

В.Ф. Левшин³, О.Ф. Серова^{1,2}, Н.В. Шутикова^{1,2}, Л.В. Седая^{1,2}**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**¹ГБУЗ МО «Московский Областной Перинатальный Центр», Московская область²ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ, Москва

Контактное лицо: Шутикова Наталья Вячеславовна: omo_2012@mail.ru

Резюме

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью (РМЖАБ), чаще всего определяется как рак молочной железы (РМЖ), диагностированный во время беременности или ≤ 1 года после родов. В клинической практике РМЖАБ встречается относительно редко, однако в последние годы число таких случаев возросло из-за увеличения среднего возраста родов и увеличения общей заболеваемости РМЖ. Клинические наблюдения показывают определенное разнообразие клинико-патологических особенностей и прогноза при РМЖАБ. Дается описание собственных наблюдений трех случаев РМЖАБ, 2 случая выявленных во время беременности и один в период лактации. Проведен обзор исследований случаев РМЖАБ в разных популяциях. Большинство исследований РМЖАБ установили более худший прогноз этой формы РМЖ, связанный, прежде всего, с более поздней диагностикой, что в свою очередь связано с трудностью ранней диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации.

Исследование показывает, что РМЖАБ является клинически гетерогенной группой пациентов, в отношении которых при определении плана лечения и прогноза РМЖ должны учитываться как подтип РМЖ, так и на каком сроке беременности выявлена опухоль в молочной железе. Необходимы дальнейшие исследования РМЖАБ с целью определения биологических механизмов действия беременности в разные ее сроки на молочную железу на клеточном и молекулярном уровне. Важно разграничить, связанные с беременностью изменения, какие снижают и какие повышают риск РМЖ. Предложены меры ранней диагностики РМЖ, а также алгоритмы ведения и лечения пациенток с РМЖ

Ключевые слова: рак молочной железы ассоциированный с беременностью, клинико-патологические характеристики, прогноз, алгоритм ведения и лечения больных

Для цитирования: Левшин В.Ф., Серова О.Ф., Шутикова Н.В., Седая Л.В. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: обзор литературы и описание клинических случаев. // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 23–27. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-23-27

V.F. Levshin³, O.F. Serova^{1,2}, N.V. Shutikova^{1,2}, L.V. Sedaya^{1,2}**Breast Cancer Associated with Pregnancy**¹GBUZ MO "Moscow Regional Perinatal Center", Moscow region²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia³FSBI "National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin"
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact person: Shutikova Natalya Vyacheslavovna: omo_2012@mail.ru

Abstract

Pregnancy-associated breast cancer (PMGAB) is most commonly defined as breast cancer (BC) diagnosed during pregnancy or ≤ 1 year postpartum. In clinical practice, BCAA is relatively rare, but in recent years the number of such cases has increased due to an increase in the average age at birth and an increase in the overall incidence of breast cancer. Clinical observations show a certain variety of clinical and pathological features and prognosis in BCAA. A description is given of our own observations of three cases of BCAA, 2 cases detected during pregnancy and one during lactation. A review of studies of cases of BCAA in different populations was carried out. Most studies of RMJAB have established a worse prognosis for this form of breast cancer, primarily associated with later diagnosis, which in turn is associated with the difficulty of early diagnosis of breast cancer during pregnancy and lactation.

Studies show that PMFA is a clinically heterogeneous group of patients for whom both the subtype of breast cancer and at what gestational age a tumor in the mammary gland is detected should be taken into account when determining the treatment plan and prognosis of breast cancer. Further research is needed in RMJAB in order to determine the biological mechanisms of the action of pregnancy at different times on the mammary gland at the cellular and molecular level. It is important to distinguish between changes associated with pregnancy, which reduce and which increase the risk of breast cancer.

Keywords: pregnancy-associated breast cancer, clinical and pathological characteristics, prognosis, algorithm for managing and treating patients

For citation: Levshin VF, Serova OF, Shutikova NV, Sedaya LV. Breast Cancer Associated with Pregnancy. Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:23-27. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-23-27

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной формой рака среди женского населения в большинстве стран мира, включая Россию [1]. В общей онкологической заболеваемости женщин в России РМЖ составляет 21%. При этом заболеваемость РМЖ и в мире, и в России продолжает расти. В России за последние 10 лет стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ выросли на 22,7% [2]. Остановить рост заболеваемости и уменьшить ее могут только меры и методы профилактики РМЖ, основанные на научно доказанных причинах и факторах риска этой формы рака. РМЖ относится к гормонально зависимым формам рака. Поэтому на риск развития РМЖ существенное влияние могут оказывать различные характеристики репродуктивного анамнеза женщины, вызывающие временные или долговременные изменения в гормональном балансе и в концентрации отдельных гормонов в организме женщины. Во многих аналитических эпидемиологических исследованиях было установлено, что роды и кормление грудью существенно уменьшают риск развития РМЖ. Пожизненный риск развития РМЖ уменьшается при нормальной и достаточно продолжительной лактации в репродуктивном анамнезе женщины. В то же время, нарушения кормления грудью и сопровождающие их неупорядоченные процессы инволюции и воспаления в тканях молочной железы могут через клеточные и межклеточные изменения метаболизма способствовать канцерогенезу в молочной железе [6,7].

Результаты недавних аналитических эпидемиологических исследований, проведенных в США показали наличие наиболее сильной связи отсутствия кормления грудью у рожавших женщин с высоким риском развития наиболее агрессивного эстроген-рецептор негативного РМЖ [8].

Особое значение имеют исследования случаев РМЖ, ассоциированного с беременностью (РМЖАБ), то есть диагностируемые на фоне существующей беременности, лактации и/или в течение года после завершения лактации, то есть периодов наиболее значительного изменения гормонального баланса и метаболических процессов в организме женщины. Проведенные исследования РМЖАБ показали двойственное влияние беременности на риск развития РМЖ, в частности установлено кратковременное увеличение риска РМЖ после беременности, при этом, более агрессивного подтипа опухоли, и долгосрочное, в последующие годы после беременности, снижение риска РМЖ [9]. Многофакторный статистический анализ определенных данных по 2,3 миллиона датских женщин, показал, что значимое снижение риска РМЖ ограничивалось беременностями продолжительностью 34 недели или дольше. В подгруппах женщин с более короткой продолжительностью беременности снижение заболеваемости РМЖ отсутствовало [10]. Остается неясным, как эти противоположные эффекты беременности связаны с молекулярными подтипами РМЖ. Объективная оценка связи беременности с риском развития РМЖ

осложняются корреляциями между риском РМЖ и возрастом при беременности, количеством родов в анамнезе и интервалами между беременностями. При этом растущая заболеваемость инвазивным РМЖ у женщин в возрасте до 50 лет требует дальнейшего исследования случаев РМЖАБ для выработки мер профилактики, своевременной диагностики и эффективных методов ведения и лечения в отношении РМЖАБ [9].

Собственные наблюдения случаев РМЖАБ

Проведен анализ всех медицинских записей в отношении 3 пациенток с РМЖАБ, диагностированным во время беременности или в течение года после родов, наблюдавшихся в Московском областном перинатальном центре (МОПЦ) за период 2015-2022 гг., два случая выявления РМЖ в период беременности и один случай после родов в период лактации.

Пациентка М., 34 года. Поступила в МОПЦ в январе 2022 г с диагнозом: Беременность 25 недель, головное предлежание. Опухоль правой молочной железы. Лимфостаз правой верхней конечности. Анемия тяжелой степени.

Со слов пациентки самостоятельно обнаружила у себя образование в правой молочной железе в первой половине 2021 года. За медицинской помощью не обращалась, занималась самолечением.

При обследовании в МОПЦ выявлена опухоль правой молочной железы и подмышечная лимфоаденопатия. Цитология материала, полученного при пункции опухоли, показало наличие клеток подозрительных в отношении рака. ИГХ: РЭ сильная > 10%, РП отрицательная < 10%, ki67-22%. МРТ органов малого таза: МР картина может соответствовать метастазам в правой бедренной кости и гребне правой подвздошной кости и, вероятно, патологического перелома S1 позвонка и возможным компрессионным переломом L4 позвонка. МРТ исследовании головного мозга – признаки очаговых изменений неясного генеза. Рентген грудной клетки и УЗИ брюшной полости не выявили других метастазов.

Пациентка родоразрешена путем операции кесарево сечение в сроке 26 недель беременности. Родился живой недоношенный мальчик весом 880 г. После родоразрешения пациентка переведена в онкологический стационар. Состояние пациентки улучшилось, болевой синдром купирован.

Заключительный диагноз основной: T₄N₀M₁, IV стадия, метастазы в кости и головной мозг. Осложнения: хронический болевой синдром, лимфостаз правой верхней конечности, вторичная анемия, интоксикационный синдром.

Спустя 3 недели пациентка выписана под наблюдение врача онколога по месту жительства. Спустя два месяца после выписки из онкологического стационара пациентка пришла самостоятельно на выписку из стационара своего ребенка (в связи с недоношенностью ребенок проходил длительное лечение с 11 января по 31 марта).

Пациентка Х., 26 лет. Поступила в консультативно-диагностическое отделение МОПЦ в 2015 г с

целью постановки на диспансерный учет по ведению беременности. Беременность первая. На сроке гестации 12 недель при осмотре врачом акушером-гинекологом выявлено уплотнение в левой молочной железе. После обследования (ультразвуковое исследование, рентген и магнитно-резонансная терапия) выставлен диагноз: рак левой молочной железы, T₃N₀M₀, стадия 2A. Диагноз подтвержден гистологическим исследованием материала, полученного при пункционной биопсии опухоли в молочной железе.

Консилиумом врачей принято решение о протонировании беременности.

Ведение беременности осуществлялось совместно врачом акушером-гинекологом и онкологом. Во время беременности пациентка получила 2 курса неoadъювантной химиотерапии (НХ) доксорубицином и циклофосфамидом.

В 35 недель гестации было принято решение о родоразрешении пациентки путем операции кесарево сечение. Родился живой недоношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, весом 2490 г. После родоразрешения НХ у пациентки была возобновлена. Всего пациентка прошла 4 курса НХ с последующим 4 курсами доцетаксела (дозировается каждые 3 недели). После родоразрешения пациентке была проведена также правая мастэктомия и иссечение подмышечных лимфоузлов. Поскольку опухоль оказалась положительной на мутацию BRCA2, также была выполнена сальпингоофорэктомия, снижающая риск рака яичника. Адъювантная терапия включала лучевую терапию и тамоксифен.

На момент написания статьи, спустя 8 лет после проведения комбинированного лечения РМЖАБ, рецидивов заболевания не выявлено.

Ребенок развивается в соответствии с возрастом, имеет первую группу здоровья. Заканчивает первый класс.

Пациентка К. 37 лет. Обратилась к врачу акушеру-гинекологу, поскольку самостоятельно обнаружила у себя уплотнение в левой молочной железе во время грудного вскармливания, которое имело динамику к увеличению размеров (7 месяцев после вторых срочных самопроизвольных родов). Со слов пациентки, образование в молочной железе увеличилось в размерах в период лактации, что побудило пациентку обратиться к врачу. После обследования установлен диагноз: Рак левой молочной железы T₂N₀M₀. Стадия IIa.

После прекращения грудного вскармливания, было назначено два курса неадъювантной полихимиотерапии и таргетной терапии (Доцетаксел 75 мг/м² и Трастузумаб 8 мг/кг, Пертузумаб 840 мг).

После завершения второго курса неадъювантной полихимиотерапии пациентке выполнена простая мастэктомия левой молочной железы. После оперативного лечения пациентке проведено 6 курсов полихимиотерапии и два курса лучевой терапии.

На момент написания данной статьи, спустя три года после окончания лечения, пациентка вернулась к трудовой деятельности, работоспособность пациентки полностью восстановлена. Рецидива заболевания, а также отдаленных метастазов при прове-

дении контрольного обследования пациентке не выявлено. Ребенок развивается в соответствии с возрастом.

Обсуждение. Клинико-патологические особенности и прогноз при РМЖАБ

Повозрастные показатели заболеваемости и смертности от РМЖ показывают их закономерный рост с увеличением возраста. При этом максимальные показатели заболеваемости РМЖ характерны для постменопаузальных возрастных групп женщин, а в репродуктивном возрасте заболеваемость в несколько раз ниже [2]. В то же время, установлено, что определенные характеристики репродуктивного анамнеза, в частности, число родов, продолжительность кормления грудью, могут понижать или повышать риск возникновения РМЖ у женщин, как в репродуктивном, так и в постменопаузальном возрасте. При этом защитный эффект родов увеличивается у женщин, рожавших в более молодом возрасте (до 25 лет) и с увеличением количества родов в анамнезе. Предполагается, что защитный эффект родов в отношении РМЖ связан с уменьшением стволовых клеток в молочных железах рожавших женщин [3]. Ранняя первая доношенная беременность (до 25 лет) снижает пожизненный риск развития РМЖ, в то время как поздняя первая доношенная беременность (после 35 лет) может повышать риск РМЖ [4]. При этом спонтанное или индуцированное прерывание беременности по данным соответствующих исследований существенно не меняют риск развития РМЖ [5].

Особое внимание исследователей было уделено изучению связи между беременностью и развитием РМЖ. Было установлено, что заболеваемость РМЖ непосредственно среди беременных женщин составляет в разных группах населения от 14,5 до 39,9 случаев РМЖ на 100000 родов. При чем показатели заболеваемости увеличиваются с увеличением возраста беременных и рожавших женщин [11].

В клинической практике РМЖАБ встречается относительно редко, однако в последние годы число таких случаев возросло из-за увеличения среднего возраста родов и увеличения общей заболеваемости РМЖ [12].

В нескольких исследованиях было установлено, что РМЖАБ чаще диагностируется на более поздней стадии и треть всех случаев РМЖАБ являются тройным негативным подтипом РМЖ, который имеет худший прогноз и низкий показатель общей выживаемости [13,14].

В более детальном исследовании, проведенном на материале Шведского ракового регистра, была идентифицирована когорта женщин с диагнозом инвазивного РМЖ, выявленного у женщин в репродуктивном возрасте 15-44 лет: 1 661 нерожавших женщин с РМЖ, 778 женщин с РМЖАБ (97 во время беременности, 270 в течение первого и 411 в течение второго года после родов) и 3 598 в течение 2-10 лет после родов. По сравнению с нерожавшими женщинами с РМЖ, женщины с РМЖАБ, имели более позднюю стадию по системе

TNM и более высокие пропорции эстроген/прогестерон рецептор отрицательных случаев РМЖ, HER2 положительных и тройных отрицательных подтипов РМЖ. Наиболее эта закономерность была выражена для женщин, у которых РМЖ был диагностирован в период 0-12 месяцев после родов. По заключению авторов исследования, основанном на результатах многофакторного статистического анализа, более плохой прогноз, наблюдаемый у женщин с РМЖАБ, в значительной степени связан с неблагоприятными характеристиками опухоли и при постановке диагноза в течении года после родов. При этом прогноз РМЖАБ, выявленного в период беременности, не отличается от прогноза РМЖ, развившегося вне беременности и года после родов, в группах больных сопоставимых по возрасту и стадии заболевания [11]. По данным другого ретроспективного исследования клинико-патологических особенностей 142 случаев РМЖАБ доля эстроген-рецептор-отрицательного, прогестеро-рецептор-отрицательного и HER2-положительного составили в исследуемой когорте 45,7%, 45,7% и 30% соответственно. Пятилетняя общая выживаемость и выживаемость без рецидива РМЖ составили 76,8% и 63,5% соответственно [15].

Показательные результаты исследования методом случай-контроль, включавшее 41 случай РМЖАБ и 41 случай РМЖ, не связанного с беременностью, парный контроль обеспечивал сопоставимость по стадии опухоли, возрасту и году диагностики для каждого случая РМЖАБ и контрольного случая РМЖ. Сравнительный анализ показал, что гистологические характеристики опухолей были похожи в обеих группах, за исключением того, что эстроген/прогестерон рецептор отрицательные и тройные отрицательные опухоли были более частыми в группе РМЖАБ. Показатели общей выживаемости по обеим сравниваемым группам больных РМЖ существенно не различались [16]. Многофакторный анализ данных другого исследования методом случай-контроль с подбором к каждому случаю РМЖАБ максимально сопоставимых по основным характеристикам парных контрольных случаев РМЖ, не связанных с беременностью, также показал, что беременность сама по себе не ухудшает прогноз и не снижает выживаемость пациенток с РМЖ [17].

Одно из наиболее представительных исследований включало данные по 662 пациентам с РМЖАБ (средний возраст 34 года, медиана наблюдения 6,5 лет). Большинство пациентов с РМЖАБ имели относительно поздние стадии заболевания при постановке диагноза и более низкую 5-летнюю выживаемость по сравнению с 1392 пациенток с РМЖ неассоциированным с беременностью (75,4% против 83,2%, $p = 0,0001$). Пациенты с РМЖАБ, выявленном в первом триместра беременности, имели в среднем меньший размер и стадию опухоли и лучше показатели выживаемости по сравнению с пациентами, у которых опухоли были выявлены во втором и третьем триместре [18].

Меры профилактики РМЖАБ

Диспансерный контроль в женских консультациях и родильных домах, включающий выявление повышенного риска развития РМЖАБ. При сборе анамнеза и обследовании следует выяснять следующие характеристики: наличие в семейном анамнезе РМЖ; характер менструальной функции; акушерский анамнез; длительность и характер лактации; Наличие заболеваний матки и яичников; дисгормональные расстройства и эндокринные заболевания; прием гормональных препаратов.

В соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», регламентированным Приказом 1130, рекомендуется проведение акушером-гинекологом осмотра молочных желез, проведение УЗ-исследования и маммографии с целью выявления их патологии.

Для разработки эффективных мер профилактики РМЖАБ необходимы дальнейшие углубленные исследования причинно-следственных связей РМЖАБ с различными характеристиками развития беременности и лактации у женщин.

Диагностика РМЖАБ

Все диагностические мероприятия на фоне существующей беременности, лактации назначаются с учетом безопасности для плода.

На этапе постановки диагноза выполняется УЗ-исследование молочных желез. Маммография возможна с абдоминальной защитой плода.

МРТ – используется для диагностики метастазов и может быть использована после первого триместра беременности и во время грудного вскармливания.

Алгоритм ведения и лечение женщин с РМЖАБ

Совместное решение врачей, пациентки и ее семьи, в отношении сохранения или прерывания беременности.

При решении прервать беременность — лечение начинается немедленно в полном объеме после прерывания беременности.

При решении сохранения беременности — лечение, как правило, откладывается до родов с риском неблагоприятного прогноза.

В настоящее время могут применяться варианты комбинированного лечения РМЖ в несколько этапов, позволяющие проводить лечение беременных женщин с минимальным влиянием на плод:

1 этап — радикальная мастэктомия. Операция и анестезиологическое пособие во всех триместрах беременности безопасны для матери и для ребенка, не приводят к преждевременным родам, самопроизвольному аборту.

2 этап — химиотерапия и лучевая терапия, после родоразрешения.

План лечение РМЖАБ определяется на междисциплинарным консилиуме с учетом сроков беременности к моменту диагноза и стадии РМЖ. Пациенты должны участвовать в принятии терапевтических решений.

Заключение

Большинство исследований РМЖАБ установили более худший прогноз этой формы РМЖ, связанный, прежде всего, с более поздней диагностикой, что в свою очередь связано с трудностью ранней диагностики РМЖ из-за физиологических изменений молочной железы на фоне беременности и лактации и недостаточной осведомленности среди пациентов и осторожности врачей, что может приводить к более высоким показателям смертности.

Большинство соответствующих исследований показывают, что РМЖАБ является клинически гетерогенной группой пациентов, как по гистохимическим характеристикам опухоли, так и по прогнозу, и показателям эффективности лечения и выживаемости пациентов.

Клинически РМЖАБ характеризуется более худшим прогнозом, что связано с более поздней диагностикой большинства случаев РМЖАБ, что в свою очередь связано с трудностью ранней диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации.

Обзор исследований в отношении РМЖАБ и также несколько собственных клинических наблюдений позволяет в заключение сформировать некоторые рекомендации по профилактике диагностике и лечению пациентов с РМЖАБ.

Необходимы дальнейшие исследования РМЖАБ с целью определения биологических механизмов действия беременности в разные ее сроки на молочную железу на клеточном и молекулярном уровне. Важно разграничить, связанные с беременностью изменения, какие снижают и какие повышают риск РМЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Даниличев В.Ф. Обоснование и эффективность применения протеолитических ферментов при патологии глаз (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1983. С. 24.
2. Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985. V.26, No. 4. P. 494-500.
3. Brown C.A. Penicillin in Ophthalmology: The Bacteriological, Experimental, and Clinical Evidence of Its Value, Including a Personal Series of 125 Clinical Cases // *Br. J. Ophthalmol.* 1946. V.30, No. 3. P. 146-167.
4. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy // *Br. J. Ophthalmol.* 1948. V.32, No. 12. P. 857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
5. Воронин Г.В., Будзинская М.В., Страховская М.Г., Халатян А.С. Резистентность к антибиотикам у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций // *Вестник Офтальмологии.* 2019. № 3. С. 109-112.
6. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // *JAMA Ophthalmol.* 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
7. Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model // *Ophthalmology.* 2001. V.108, No. 3. P. 470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
8. Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotoprofylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2016. V.11, No. 6. P. e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
9. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. Comparison of 5% Povidone-Iodine Solution Against 1% Povidone-Iodine Solution in Preoperative Cataract Surgery Antisepsis: a Prospective Randomised Double Blind Study // *Br. J. Ophthalmol.* 2003. V.87, No. 2. P. 163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
10. Deramo V.A., Lai J.C., Fastenberg D.M., Udell I.J. Acute Endophthalmitis in Eyes Treated Prophylactically with Gatifloxacin and Moxifloxacin // *Am. J. Ophthalmol.* 2006. V.142, No. 5. P. 721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
11. Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates // *Arch. Ophthalmol.* 2006. V.124, No. 4. P. 479-483. DOI:10.1001/archophth.124.4.479.
12. Pożarowska D., Pożarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF Therapy // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016. V.41, No. 3. P. 311-316. DOI:10.5114/ceji.2016.63132.
13. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents // *Br. J. Ophthalmol.* 2011. V.95, No. 8. P. 1111-1114. DOI:10.1136/bjo.2010.180729.
14. Mansour A.M., Shahin M., Kofoed P.K., et al. Insight Into 144 Patients with Ocular Vascular Events During VEGF Antagonist Injections // *Clin. Ophthalmol.* 2012. No. 6. P. 343-363. DOI:10.2147/OPHT.S29075.
15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. The Link between Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections and Glaucoma // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014. V.25, No. 2. P. 127-133. DOI:10.1097/ICU.0000000000000036.
16. Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? // *Retina.* 2015. V.35, No. 5. P. 841-858. DOI:10.1097/IAE.0000000000000520.
17. Neely D.C., Bray K.J., Huisingh C.E., Clark M.E., McGwin G.Jr., Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care // *JAMA Ophthalmol.* 2017. V.135, No. 6. P. 570-575. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0830.
18. Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study // *Ophthalmology.* 2011. V.118, No. 8. P. 1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
19. Ciulla T.A., Huang F., Westby K., Williams D.F., Zaveri S., Patel S.C. Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States // *Ophthalmol Retina.* 2018. V.2, No. 7. P. 645-653. DOI:10.1016/j.oret.2018.01.006.
20. Aref A.A. Management of Immediate and Sustained Intraocular Pressure Rise Associated with Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection Therapy // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012. V.23, No. 2. P. 105-110. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
21. Kiddee W., Montriwet M. Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents // *PLoS One.* 2015. V.10, No. 9. P. e0137833. DOI:10.1371/journal.pone.0137833.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.02.2023. **Принята к публикации:** 22.03.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 28.02.2023. **Accepted for publication:** 22.03.2023