

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 26.09.2024
Принята к печати 25.10.2024



EDN: DDBXMI

Контактная информация:

Першин Борис Сергеевич,
врач-офтальмолог, старший научный
сотрудник отдела хирургии головы и шеи
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: bpershin1984@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 26.09.2024
Accepted 25.10.2024

Correspondence:

Boris S. Pershin,
an ophthalmologist, a senior researcher
of the Department of Head and Neck Surgery
at the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: bpershin1984@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-48-53

Оценка безопасности серийных интравитреальных введений противовирусных препаратов с забором внутриглазной жидкости при цитомегаловирусном ретините у детей-реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Б.С. Першин, А.Б. Смирнова, Е.В. Розанцева, О.Н. Мироненко, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Мониторинг вирусной нагрузки во внутриглазной жидкости и интравитреальное введение (ИВВ) противовирусных препаратов при цитомегаловирусном ретините у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) являются эффективным методом контроля заболевания наряду с системной противовирусной терапией, однако безопасность этого метода у детей не изучена. Анализ осложнений серийных заборов внутриглазной жидкости и ИВВ противовирусных препаратов (боль, кровоизлияния, эрозия роговицы) был выполнен после 585 ИВВ у 48 детей-реципиентов ГСК. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале, для выявления других осложнений проводилась офтальмоскопия до ИВВ и на следующий день после манипуляции (всего 1174 исследования). В результате исследования показано, что боль сразу после ИВВ является практически неизбежным последствием самой процедуры (43 (96%) из 45 пациентов; после 92% введений) и не зависит от вводимого препарата или его концентрации. Наиболее распространенным осложнением оказалось субконъюнктивальное кровоизлияние разной степени выраженности (16%), редкие осложнения представлены гипфемой (0,3%) и эрозией роговицы. Серийные ИВВ противовирусных препаратов с забором внутриглазной жидкости у детей-реципиентов аллогенных ГСК являются эффективным и безопасным методом лечения цитомегаловирусного ретинита, однако неизбежно вызывают постманипуляционную боль, требующую медикаментозного обезболивания.

Ключевые слова: цитомегаловирусный ретинит, трансплантация гемопоэтических клеток, интравитреальное введение, дети

Першин Б.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 48–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-48-53

The assesement of the safety of serial intravitreal injections of antiviral drugs with intraocular fluid sampling for cytomegalovirus retinitis in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

B.S. Pershin, A.B. Smirnova, E.V. Rozantseva, O.N. Mironenko, A.A. Maschan

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Monitoring of viral "load" in intraocular fluid and intravitreal injections (IVIs) of antiviral drugs along with systemic antiviral therapy is an effective measure of control of cytomegalovirus retinitis in hematopoietic stem cell (HSC) recipients, but the safety of this method in children has not been studied. Complications of serial intraocular fluid sampling and IVIs of antiviral drugs (pain, hemorrhage, corneal erosion) were evaluated after 585 IVIs in 48 pediatric HSC recipients. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Pain was assessed using the visual analog pain scale, and ophthalmoscopy was performed before the IVI and the day after it to detect other complications (1174 exams). Pain developing immediately after the IVI was shown to be an almost inevitable consequence of the procedure (43 (96%) of 45 patients; after 92% of injections) and was independent of the drug administered (ganciclovir vs foscarnet) or its concentration. The most common complication was subconjunctival hemorrhage of varying severity (16%), with rare complications represented by hyphema (0.3%) and corneal erosion. Serial IVIs of antiviral drugs with intraocular fluid sampling is an effective and safe method of treatment of cytomegalovirus retinitis in pediatric recipients of allogeneic HSC, but it inevitably causes post-manipulation pain requiring analgesia.

Key words: cytomegalovirus retinitis, hematopoietic cell transplantation, intravitreal injection, children

Pershin B.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 48–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-48-53

Цитомегаловирусный ретинит (ЦМВР) – это воспалительно-некротическое заболевание сетчатки, которое при естественной эволюции закономерно приводит к значительному снижению остроты зрения вплоть до необратимой слепоты [1–4]. Исход ЦМВР напрямую зависит от сроков начала его лечения [5, 6], при этом дополнение системной терапии (внутривенно и/или внутрь) введением вирусостатиков напрямую в стекловидное тело значительно превосходит по эффективности только системное применение этих препаратов [7]. Наиболее действенным методом лечения ЦМВР является интравитреальная терапия, наиболее часто осуществляемая путем серийных интравитреальных введений (ИБВ) вирусостатиков с контролем эффективности при помощи полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости [8, 9].

ИБВ лекарственных препаратов является самой распространенной хирургической манипуляцией в офтальмологии в течение последних 10 лет. Основными реципиентами ИБВ являются взрослые пациенты с неоваскуляризацией сетчатки разного генеза, получающие бевацизумаб, афлиберцепт или другие антиангиогенные препараты.

В работе Miller и соавт. исследованы осложнения 73 246 ИБВ, и было показано, что острые осложнения, требующие врачебного вмешательства, развились после 441 (0,6%) ИБВ, из них 12,55% составила задняя отслойка стекловидного тела, 9,5% – боль после манипуляции, 9,8% – эрозии роговицы, 7,5% – конъюнктивальные кровоизлияния, 6,6% – сухость и ощущение песка в глазу, 4,5% – эндофтальмит, 4,1% – гемофтальм, 2,5% – увеит, 1,6% – повышение внутриглазного давления, 0,9% – отслойка сетчатки, 0,45% – травматическая катаракта [10]. В исследовании Ramos и соавт., изучавших осложнения ИБВ у 5318 пациентов, перенесших суммарно 44 734 ИБВ, осложнения описаны после 1031 ИБВ у 685 пациентов. Среди них раздражение конъюнктивы – 312, конъюнктивальное кровоизлияние – 284, эрозия роговицы – 46, иридоциклит – 31 [11]. В исследовании Jamroz-Witkowska и соавт. опубликован анализ осложнений ИБВ в 943 глаза, самыми частыми побочными явлениями были субконъюнктивальные кровоизлияния (36%) и транзиторное повышение внутриглазного давления (23,4%). Также в этой работе описано ускорение развития катаракты: часто – у пациентов, получавших триамцинолон (23,4% случаев), и редко – у пациентов, получавших лечение ингибиторами неоангиогенеза (0,6%), также выявлялись передний увеит (1,7%), передне-задний увеит (0,8%) и эндофтальмит (0,4%) [12].

ИБВ противовирусных препаратов является значительно более редкой манипуляцией, чем аналогичное введение ингибиторов неоангиогенеза или

стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов. В 2010 г. описан случай кристаллизации ганцикловира в витреальной полости после его введения в концентрации 4 мг/0,04 мл (100 мг/мл!). Необходимо отметить, что эта концентрация превышает все описанные в литературе дозировки [12].

ИБВ противовирусных препаратов является очень эффективным способом лечения ЦМВР [13]. Значение местного лечения вирусного ретинонекроза возрастает с учетом миелосупрессивного действия ганцикловира при системном применении, являющегося крайне нежелательным побочным эффектом препарата у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), у которых костномозговой резерв в значительной мере редуцирован [14]. Принимая во внимание особенности детей-реципиентов ГСК, такие как нарушения трофики и заживления в результате системной терапии глюкокортикоидами, болезнь «трансплантат против хозяина», часто – тромбоцитопения и др., а также тот факт, что ИБВ выполняются им с существенно более короткими интервалами, чем взрослым пациентам с неоангиогенезом сетчатки, можно предположить, что частота осложнений данной манипуляции также будет отличаться от общей офтальмологической практики. Исходя из вышеизложенного, **целью данного исследования** стало определение безопасности серийных ИБВ противовирусных препаратов с забором внутриглазной жидкости у детей-реципиентов ГСК, страдающих ЦМВР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безопасность ИБВ противовирусных препаратов изучалась на пациентах НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, которые проходили лечение в пост-трансплантационном периоде по поводу ЦМВР при помощи данного метода с мониторингом динамики результатов количественной полимеразной цепной реакции на ДНК цитомегаловируса во внутриглазной жидкости. В работе были оценены все описанные в литературе осложнения кроме повышения внутриглазного давления, измерение которого у детей затруднено. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Анализировались частота и выраженность следующих высоковероятных осложнений: боль, субконъюнктивальные кровоизлияния (геморрагии, занимающие не более одного квадранта конъюнктивы), субконъюнктивальные кровотечения (геморрагии, занимающие более одного квадранта конъюнктивы), иридоциклит, эндофтальмит, эрозия роговицы, катаракта, гемофтальм, гифема, отслойка сетчатки, кристаллизация ганцикловира. ИБВ проводились под общим обезболиванием севофлураном в

условиях операционной. Кроме ИВВ в рамках одной процедуры выполнялись офтальмоскопия, флуоресцентная ангиография сетчатки и забор внутриглазной жидкости для проведения количественной полимерной цепной реакции на ДНК цитомегаловируса.

ИВВ препарата проводилось в условиях операционной, при помощи игл калибром 32 Ga, отступив от лимба роговицы 3,5 мм, меняя угол направления иглы внутри склеры для того, чтобы прокол самостоятельно герметизировался после извлечения иглы. Объем вводимого препарата во всех случаях составлял 0,1 мл. Забор внутриглазной жидкости проводился из передней камеры глаза при помощи иглы калибром 32 Ga через периферическую часть роговицы. Длина введения иглы составляла 1,5 мм, благодаря чему парацентез герметизировался самостоятельно.

Все осложнения кроме боли оценивались по результатам офтальмологического обследования, которое включало в себя биомикроскопию переднего отрезка и офтальмоскопию заднего отрезка глазного яблока. Для оценки различий встречаемости разных осложнений в зависимости от вида и объема терапии использовался тест хи-квадрат.

Оценка боли

В анализ боли включены 48 пациентов, которым выполнено 585 ИВВ. Во всех случаях проводили забор внутриглазной жидкости из передней камеры и при наличии активной формы ЦМВР проводили ИВВ противовирусного препарата согласно новой классификации этого заболевания [13]. Оценка боли происходила ретроспективно по бинарному принципу (была или нет) на основании ретроспективно собранных данных из электронной истории болезни по назначению анальгетиков после манипуляции.

Оценка других осложнений

В данной части исследования все осложнения рассматривались отдельно по каждому глазу на основании результата осмотра до и после манипуляции. Таким образом, в анализ вошли данные, полученные в результате 1174 исследований. На основании данных офтальмоскопии переднего и заднего отрезков глаза фиксировались следующие осложнения предыдущего визита: 1) кровоизлияние, 2) кровотечение, 3) эндофтальмит, 4) иридоциклит, 5) гемофтальм, 6) гифема, 7) отслойка сетчатки, 8) катаракта, 9) кристаллизация ганцикловира, 10) эрозия роговицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка боли после интравитреального введения с забором внутриглазной жидкости

Из 585 визитов в 268 (46%) случаях пациенты получали ИВВ противовирусного препарата в оба

глаза, в 160 (27%) – в один глаз, 157 (27%) визитов были без ИВВ – только забор жидкости из передней камеры. Из 585 визитов в 414 (71%) случаях потребовался прием обезболивающих препаратов. Из 48 пациентов медикаментозное системное обезболивание потребовалось хотя бы однократно 43 пациентам. У 5 пациентов, которые не жаловались на боль, после забора внутриглазной жидкости 3 не получали ИВВ.

На *рисунке 1* представлено распределение болевых ощущений в зависимости от того, проводилось ли ИВВ в один глаз, в оба или вообще не проводилось.

На *рисунке 2* приведено распределение болевых ощущений: проводилось ли ИВВ ганцикловира в концентрации 1–2 мг/0,1 мл, 4–8 мг/0,1 мл, фоскарнета в стандартной концентрации или ИВВ вообще не проводилось.

На *рисунке 3* отражено распределение болевых ощущений в зависимости от кумулятивной частоты ИВВ в рамках одного эпизода.

Оценка других осложнений после интравитреальных введений с забором внутриглазной жидкости

Описательная статистика не связанных с болью осложнений представлена в *таблице*.

Среди всех изученных осложнений кроме боли наиболее частыми оказались геморрагические проявления, которые в настоящей работе разделены на субконъюнктивальные кровоизлияния и кровотечения в зависимости от степени выраженности.

На *рисунке 4* продемонстрирована встречаемость геморрагических осложнений в зависимости от того, проводилось ИВВ противовирусных препаратов или нет, на *рисунке 5* – в зависимости от вида препаратов и их концентрации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе безопасности ИВВ противовирусных препаратов у детей-реципиентов ГСК, у которых в посттрансплантационном периоде развился ЦМВР, показано, что наиболее распространенными осложнениями были боль и субконъюнктивальное кровоизлияние.

Обращает на себя внимание распространенность болевых осложнений при том, что во взрослой офтальмологической практике болезненность после ИВВ не является настолько выраженной. При анализе полученных в настоящем исследовании результатов обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости болевых ощущений в зависимости от того, проводили ИВВ в один или в два глаза, а также в зависимости от

Рисунок 1
Болевые ощущения в зависимости от одностороннего или двухстороннего ИВВ

Figure 1
Pain sensations depending on the type of intravitreal injection (IVI) (unilateral/bilateral)

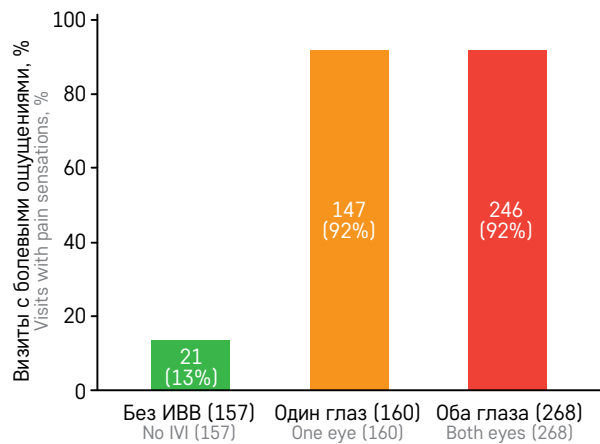


Рисунок 2
Болевые ощущения в зависимости от препарата для ИВВ и его концентрации

Figure 2
Pain sensations depending on the IVI drug and its concentration

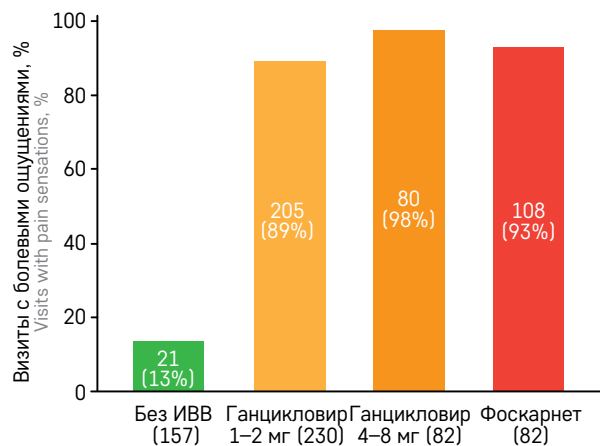
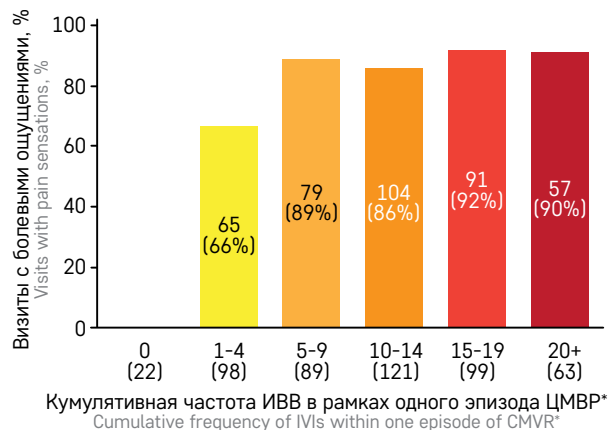


Рисунок 3
Болевые ощущения в зависимости от кумулятивной частоты ИВВ в рамках одного эпизода ЦМВР

Figure 3
Pain sensations depending on the cumulative frequency of IVIs within one episode of cytomegalovirus retinitis (CMVR)



* – сумма кумулятивных частот к данному визиту по обоим глазам
* – the sum of cumulative frequencies by the time of the visit (for both eyes)

Таблица
Описательная статистика неболевых осложнений

Table
Descriptive statistics for non-pain complications

Осложнение Complication	Без ИВВ (n = 478), n (%) No IVI (n = 478), n (%)	ИВВ (n = 696), n (%) IVI was performed (n = 696), n (%)	Все (n = 1174), n (%) All (n = 1174), n (%)
Субконъюнктивальное кровоотечение Subconjunctival bleeding	2 (0,4)	18 (2,6)	20 (1,7)
Субконъюнктивальное кровоизлияние Subconjunctival hemorrhage	21 (4,4)	114 (16)	135 (11)
Эндофтальмит Endophthalmitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Иридоциклит Iridocyclitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Гемофтальм Hemophthalmos	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Гифема Hyphema	0 (0)	2 (0,3)	2 (0,2)
Отслойка сетчатки Retinal detachment	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Катаракта Cataract	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Кристаллизация ганцикловира Crystallization of ganciclovir	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Эрозия роговицы Corneal erosion	7 (1,5)	9 (1,3)	16 (1,4)

вводимого препарата и дозы ганцикловира. При этом очевидна значительная разница в частоте развития болевых ощущений в зависимости от того, проводилось ли ИВВ. Боль в послеоперационном периоде после ИВВ с забором водянистой влаги составила 92% и 13% при отдельном заборе водянистой влаги. При определении уровня значимости при помощи теста хи-квадрат полученные результаты представляются статистически достоверными ($p < 0,001$). Необходимо отдельно подчеркнуть, что сбор данных выполнялся ретроспективно по сведениям о проведении медикаментозного обезболивания в историях болезни, но при этом наличие такой выраженной и статистически значимой разницы, определенной по анализу 585 визитов, дает уверенность в том, что болевые ощущения связаны именно с самим фактом ИВВ, а не с забором жидкости из передней камеры или иными манипуляциями.

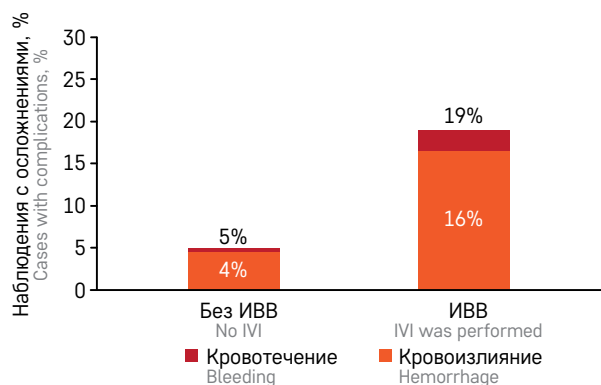
Обращает на себя внимание определенная тенденция к увеличению частоты болевых ощущений с увеличением количества ИВВ, перенесенных в процессе лечения одного эпизода ЦМВР. В настоящем исследовании недостаточно данных для того, чтобы достоверно определить причину данного явления, потому что параллельно с лечением вирусного ретинекроза все пациенты, включенные в исследование, находились на посттрансплантационной терапии, включающей в себя множество препаратов, потенциально способных повлиять на индивидуальное восприятие интенсивности боли.

Рисунок 4

Геморрагические осложнения в зависимости от того, проводилось ли ИВВ

Figure 4

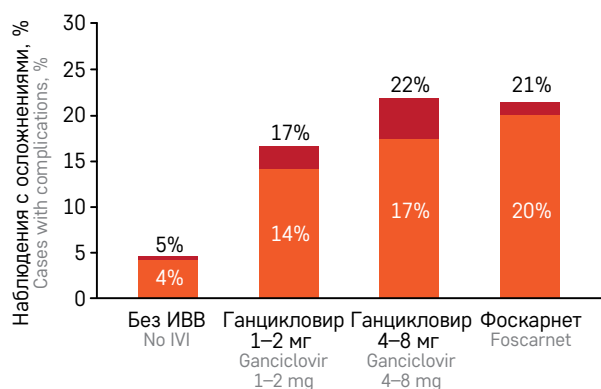
Hemorrhagic complications depending on whether an IVI was performed

**Рисунок 5**

Геморрагические осложнения в зависимости от концентрации и вида противовирусных препаратов, вводимых интравитреально

Figure 5

Hemorrhagic complications depending on the concentration and type of antiviral drugs administered intravitreally



Основываясь на представленных результатах, можно утверждать, что ИВВ ганцикловира и/или фоскарнета у детей в периоде после трансплантации ГСК является болезненной манипуляцией.

При анализе геморрагических осложнений, так же как и для боли, обращает на себя внимание выраженная зависимость частоты их развития от факта проведения ИВВ. Эта закономерность, очевидно, объясняется тем, что сам процесс введения лекарственных препаратов в стекловидное тело подразумевает проведение иглы через конъюнктиву, склеру и цилиарное тело. Все эти ткани содержат сосуды и, соответственно, кровотечение при этой манипуляции более вероятно, чем только при заборе внутриглазной жидкости через роговицу, которая сосудов не содержит. Принимая во внимание приведенные выше данные о том, что геморрагические осложнения наблюдались в 18,6% выполненных ИВВ и в 4,8% проведенных заборов водянистой влаги без ИВВ

с учетом результатов теста хи-квадрат ($p < 0,001$), можно сделать утверждение о взаимосвязи субконъюнктивальных геморрагий с ИВВ противовирусных препаратов.

При оценке различий в зависимости от вида противовирусного препарата и концентрации ганцикловира p -value теста хи-квадрат получается $< 0,001$, при этом между группами наблюдений с разной дозой ганцикловира нет статистически значимых различий по частоте и кровоизлияний, и кровотечений.

Помимо болевых и геморрагических осложнений в результате анализа 1174 визитов были определены гифема (2 пациента, 0,2% наблюдений) и эрозия роговицы (16 пациентов, 1,4% наблюдений). Все пациенты с этими осложнениями полностью выздоровели в течение 2 нед. В обоих клинических случаях гифемы рассосались в течение первых суток после манипуляции. Во всех клинических случаях эрозии роговицы пациентам назначалась мазь декспантенол 4 раза/день в течение 5 дней. Во всех случаях наблюдалась полная эпителизация роговицы.

Остальные включенные в работу на основании данных литературы осложнения (эндофталмит, иридоциклит, гемофтальм, отслойка сетчатки, катаракта и кристаллизация ганцикловира) в результате 1174 визитов встречены не были.

Основываясь на результатах проведенного анализа осложнений ИВВ противовирусных препаратов с забором внутриглазной жидкости, можно сделать вывод, что данная методика лечения ЦМВР является безопасной и не приводит к развитию заболеваний, способных привести к необратимой потере зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ИВВ противовирусных препаратов у детей в периоде после трансплантации ГСК является болезненной манипуляцией.

2. Серийные ИВВ противовирусных препаратов с забором внутриглазной жидкости у детей-реципиентов ГСК являются безопасным методом лечения ЦМВР.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Pershin B.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Smirnova A.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

Mironenko O.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

1. Mizushima D., Nishijima T., Gatanaga H., Tsukada K., Teruya K., Kikuchi Y., Oka S. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS One* 2013; 8 (5): e65348. DOI: 10.1371/journal.pone.0065348
2. Ariza-Heredia E.J., Nesher L., Chemaly R.F. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett* 2014; 342 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.004
3. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., Asberg A., Chou S., Danziger-Isakov L., Humar A. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96 (4): 333–60. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829df29d
4. Lazzarotto T., Gabrielli L., Lanari M., Guerra B., Bellucci T., Sassi M., Landini M.P. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004; 65 (5): 410–5. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.02.006
5. Guex-Crosier Y., Telenti A. An epidemic of blindness: a consequence of improved HIV care? *Bull World Health Organ* 2001; 79 (3): 181.
6. Heiden D., Saranchuk P. CMV retinitis in China and SE Asia: the way forward. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 327. DOI: 10.1186/1471-2334-11-327
7. Miao H., Tao Y., Jiang Y.R., Li X.X. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251 (7): 1829–33. DOI: 10.1007/s00417-013-2368-6
8. Першин Б.С., Смирнова А.Б. Сравнение эффективности серии интравитреальных инъекций противовирусных препаратов в лечении цитомегаловирусного ретинита при помощи полимеразной цепной реакции и при офтальмоскопическом контроле. *Современные технологии в офтальмологии* 2023; 1: 338–42. DOI: 10.25276/2312-4911-2023-1-338-342 [Pershin B.S., Smirnova A.B. Comparison of the effectiveness of a series of intravitreal injections of antiviral drugs in the treatment of cytomegalovirus retinitis under control using aqueous humor polymerase chain reaction and under ophthalmoscopic control. *Modern Technologies in Ophthalmology* 2023; 1: 338–42. (In Russ.)].
9. Першин Б.С., Масчан А.А., Смирнова А.Б., Мироненко О.Н. Классификация цитомегаловирусного ретинита, основанная на результатах полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости. *Российская детская офтальмология* 2024; 45 (1): 5–11. [Pershin B.S., Maschan A.A., Smirnova A.B., Mironenko O.N. Classification of cytomegalovirus retinitis based on the results of polymerase chain reaction of intraocular fluid. *Russian pediatric ophthalmology* 2024; 45 (1): 5–11. (In Russ.)].
10. Miller A., Wilneff M.A., Yazji A., Petrinac E., Carbone M., Miller C., et al. Analysis of urgent follow up visits and complications after intravitreal injections: a retrospective cohort study. *Int J Retina Vitreous* 2022; 8 (1): 8. DOI: 10.1186/s40942-021-00358-w
11. Ramos M.S., Xu L.T., Singuri S., Castillo Tafur J.C., Arepalli S., Ehlers J.P., et al. Patient-Reported Complications after Intravitreal Injection and Their Predictive Factors. *Ophthalmol Retina* 2021; 5 (7): 625–32. DOI: 10.1016/j.oret.2020.09.024
12. Jamroz-Witkowska A., Kowalska K., Jankowska-Lech I., Terelak-Borys B., Nowosielska A., Grabska-Liberek I. Powikłania po iniekcjach do komory ciała szklistego – doświadczenia własne. *Klin Oczna* 2011; 113 (4–6): 127–31. [Jamroz-Witkowska A., Kowalska K., Jankowska-Lech I., Terelak-Borys B., Nowosielska A., Grabska-Liberek I. Complications of intravitreal injections – own experience. *Klin Oczna* 2011; 113 (4–6): 127–31. (In Polish)].
13. Ussery F.M. 3rd, Gibson S.R., Conklin R.H., Piot D.F., Stool E.W., Conklin A.J. Intravitreal ganciclovir in the treatment of AIDS-associated cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1988; 95 (5): 640–8. DOI: 10.1016/s0161-6420(88)33147-7
14. Lu L.P.L., Fan M.C.Y., Lam W.C., Wong I.Y.H. Repeated intraocular crystallization of ganciclovir in one eye after bilateral intravitreal injections: a case report. *BMC Ophthalmol* 2018; 18 (1): 36. DOI: 10.1186/s12886-018-0703-8