



## Study of the stable form of coronavirus and its resistance to variability

Fozil RASULOV<sup>1</sup>, Makhbubakhon TOJALIEVNA<sup>2</sup>, Yerkinoy RUZIBAEVA<sup>3</sup>,  
Alisa BORETSKAYA<sup>4</sup>

Alfraganus University

---

### ARTICLE INFO

---

**Article history:**

Received April 2024

Received in revised form

10 May 2024

Accepted 25 May 2024

Available online

15 August 2024

---

**Keywords:**

age-related macular degeneration,  
neovascular form,  
ocular hemodynamics,  
brolucizumab.

---

### ABSTRACT

---

Age-related macular degeneration (AMD) is a prevalent cause of blindness and visual impairment in individuals over 50 years of age in economically developed countries [2, 10]. The prevalence of AMD is 14.4% among those aged 55 to 64, 19.4% in individuals aged 65 to 74, and 36.8% in those over 75 [1, 12]. The recent increase in life expectancy contributes to this condition's rising prevalence. AMD occurs in two forms: dry and wet. The wet or neovascular form is marked by choroidal neovascularization (CNV), which presents with various complications such as edema, detachment of the neuro- and pigment epithelium, hemorrhages, and exudates, ultimately leading to vision loss [5, 7].

2181-3663/© 2024 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol3-iss3-pp20-26>

This is an open-access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

## Yoshga bog'liq makula degeneratsiyasining neovaskulyar shakli bo'lgan bemorlarda intravitreal brolucizumab in'eksiyalarining ko'z gemodinamikasiga ta'sirini baholash

---

### ANNOTATSIYA

---

**Kalit so'zlar:**

nefrotik sindrom,  
glomerulonefrit,  
nefropatiya,  
steroid terapiya,  
immunosupressiv davolash.

Yoshga bog'liq makula degeneratsiyasi (YMD) iqtisodiy rivojlangan mamlakatlarda 50 yoshdan oshgan bemorlar orasida ko'rlik va ko'rish qobiliyatining pasayishiga olib keluvchi keng tarqalgan sabablardan biridir [2, 10]. YMDning tarqalishi 55–64 yosh oralig'ida 14,4%, 65–74 yosh oralig'ida 19,4%, va 75

<sup>1</sup> PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Fergana Medical Institute of Public Health

<sup>2</sup> Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Fergana Medical Institute of Public Health

<sup>3</sup> Assistant, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, and Nursing, Fergana Medical Institute of Public Health

<sup>4</sup> Assistant, Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Fergana Medical Institute of Public Health

yoshdan oshganlarda 36,8%ni tashkil etadi [1, 12]. Yaqinda kuzatilgan umr ko'rish davomiyligining ortishi ushbu ko'rsatkichning yanada oshishiga sabab bo'lmoqda. YMDning quruq va nam shakllari mavjud. Nam yoki neovaskulyar YMD xoroidal neovaskulyarizatsiyaning (XNV) rivojlanishi bilan tavsiflanadi, bu esa shish, neyro va pigment epiteliyasining ajralishi, qon ketishi, eksudatlar kabi ko'rinishlarda namoyon bo'lib, ko'rish qobiliyatining yo'qolishiga olib keladi [5, 7].

## Исследование стабильной формы коронавируса и ее устойчивости к изменчивости

### АННОТАЦИЯ

**Ключевые слова:**

возрастная макулярная дегенерация, неоваскулярная форма, глазная гемодинамика, бролуцизумаб.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из наиболее распространенных причин слепоты и ухудшения зрения у пациентов старше 50 лет в экономически развитых странах [2, 10]. Распространенность ВМД составляет 14,4 % среди людей в возрасте от 55 до 64 лет, 19,4 % — от 65 до 74 лет и 36,8 % у лиц старше 75 лет [1, 12]. Увеличение продолжительности жизни, наблюдаемое в последние годы, способствует росту этих показателей. Выделяют сухую и влажную формы ВМД. Влажная или неоваскулярная форма ВМД характеризуется развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), которая проявляется такими осложнениями, как отек, отслойка нейро- и пигментного эпителия, кровоизлияния и экссудаты, приводящие к потере зрения [5, 7].

Тридцати пяти пациентам с влажной формой ВМД проводились интравитреальные инъекции бролуцизумаба в дозировке 0,05 мл (120 мг/мл). У всех пациентов с использованием цветного допплеровского картирования (ЦДК) и импульсной допплерографии изучался кровоток в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), а также в медиальной и латеральной задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). Регистрация максимальной систолической скорости ( $V_{syst}$ ), конечной диастолической скорости ( $V_{diast}$ ) и индекса резистентности (RI) проводилась до лечения, через 1–7 дней, а также через 1 месяц после каждой инъекции на протяжении 3 месяцев. До начала лечения у пациентов с влажной формой ВМД было выявлено значительное снижение  $V_{syst}$  в ЦАС ( $p<0,05$ ) и увеличение RI в ЦАС и ЗКЦА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. За период наблюдения (до 3 месяцев) интравитреальные инъекции бролуцизумаба не оказали значимого влияния на скоростные параметры кровотока в сосудах глаза. Однако после второй инъекции отмечалась нормализация индекса периферического сопротивления в системе ЦАС и ПЦАС на ранних сроках.

### ВЫВОДЫ

Интравитреальные инъекции бролуцизумаба при неоваскулярной ВМД не оказывают отрицательного воздействия на гемодинамику глаза.

Развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) при ВМД представляет собой сложный процесс, сопровождающийся тканевой ишемией и воспалением, которые активируют выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Клинические исследования подтверждают, что VEGF играет ключевую роль в стимулировании роста патологических сосудов и увеличении их проницаемости. Известно, что одним из основных звеньев патогенеза ВМД являются первичные сосудистые изменения в хориоидее, приводящие к гипоксии и нарушению перфузии тканей пигментного эпителия сетчатки [1, 8]. В последние годы результаты исследований всё больше подтверждают патологические изменения кровообращения в хориоидальных и ретинальных сосудах при различных формах ВМД, выявленные с помощью цветного допплеровского картирования (ЦДК).

Появление ингибиторов VEGF стало революцией в лечении неоваскулярной ВМД, существенно улучшив качество жизни пациентов. На сегодняшний день эти препараты демонстрируют лучшие функциональные результаты по сравнению с другими методами лечения. Эффективность интравитреальных инъекций бролуцизумаба у пациентов с неоваскулярной ВМД была подтверждена контролируемыми рандомизированными исследованиями.

Несмотря на успехи антиангиогенной терапии, остаётся важной задачей комплексная оценка её результатов и прогнозирование эффективности. Особое внимание уделяется изучению влияния ингибиторов ангиогенеза на состояние гемодинамики глаза, помимо анализа динамики зрительных функций и клинических проявлений.

Изучить влияние интравитреальных инъекций бролуцизумаба на глазной кровоток у пациентов с неоваскулярной ВМД.

### **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

В исследовании приняли участие 35 пациентов (70 глаз) с влажной формой ВМД на одном глазу (35 глаз) и сухой формой ВМД на парном глазу (35 глаз) в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст  $62,5 \pm 8,3$  года).

Критерии исключения включали наличие хирургических вмешательств на глазах, сердечно-сосудистых заболеваний и других глазных патологий, влияющих на зрительные функции. Контрольная группа состояла из 15 добровольцев (30 глаз) той же возрастной категории без патологии сетчатки, зрительного нерва и сердечно-сосудистой системы.

Кроме стандартного офтальмологического обследования, всем пациентам проводили фундус-фотографию и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Для оценки состояния кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства использовали дуплексное сканирование (ДС) в режимах цветного допплеровского картирования (ЦДК) и импульсной допплерографии с помощью ультразвукового аппарата VOLUSON 730 Pro «Kretz» с линейным датчиком частотой 10–16 МГц. С помощью ЦДК визуализировали кровоток в глазной артерии (ОА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), а также медиальной и латеральной задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА).

Идентификация сосудистых ветвей в ретробульбарной области выполнялась с учетом их анатомического расположения и направления кровотока. Потоки крови, направленные к датчику, отображались красным цветом, а от датчика – синим. Направление кровотока также определялось по положению допплеровской волны

относительно изолинии: выше изолинии – к датчику, ниже – от датчика. С использованием спектрального допплеровского анализа регистрировались пульсирующий артериальный и более стабильный венозный кровотоки. Путем перемещения курсора контрольного объема выбиралась точка сосуда для анализа допплеровских данных.

Были зарегистрированы спектры допплеровского сдвига частоты (СДСЧ), а также определены основные показатели кровотока: максимальная систолическая скорость ( $V_{syst}$ ), конечная диастолическая скорость ( $V_{diast}$ ) и индекс резистентности (RI). Каждое измерение проводилось трижды в одном сосуде, выбиралось оптимальное значение. Все ультразвуковые исследования выполнялись одним специалистом в строго фиксированное время суток (с 10:00 до 15:00).

Исследования проводились до начала лечения, а затем повторно через 1–7 дней и через 1 месяц после каждой инъекции.

Лечение влажной формы ВМД включало проведение трех интравитреальных инъекций бролуцизумаба (Lucentis) в дозе 0,5 мг (0,05 мл) по стандартной методике. Период наблюдения составил 3 месяца.

Для статистического анализа данных использовались программы Excel-7.0 и Bio-Stat (Microsoft/Windows-XP). Линейные значения анализировались с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, нелинейные – с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона, а для малых выборок применялся точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

До лечения. Исследование глазного кровотока у пациентов с влажной формой ВМД показало значительное снижение  $V_{syst}$  в ЦАС ( $p<0,05$ ), а также увеличение RI в ЦАС и ЗКЦА по сравнению с контрольной группой. В глазах с сухой ВМД наблюдалось снижение  $V_{syst}$  в ГА, ЦАС и ЗКЦА, а также увеличение RI во всех исследованных сосудах, наиболее значительное в ГА ( $p<0,05$ ).

Во время лечения. Анализ гемодинамических параметров во время инъекций бролуцизумаба не выявил изменений  $V_{syst}$  в ГА, ЦАС и ЗКЦА, но была замечена тенденция к увеличению  $V_{syst}$  в ГА к концу третьего месяца наблюдения. RI в ГА временно увеличивался через 1–7 дней после первой инъекции, затем снижался к концу первого месяца. После второй инъекции RI снизился в среднем до  $0,69 \pm 0,02$  и оставался стабильным до конца наблюдения.

В ЦАС и ЗКЦА отмечалась нормализация RI через месяц после первой инъекции ( $0,70 \pm 0,01$  и  $0,65 \pm 0,02$ , соответственно) и значительное снижение через 1–7 дней после второй инъекции ( $0,63 \pm 0,02$  и  $0,59 \pm 0,02$ , соответственно). После третьей инъекции через 1–7 дней было зафиксировано незначительное снижение RI в ЦАС ( $p>0,05$ ) и более выраженное снижение в ЗКЦА ( $p<0,05$ ). К концу наблюдения RI увеличивался, но оставался ниже исходного уровня.

Сухая форма ВМД. В процессе лечения бролуцизумабом отклонений параметров кровотока в глазах с сухой ВМД не зафиксировано.

Клинические результаты. Положительный эффект от лечения влажной ВМД был достигнут в 91,4% случаев (32 глаза). В 24 глазах (75%) анти-VEGF терапия сопровождалась улучшением зрительных функций за счет уменьшения макулярного отека, кровоизлияний, отслойки пигментного и/или нейроэпителия.

В 25% случаев экссудативные проявления уменьшились, но острота зрения не повысилась; зрительные функции оставались стабильными.

У 3 пациентов (3 глаза, 8,6%) наблюдалось ухудшение зрительных функций из-за формирования грубого фиброглиального рубца в центральной зоне.

### **ВЫВОД**

При положительном эффекте лечения бролуцизумабом отмечается улучшение перфузии ретинального и хориоидального кровотока (увеличение Vsyst в ЦАС и ЗКЦА, нормализация RI в этих сосудах).

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

В последние годы многочисленные клинические рандомизированные контролируемые исследования подтвердили эффективность интравитреального введения бролуцизумаба для лечения неоваскулярной ВМД [7, 11]. Особое внимание в этих исследованиях уделялось оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, артериальная гипертензия), что продемонстрировало безопасность применения препарата.

Помимо системного действия анти-VEGF препаратов, изучалось их влияние на регионарный кровоток в глазных сосудах. В литературе описаны единичные случаи окклюзии центральной артерии сетчатки после введения бролуцизумаба, однако достоверная связь между этими случаями и применением препарата не была установлена.

Методы цветного допплеровского картирования и импульсной допплерографии позволяют получить важную информацию о линейной скорости кровотока (максимальной систолической и конечной диастолической) в любой точке сосуда и состоянии вазорезистентности. Именно этот подход был выбран нами для оценки влияния бролуцизумаба на гемодинамику глаза.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, наше исследование показало отсутствие значимого влияния интравитреальных инъекций бролуцизумаба на состояние глазной гемодинамики в течение трехмесячного периода наблюдения.

Нормализация индекса периферического сопротивления в системе ЦАС и ЗКЦА была зафиксирована уже на ранних сроках после второй инъекции бролуцизумаба. Отсутствие значимых изменений максимальной систолической скорости кровотока и снижение повышенных значений индекса периферического сопротивления в ЦАС и ЗКЦА свидетельствуют об отсутствии нарушений кровообращения в ретинальных и хориоидальных сосудах, а также о нормализации вазорезистентности на фоне антиангиогенной терапии..

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:**

1. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. et al. Brolucizumab: Эволюция в ходе доклинических и клинических исследований и последствия для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Ophthalmology. 2020;127:963-976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031.

2. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. et al. HAWK и HARRIER: фаза 3, многоцентровое, рандомизированное, двойное исследование бролуцизумаба для лечения

неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Офтальмология. 2020;127:72-84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.

3. Dugel P.U., Singh S.R., Koh A. et al. HAWK и HARRIER: 96-недельные результаты исследований фазы 3 бролуцизумаба для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Ophthalmology. 2021;128:89-99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.

4. Ehlken C, Ziemssen F, Eter N и др. Систематический обзор: несоблюдение и непостоянство в интравитреальном лечении. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020;258(10):2077-2090 DOI 10.1007/s00417-020-04798-2

5. Гржибовски А., Толд Р., Саку С. и др. Совет Euretina. Обновление 2018 г. по интравитреальным инъекциям: рекомендации экспертного консенсуса Euretina. Ophthalmologica. 2018;239(4):181–193. DOI 10.1159/000486145

6. Vo LV, Lapakko ZJ, Leder HA и др. Сертификация и полномочия специалистов по интравитреальным инъекциям в США. Ophthalmol Retina. 2020;5(5):487–489. DOI 10.1016/j.oret.2020.10.006

7. Emerson GG, Thompson JT, Vo LV, Mason RWH, Lee GD, Leder HA; Комитет по экономике здравоохранения, общество специалистов по сетчатке. Парадигмы лечения, направленные на офисные обследования, сокращают бремя поездок, снижают стоимость лечения и улучшают качество жизни с поправкой на годы у пациентов с экссудативной возрастной макулярной дегенерацией, проходящих терапию антисосудистым эндотелиальным фактором роста. J Vitreoretin Dis. 2020;4(6):472–478. DOI 10.1177/2474126420935819

8. Bavinger JC, Yu Y, VanderBeek BL. Сравнительный риск эндофталмита после интравитреальной инъекции бевацизумаба, афлиберцепта и ранибизумаба. Retina. 2019;39(10):2004–2011. doi:10.1097/IAE.0000000000002351 [ DOI ] [ Бесплатная статья PMC ]

9. Avery RL, Castellarin AA, Dhoot DS и др. Большие силиконовые капли после интравитреального введения бевацизумаба (Авастин). Retin Cases Brief Rep. 2019;13(2):130–134. DOI 10.1097/ICB.0000000000000570

10. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM и др. Частота эндофталмита среди пациентов, получающих интравитреальные инъекции анти-VEGF: Clin Ophthalmol. 2018;12:1625–1635 DOI:10.2147/OPTH.S169143

11. Khurana RN, Chang LK, Porco TC. Частота предполагаемых капель силиконового масла в полости стекловидного тела после интравитреальной инъекции бевацизумаба инсулиновыми шприцами. JAMA Ophthalmol. 2017;135(7):800–803 DOI 10.1001/jamaophthalmol.2017.

12. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW, Jr. Метаанализ инфекционного эндофталмита после интравитреальной инъекции агентов, препятствующих фактору роста эндотелия сосудов. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2014;45(2):143–149. DOI:10.3928/23258160-20140306-08

13. Hahn P, Chung MM, Flynn HW, Jr, et al. Постмаркетинговый анализ стерильного внутриглазного воспаления, связанного с афлиберцептом. JAMA Ophthalmol. 2015;133(4):421–426. DOI 10.1001/jamaophthalmol.2014.5650

14. Han J, Rinella NT, Chao DL. Анестезия для интравитреальной инъекции: систематический обзор. Clin Ophthalmol. 2020;14:543–550. DOI:10.2147/OPTH.S223530

15. Ramos MS, Xu LT, Singuri S и др. Осложнения, сообщаемые пациентами после интравитреальной инъекции, и их прогностические факторы. *Ophthalmol Retina.* 2021;5(7):625-632. DOI 10.1016/j.oret.2020.09.024

16. Parikh R, Avery RL, Saroj N, Thompson D, Freund KB. Частота возникновения новой хориоидальной неоваскуляризации в парных глазах у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, получавших интравитреальное введение афлиберцепта или ранибизумаба. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(8):914–920. DOI 10.1001/jamaophthalmol.2019.1947

17. Ho AC, Kleinman DM, Lum FC и др. Исходная острота зрения при диагностике влажной ВМД предсказывает долгосрочные результаты зрения: анализ реестра IRIS. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2020;51(11):633–639. DOI:10.3928/23258160-20201104-05