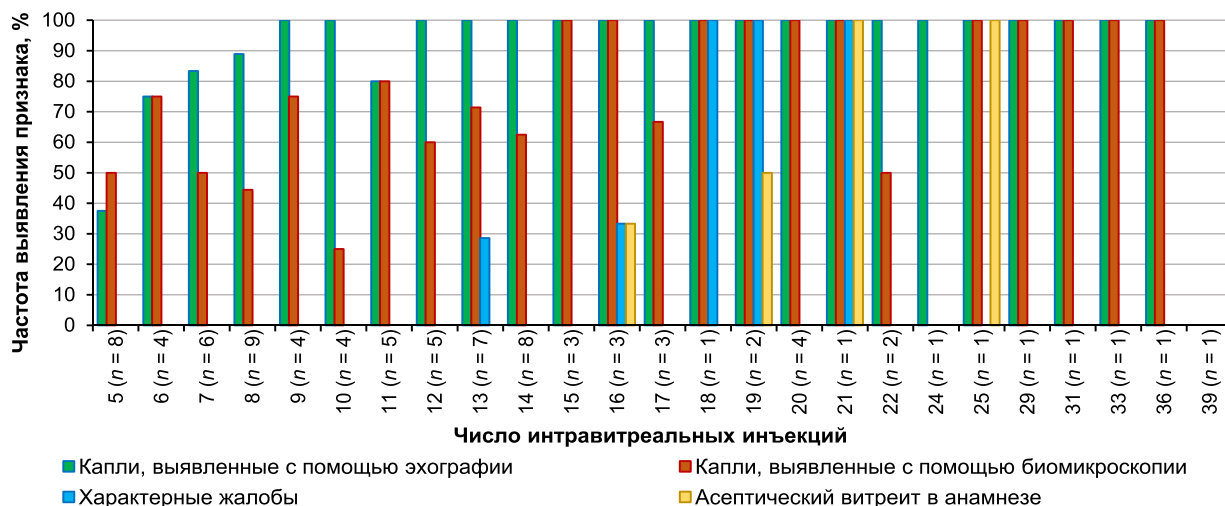


РИС. 3.

Зависимость частоты выявления признаков от числа интравитреальных инъекций, полученных пациентами

FIG. 3.

Dependence of the frequency of detection of signs on the number of intravitreal injections received by patients

et al. [9]. Кроме того, мы установили аналогичную зависимость применительно к вероятности появления у пациентов характерных жалоб, обусловленных наличием КСМ, и эпизодов асептического витреита.

Диаграмма, представленная на рис. 3, демонстрирует зависимость частоты выявления КСМ с помощью биомикроскопии и эхографии, а также жалоб, вызываемых ими и эпизодов витреита в анамнезе от количества ИВИ, полученных пациентами.

Таким образом, в ходе исследования подтверждены широкая распространённость и актуальность изучаемой проблемы. Однако, к сожалению, большинство из предложенных в настоящее время путей её решения имеют ограниченную эффективность и/или доступность. Известны практические рекомендации, предложенные G.V. Melo et al.:

- целесообразно выбирать шприцы без СМ (или с минимальным его количеством);
- следует избегать встряхивания шприцев;
- нужно учитывать, что большинство биопрепаратов (например, белки с антиангиогенными свойствами) восприимчивы к изменениям молекулярных свойств при некоторых условиях, таких как сотрясение и изменение температуры;
- известно, что неподходящие материалы и методы могут привести к осложнениям после ИВИ, например, к воспалению;
- разработаны и продолжают изучаться устройства (SP. eye™ device; Guarded Injection Device; Malosa™ Intravitreal Injection Guide; InVitra® Injection Assistant; Ophthorobotics™ Automated System; Port Delivery System™), которые могут способствовать повышению безопасности и уменьшению временных затрат при выполнении ИВИ [16].

M. Schargus et al. рекомендуют внимательно наблюдать за появлением КСМ в стекловидном теле после многократных ИВИ анти-VEGF препаратов и информировать

пациентов о том, что их накопление может вызвать ухудшение зрения. Также, по их мнению, выбору используемых шприцев следует придавать большее значение, нежели было принято ранее, а в будущем для оптимального лечения пациента предпочтительным представляется применение предварительно заполненных не содержащих силиконовой смазки пластиковых шприцев с точным дозированием объёма [5]. При этом в настоящее время проблема усугубляется тем, что в РФ крайне ограничен выбор шприцев без силиконовой смазки и отсутствуют предзаполненные шприцы с препаратами для ИВИ. Из доступных моделей наиболее безопасным является использование одноразовых шприцев с дизайном люэровского конуса [6, 17]. В дальнейшем мы планируем проведение детального анализа моделей шприцев, доступных в РФ, с разработкой практических рекомендаций, касающихся безопасности их применения для ИВВЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выпуск КСМ из шприцев при ИВИ является серьёзной проблемой, особенно актуальной для пациентов, получающих многократные процедуры, поскольку по мере увеличения их числа возрастает не только риск попадания капель, но и вероятность появления связанных с ними жалоб, а также, возможно, воспалительных осложнений. В РФ ситуация усугубляется отсутствием предзаполненных шприцев с анти-VEGF препаратами, а также моделей, разработанных для применения в офтальмологии. По нашему мнению, данная проблема требует дальнейшего изучения и решения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Use of retinal procedures in medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(10): 1335-1340. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.224

2. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Эггардт В.Ф., Малишевская Т.Н., Кубарева И.А., Акулевич Т.Г. и др. Интравитреальные инъекции в условиях реальной клинической практики: результаты опроса врачей-офтальмохирургов Уральского федерального округа. *Офтальмологические ведомости*. 2019; 12(1): 27-36. doi: 10.17816/OV12127-36

3. O'Rourke M. Sustained release ocular therapeutics. *ON-drugDelivery Magazine*. 2018; 82: 3-5.

4. Melo GB, Dias Jr CD, Carvalho MR, Cardoso AL, Morais FB, Migliorini Figueira AC, et al. Release of silicone oil droplets from syringes. *Int J Retin Vitro*. 2019; 5(1): 1-6. doi: 10.1186/s40942-018-0153-8

5. Schargus M, Frings A. Issues with intravitreal administration of anti-VEGF drugs. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 897-904. doi: 10.2147/OPHTH.S207978

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. doi: 10.17816/OV59959

7. Khurana RN, Chang LK, Porco TC. 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

8. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina*. 2008; 28(7): 996-1001. doi: 10.1097/IAE.0b013e31816c6868

9. Melo GB, Dias Jr CS, Morais FB, Cardoso AL, Figueiredo AGA, Filho AASL, et al. Prevalence of silicone oil droplets in eyes treated with intravitreal injection. *Int J Retina Vitreous*. 2019; 5: 34. doi: 10.1186/s40942-019-0184-9

10. Stone TW, ed. *ASRS 2018 Preferences and Trends Membership Survey*. Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2018. URL: https://www.asrs.org/content/documents/_2018-pat-survey-results-for-website.pdf [date of access: 13.05.2021].

11. Spaide RF, Chung JE, Fisher YL. Ultrasound detection of silicone oil after its removal in retinal reattachment surgery. *Retina*. 2005; 25(7): 943-945. doi: 10.1097/00006982-200510000-00022

12. Yu JH, Gallemore E, Kim JK, Patel R, Calderon J, Gallemore RP. Silicone oil droplets following intravitreal bevacizumab injections. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017; 10: 142-144. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.07.009

13. Астахов Ю.С., Белехова С.Г., Литвинова Е.А. Инфекционный и стерильный эндофтальмит после интравитреальных инъекций: дифференциальная диагностика, профилактика, лечение. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10(1): 62-69. doi: 10.17816/OV10162-69

14. Williams PD, Chong D, Fuller T, Callanan D. Noninfectious vitritis after intravitreal injection of anti-VEGF agents. Variations in rates and presentation by medication. *Retina*. 2016; 36(5): 909-913. doi: 10.1097/IAE.0000000000000801

15. Melo GB, Figueira ACM, Batista FAH, Filho AASL, Rodrigues EB, Belfort R Jr, et al. Inflammatory reaction after aflibercept

intravitreal injections associated with silicone oil droplets released from syringes: A case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019; 50(5): 288-294. doi: 10.3928/23258160-20190503-05

16. Melo GB, Cruz NFSD, Emerson GG, Rezende FA, Meyer CH, Uchiyama S, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog Retin Eye Res*. 2020; 80: 100862. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100862

17. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Зайцева О.В., Лисочкина А.Б. и др. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(6): 251-263. doi: 10.17116/oftalma2020136062251

REFERENCES

1. Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Use of retinal procedures in medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(10): 1335-1340. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.224

2. Korotkikh SA, Bobykin EV, Ekgardt VF, Malishevskaya TN, Kubareva IA, Akulevich TG, et al. Intravitreal injections in clinical practice: Results of a survey of eye surgeons in the Ural federal district. *Ophthalmology Journaly*. 2019; 12(1): 27-36. (In Russ). doi: 10.17816/OV12127-36

3. O'Rourke M. Sustained release ocular therapeutics. *ON-drugDelivery Magazine*. 2018; 82: 3-5.

4. Melo GB, Dias Jr CD, Carvalho MR, Cardoso AL, Morais FB, Migliorini Figueira AC, et al. Release of silicone oil droplets from syringes. *Int J Retin Vitro*. 2019; 5(1): 1-6. doi: 10.1186/s40942-018-0153-8

5. Schargus M, Frings A. Issues with intravitreal administration of anti-VEGF drugs. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 897-904. doi: 10.2147/OPHTH.S207978

6. Bobykin EV. Silicone oil drops in the vitreous after intravitreal drug injections: Review of literature with clinical examples. *Ophthalmology Journal*. 2021; 14(2): 63-76. (In Russ). doi: 10.17816/OV59959

7. Khurana RN, Chang LK, Porco TC. 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

8. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina*. 2008; 28(7): 996-1001. doi: 10.1097/IAE.0b013e31816c6868

9. Melo GB, Dias Jr CS, Morais FB, Cardoso AL, Figueiredo AGA, Filho AASL, et al. Prevalence of silicone oil droplets in eyes treated with intravitreal injection. *Int J Retina Vitreous*. 2019; 5: 34. doi: 10.1186/s40942-019-0184-9

10. Stone TW, ed. *ASRS 2018 Preferences and Trends Membership Survey*. Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2018. URL: https://www.asrs.org/content/documents/_2018-pat-survey-results-for-website.pdf [date of access: 13.05.2021].

11. Spaide RF, Chung JE, Fisher YL. Ultrasound detection of silicone oil after its removal in retinal reattachment surgery. *Retina*. 2005; 25(7): 943-945. doi: 10.1097/00006982-200510000-00022

12. Yu JH, Gallemore E, Kim JK, Patel R, Calderon J, Gallemore RP. Silicone oil droplets following intravitreal bevacizumab injections. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017; 10: 142-144. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.07.009

13. 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

14. Williams PD, Chong D, Fuller T, Callanan D. Noninfectious vitritis after intravitreal injection of anti-VEGF agents. Variations in rates and presentation by medication. *Retina.* 2016; 36(5): 909-913. doi: 10.1097/IAE.0000000000000801

15. Melo GB, Figueira ACM, Batista FAH, Filho AASL, Rodrigues EB, Belfort R Jr, et al. Inflammatory reaction after aflibercept intravitreal injections associated with silicone oil droplets released

from syringes: A case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019; 50(5): 288-294. doi: 10.3928/23258160-20190503-05

16. Melo GB, Cruz NFSD, Emerson GG, Rezende FA, Meyer CH, Uchiyama S, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 80: 100862. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100862

17. Neroev VV, Astakhov YuS, Korotkih SA, Bobykin EV, Zaytseva OV, Lisochkina AB, et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Council of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organisation «Association of Ophthalmologists». *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2020; 136(6): 251-263. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136062251

Сведения об авторах

Бобыкин Евгений Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: oculist.ev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5752-8883>

Кулакова Ирина Александровна – клинический ординатор кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kulakova_ia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6326-2604>

Морозова Ольга Викторовна – врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: s.rafiyas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6331-1987>

Крохалев Вадим Яковлевич – кандидат геолого-минералогических наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vkrohalev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-1957>

Information about the authors

Evgeny V. Bobykin – Cand. Sc. (Med.), Docent, Assistant Professor at the Department of Ophthalmology, Ural State Medical University, e-mail: oculist.ev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5752-8883>

Irina A. Kulakova – Clinical Resident at the Department of Ophthalmology, Ural State Medical University, e-mail: kulakova_ia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6326-2604>

Olga V. Morozova – Ophthalmologist, Applicant of the Department of Ophthalmology, Ural State Medical University, e-mail: s.rafiyas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6331-1987>

Vadim Ya. Krokhalev – Cand. Sc. (Geol.-Mineral.), Docent, Assistant Professor at the Department of Medical Physics, Informatics and Mathematics, Ural State Medical University, e-mail: vkrohalev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-1957>