



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.015>
УДК 616.145.154-007.271-085



Терешенко О.В.¹ ✉, Далидович А.А.¹, Марченко Л.Н.¹, Кривова А.С.², Корявая Е.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Медицинская служба гражданской авиации, Минск, Беларусь

³ 24-я городская поликлиника спецмедосмотров, Минск, Беларусь

Биомаркеры окклюзий вен сетчатки в прогнозировании эффективности антиангиогенной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – О.В. Терешенко; концепция и дизайн исследования, редактирование – А.А. Далидович; концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Л.Н. Марченко; сбор материала – А.С. Кривова; написание текста – Е.В. Корявая.

Подана: 24.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: olya.tereshenko@gmail.com

Резюме

Введение. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является широко используемым методом визуализации для мониторинга состояния сетчатки и оценки эффективности антиангиогенной терапии, в том числе и при окклюзиях вен сетчатки (ОВС).

Цель. Оценить клинические результаты интравитреальной антиангиогенной терапии пациентов с окклюзиями вен сетчатки в зависимости от биомаркеров оптической когерентной томографии.

Материалы и методы. В исследование включены данные 70 пациентов (70 глаз) с ОВС, которым было проведено лечение препаратом афлиберцепт (МНН). Всем до и после лечения выполнялась визометрия, офтальмоскопия, спектральная ОКТ макулярной зоны. Анализировались центральная толщина сетчатки (ЦТС), заметная срединная пограничная мембрана (ЗСПМ), дезорганизация внутренних слоев сетчатки (ДВСС), парацентральная острая срединная макулопатия (ПОСМ), фовеолярная эверсия (ФЭ), эпиретинальная мембрана (ЭРМ), гиперрефлективные точки (ГТ) и показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ).

Результаты. Средний возраст в исследуемой выборке равнялся 61,67 года. Средняя МКОЗ составила $0,31 \pm 0,29$ до лечения и $0,47 \pm 0,33$ после лечения, ЦТС до терапии равнялась $436,45 \pm 183,3$ мкм и $261,61 \pm 95,3$ мкм после. В среднем было выполнено $4,6 \pm 1,2$ инъекции. Пациенты были разделены на 3 группы: группа А – МКОЗ $\leq 0,04$ ($n=14$), группа В – МКОЗ $0,05-0,15$ ($n=28$), группа С – МКОЗ $\geq 0,16$ ($n=28$). Проведено сопоставление между МКОЗ и ЦТС как наиболее часто измененного показателя ОКТ. Исходно достоверной связи между ними не выявлено ($t=-0,13$), а после проведенной терапии прослеживалась обратная зависимость ($t=-0,67$). Была отмечена достоверная корреляция между ЦТС и наличием иных выявленных биомаркеров, наибольшее их количество определялось при выраженном макулярном отеке (МО). Она выявлялась как до начала терапии ($p=0,001$), так и после лечения ($p=0,004$). Эта связь подтверждалась при использовании двухфакторного дисперсионного анализа ($p=0,00002$).

Заключение. На эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки влияют исходные данные МКОЗ и ЦТС. Определение на этапе первичной диагностики ОКТ-биомаркеров позволяет ориентироваться в отношении предполагаемой длительности антиангиогенной терапии. Число интравитреальных инъекций афлиберцепта при ОВС до резорбции МО варьировало в зависимости от наличия исходных биомаркеров.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, фактор роста эндотелия сосудов, биомаркеры, макулярный отек, афлиберцепт, оптическая когерентная томография

Tserashenka V.¹ ✉, Dalidovich A.¹, Marchenko L.¹, Krivova A.², Koryavaya E.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Civil Aviation Medical Service, Minsk, Belarus

³ 24th City Polyclinic of Special Medical Examinations, Minsk, Belarus

Biomarkers of Retinal Vein Occlusions in Predicting the Efficacy of Antiangiogenic Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design research, collecting material, processing, writing text – Tserashenka V., concept and design research, editing – Dalidovich A.; concept and design research, editing, writing text – Marchenko L.; collecting material – Krivova A.; writing text – Koryavaya E.

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: olyia.tereshenko@gmail.com

Abstract

Introduction. Optical coherence tomography (OCT) is a widely used imaging modality for monitoring retinal health and evaluating the efficacy of antiangiogenic therapy, including retinal vein occlusions (RVOs).

Purpose. To evaluate clinical results of intravitreal antiangiogenic therapy in patients with retinal vein occlusions depending on optical coherence tomography biomarkers.

Materials and Methods. The study included data of 70 patients (70 eyes) with RVO who were treated with aflibercept (INN). Visometry, ophthalmoscopy, spectral OCT of the macular zone were performed before and after treatment. We analyzed central retinal thickness (CRT), prominent middle limiting membrane (p-MLM) disorganization of inner retinal layers (DRIL), paracentral acute middle maculopathy (PAMM), foveolar eversion (FE), epiretinal membrane (ERM), hyperreflective foci (HRF) and best-corrected visual acuity (BCVA).

Results. The mean age in the study sample was 61.67 years. The mean BCVA was 0.31 ± 0.29 before treatment and 0.47 ± 0.33 after treatment, CRT before therapy was 436.45 ± 183.3 μm and 261.61 ± 95.3 μm after. On average, 4.6 ± 1.2 injections were performed. Patients were divided into 3 groups: group A – BCVA ≤ 0.04 (n=14), group B – BCVA 0.05–0.15, (n=28), group C – BCVA ≥ 0.16 , (n=28). A comparison between BCVA and CRT as the most frequently altered OCT index was performed. Initially there was no significant correlation between them ($t = -0.13$), and after the therapy an inverse relationship was observed



($t=-0.67$). A reliable correlation between CRT and the presence of other identified biomarkers was noted, their greatest number was determined in case of pronounced macular edema (ME). This correlation was observed both before therapy ($p=0.001$) and after treatment ($p=0.004$). This relationship was confirmed using two-factor analysis of variance ($p=0.00002$).

Conclusion. The efficacy of antiangiogenic therapy in patients with macular edema on the background of retinal vein occlusion is influenced by the initial data of BCVA and CRT. Determination of OCT-biomarkers at the stage of primary diagnostics allows us to orient with regard to the expected duration of antiangiogenic therapy. The number of intravitreal injections of aflibercept in RVO before ME resorption varied depending on the presence of initial biomarkers.

Keywords: retinal vein occlusion, vascular endothelial growth factor, biomarkers, macular edema, aflibercept, optical coherence tomography

■ ВВЕДЕНИЕ

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) является вторым после диабетической ретинопатии наиболее распространенным заболеванием ретинальных сосудов, которое становится причиной потери зрения [1]. ОВС – одна из наиболее часто встречающихся васкулопатий сетчатки с глобальной распространенностью 0,77% среди людей в возрасте от 30 до 89 лет, что эквивалентно 28,06 миллиона. По данным обобщенного анализа 15 популяционных исследований, выполненных в США, Европе, Азии и Австралии, распространенность ОВС в популяции в возрасте до 40 лет составляет 1–2%, от 41 до 60 лет – 25%, старше 60 – 74% [2]. Данная патология органа зрения представляет серьезную проблему, которая может привести к значительной потере зрительных функций и негативно сказаться на качестве жизни пациента.

В патогенезе ОВС особую роль играет увеличение уровня VEGF (vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста), который стимулирует неоваскуляризацию, повышенную сосудистую проницаемость и развитие воспаления. Эти процессы приводят к образованию макулярного отека, который в свою очередь вызывает гибель фоторецепторов с последующей атрофией пигментного эпителия сетчатки; возможно образование вторичной эпиретинальной мембраны и развитие атрофии зрительного нерва вследствие вторичной неоваскулярной глаукомы [3–5].

ОКТ является наиболее часто используемым методом визуализации сетчатки при ОВС. Спектральная ОКТ позволяет получать микроструктурные ретинальные изображения.

В клинической практике решения о тактике лечения основываются на оценке МКОЗ и ЦТС по данным ОКТ [6]. Измерения ЦТС используются для оценки активности и прогрессирования заболевания, а также ответа на лечение у каждого отдельного пациента [7, 8].

В качестве признака острой ишемии сетчатки предложено диагностирование гиперрефлективной линии, расположенной во внешнем плексиформном слое, названной заметной срединной пограничной мембраной (ЗСПМ) [9].

Помимо этого, определяют дезорганизацию внутренних слоев сетчатки (ДВСС), которая коррелирует с состоянием перимакулярной перфузии [10].

Парацентральная острая средняя макулопатия (ПОСМ) как вариант острой макулярной нейроретинопатии характеризуется гиперрефлективным лентообразным поражением во внутреннем ядерном и внешнем плексиформном слоях на оптической когерентной томографии в спектральной области у пациентов с ОВС [11].

Признак фовеальной эверсии (ФЭ) как параметр неблагоприятного исхода при диабетической ретинопатии может также быть применен к оценке МО, вторичного по отношению к ОВС [12].

Эпиретинальная мембрана (ЭРМ) усугубляет МО у пациентов с ОВС и снижает проникновение интравитреальных антиангиогенных препаратов [13].

Идентифицированные в сетчатке гиперрефлективные точки (ГТ) представляют собой воспалительные клетки. Их наличие указывает на воспаление сетчатки у пациентов с МО вследствие ОВС [14].

Несмотря на разработку множества подходов к лечению и активный поиск оптимальной терапии заболевания, к эффективным способам воздействия на ОВС относится только интравитреальная антиангиогенная терапия препаратами против фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинические результаты интравитреальной антиангиогенной терапии пациентов с окклюзиями вен сетчатки в зависимости от биомаркеров оптической когерентной томографии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное выборочное исследование включено 70 пациентов (70 глаз) с ОВС, находившихся на лечении анти-ФРЭС-препаратом афлиберцепт (МНН) на клинической базе кафедры глазных болезней УО «БГМУ» в городском офтальмологическом консультативно-диагностическом центре УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска в период с февраля 2023 г. по февраль 2024 г. Исследуемая выборка формировалась на основе критериев:

- включения: ОВС; проведенная анти-ФРЭС-терапия (загрузочная доза препарата – 3 инъекции), старт терапии не позднее 3 месяцев;
- исключения: заболевания, нуждающиеся в витреоретинальной хирургии; заболевания сетчатки с нарушением регуляции ФРЭС (диабетическая ретинопатия, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, миопическая хориоидальная неоваскуляризация); иная макулярная патология; воспалительные заболевания глаз.

Все пациенты прошли полное офтальмологическое обследование, включая авторефрактометрию, визометрию, бесконтактную тонометрию, биомикроскопию на щелевой лампе, фундоскопию, В-сканирование, оптическую когерентную томографию и фоторегистрацию глазного дна. Спектральную ОКТ выполняли на аппарате Spectral-domain OCT Optopol Revo 80 с использованием протоколов сканирования 3D Retina, Retina Radial (цифровые данные ОКТ получены из распечатки стандартного протокола, ручные измерения не проводились). Все пациенты подписали информированное письменное согласие на проведение инъекций и были осведомлены об использовании информации результатов их диагностики для дальнейшего анализа. В исследовании использованы 3 точки наблюдения: пациентов обследовали до начала лечения, через 3 месяца и через 12 месяцев от начала терапии.



Для анализа были выбраны следующие биомаркеры ОВЗ:

1. Функциональный – максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ).
2. Анатомические – центральная толщина сетчатки (ЦТС), заметная срединная пограничная мембрана (ЗСПМ), дезорганизация внутренних слоев сетчатки (ДВСС), парацентральная острая срединная макулопатия (ПОСМ), фовеальная эверсия (ФЭ), эпиретинальная мембрана (ЭРМ), гиперрефлективные точки (ГТ).

Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, проводилась на основе сформированной базы данных с использованием анализа в системе Statistica, версия 10.0, посредством программных компьютерных продуктов Microsoft Excel 16.35. Для оценки нормальности распределения числовых значений (толщина и объем сетчатки, ОЗ, возраст и др.) применяли тест Шапиро – Уилка. Результаты представлены в зависимости от нормальности распределения как в виде среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (CO) и 95%-го доверительного интервала, так и в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [$Q25$; $Q75$]). Анализ количественных признаков осуществлялся как с помощью параметрического t -критерия Стьюдента, так и непараметрическими методами с применением U -критерия Манна – Уитни (независимые группы). Для определения связи между показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена (r_s), однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали вероятность безошибочного прогноза равную 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографическая структура исследуемой выборки была следующей: мужской пол – 42 (60%), женский пол – 28 (40%) пациентов. Средний возраст составил 61,67 года. Средняя МКОЗ составила $0,31 \pm 0,29$ до лечения и $0,47 \pm 0,33$ после лечения. ЦТС до терапии равнялась $436,45 \pm 183,3$ мкм и $261,61 \pm 95,3$ мкм после. В среднем было выполнено $4,6 \pm 1,2$ инъекции ингибиторов ангиогенеза. Согласно функциональным классам нарушения зрения в Республике Беларусь анализируемая выборка была разделена на 3 группы:

1. Группа А – МКОЗ $\leq 0,04$, 14 пациентов (14 глаз).
2. Группа В – МКОЗ $= 0,05 - 0,15$, 28 пациентов (28 глаз).
3. Группа С – МКОЗ $\geq 0,16$, 28 пациентов (28 глаз).

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Проведен анализ выявленных анатомических биомаркеров в каждой группе пациентов. У пациентов группы А по сравнению с двумя другими группами наиболее часто определялись такие ОКТ-признаки, как увеличение ЦТС (14 глаз – 100%), ЗСПМ (6 глаз – 42,9%), ДВСС (4 глаза – 28,6%), ФЭ (12 глаз – 85,7%), ГТ (8 глаз – 57,1%). ПОСМ наиболее часто встречалась в группе С (6 глаз – 21,4%). Следует отметить, что в других группах из-за высокого макулярного отека оценить данный признак не представлялось возможным. Реже всего ЭРМ встречалась в группе С (12 глаз – 42,9%), а у пациентов групп А и В выявлялась с одинаковой частотой (16 глаз – 57,1%). Было отмечено, что наиболее часто изучаемые признаки диагностировались у пациентов в группе А, которую составляли пациенты с более низкой остротой зрения (рис. 1).

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов в группах по МКОЗ
Table 1
Comparative characterization of patients in groups according to BCVA

Признаки	Группа А (МКОЗ ≤0,04, 14 глаз)	Группа В (МКОЗ=0,05–0,15, 28 глаз)	Группа С (МКОЗ ≥0,16, 28 глаз)
Возраст, лет	73,4±8,94	62,9±8,01	54,6±12,33
Мужчины	12 (85,7%)	14 (50%)	16 (57,1%)
Женщины	2 (14,3%)	14 (50%)	12 (42,9%)
МКОЗ до лечения	0,02±0,006	0,1±0,02	0,47±0,24
МКОЗ после лечения	0,14±0,19	0,27±0,18	0,78±0,23
ЦТС до лечения, мкм	557,71±162,9	505,36±189,5	306,93±123,35
ЦТС после лечения, мкм	354,86±117	296,79±170,1	179,82±22,47
Среднее количество инъекций	4,93±0,96	4,85±0,9	3,69±0,74

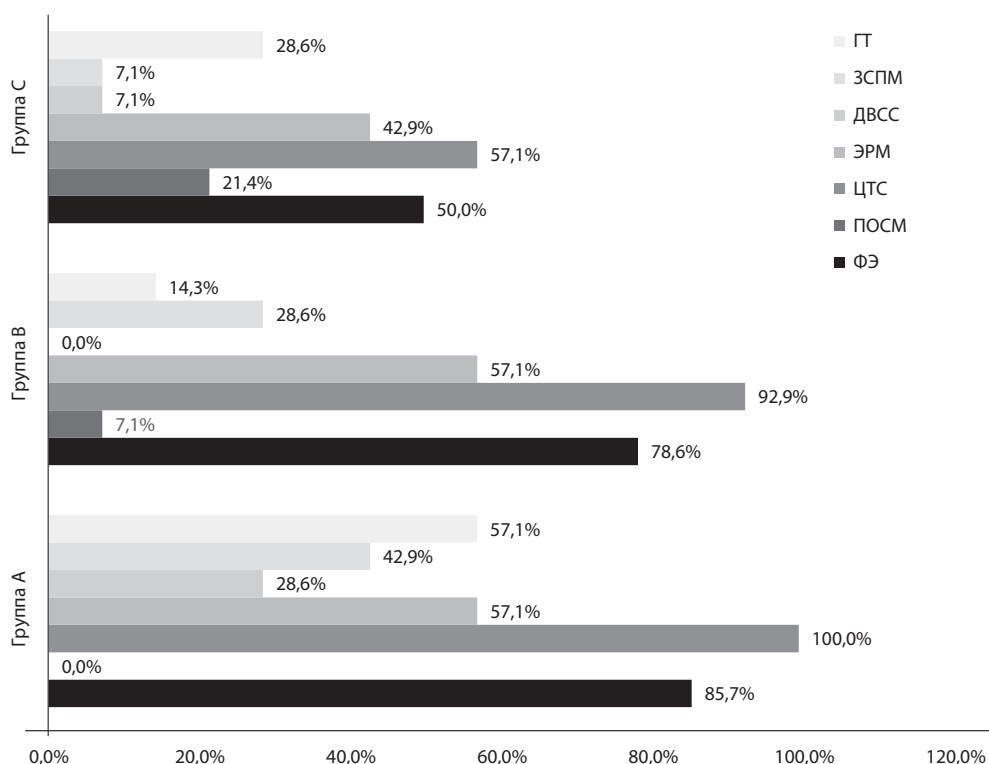


Рис. 1. Частота встречаемости ОКТ-биомаркеров в исследуемых группах
Fig. 1. Frequency of occurrence of OCT-biomarkers in the studied groups

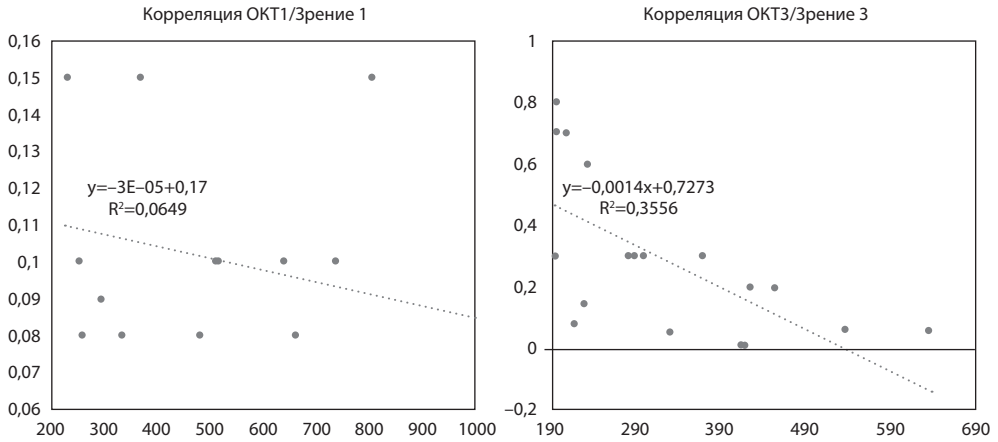


Рис. 2. Корреляция между МКОЗ и ЦТС по данным ОКТ до и после лечения
Fig. 2. Correlation between BCVA and CRT according to OCT data before and after treatment

Поскольку увеличение ЦТС наблюдалось чаще других биомаркеров, было проведено определение взаимосвязи между ним и МКОЗ (рис. 2).

Исходные уровни данных параметров не проявили достоверной взаимосвязи.

Был использован однофакторный дисперсионный анализ для определения влияния различного количества биомаркеров на МКОЗ и изменение ЦТС. Для этого пациентов дополнительно разделили на группы по количеству диагностированных биомаркеров от 2 до 4 (рис. 3).

Проведенный анализ не обнаружил достоверного накопительного эффекта количества биомаркеров на МКОЗ ($p=0,564$), при этом установлена достоверная связь между ЦТС и количеством выявленных биомаркеров ($p=0,001181$).

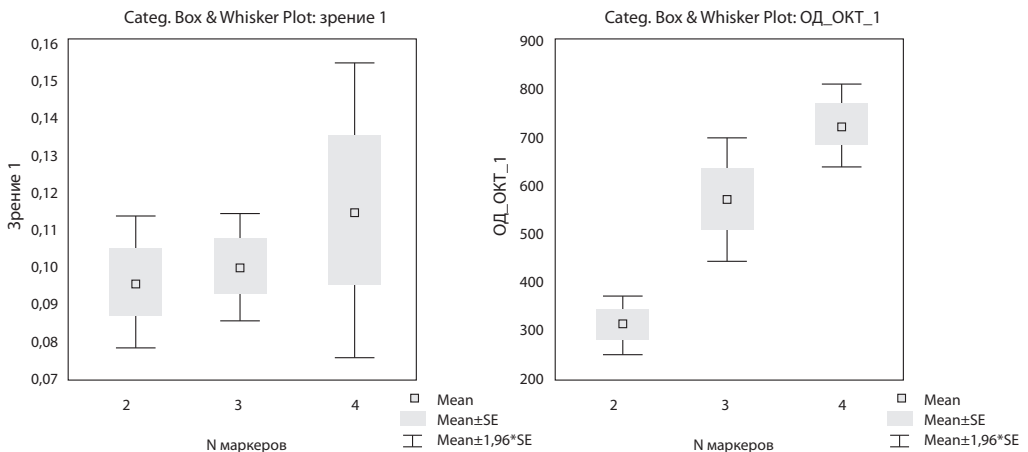


Рис. 3. Однофакторный дисперсионный анализ количества биомаркеров и МКОЗ, биомаркеров и ЦТС
Fig. 3. One-factor analysis of variance of the number of biomarkers and BCVA, biomarkers and CRT

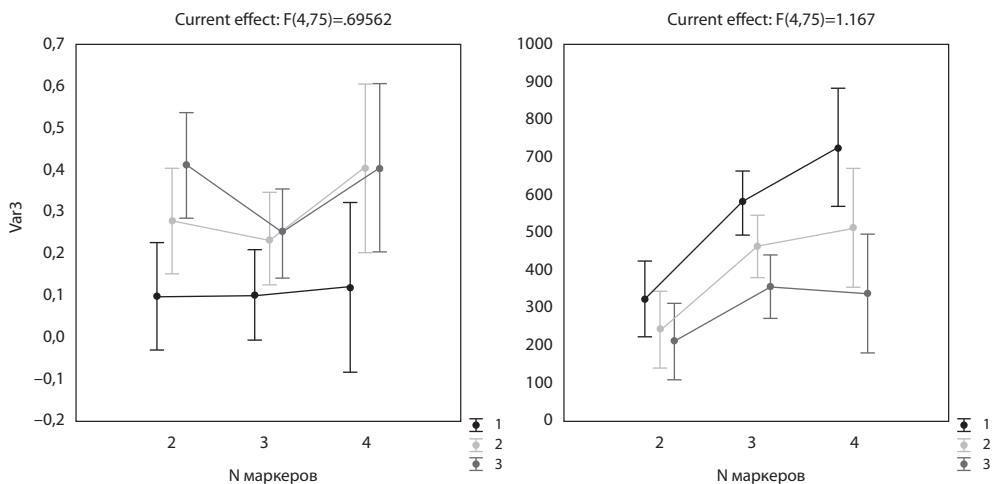


Рис. 4. Двухфакторный дисперсионный анализ по МКОЗ и по ЦТС
Fig. 4. Two-factor analysis of variance by BCVA and by CRT

Полученные данные были характерны как для исходного состояния до начала терапии, так и после завершения лечения.

С использованием двухфакторного дисперсионного анализа оценили различия среднего МКОЗ пациентов до, через 3 месяца и после 12 месяцев терапии относительно количества биомаркеров (рис. 4).

Достоверного взаимовлияния МКОЗ и количества биомаркеров не выявлено ($p=0,0003$). При этом достоверно коррелируют ЦТС и число биомаркеров ($p=0,00002$).

Проанализировано количество проведенных интравитреальных инъекций афлиберцепта и числа биомаркеров в группах. В группе А большинству пациентов было выполнено 6 инъекций, которые имели от 3 до 5 биомаркеров. В группе В

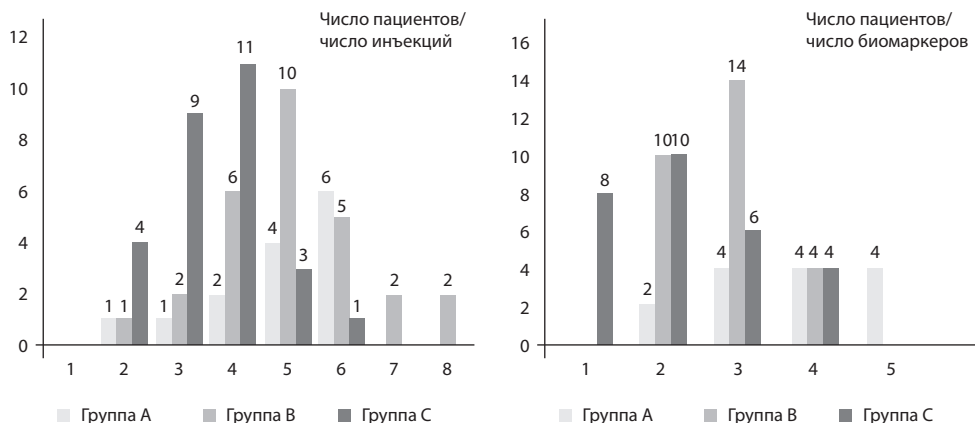


Рис. 5. Соотношение количества пациентов и числа выполненных инъекций либо биомаркеров
Fig. 5. Ratio of the number of patients to the number of injections or biomarkers performed



Таблица 2
Анализ количества инъекций, МКОЗ и ЦТС
Table 2
Analysis of the number of injections, BCVA and CRT

Количество инъекций	МКОЗ		ЦТС, мкм	
	До	После	До	После
2 (6 пациентов)	0,3±0,07	0,45±0,08	436,8±26,38	289±25,03
3 (12 пациентов)	0,18±0,04	0,45±0,07	498,08±50,20	297,8± 13,28
4 (19 пациентов)	0,28±0,03	0,58±0,05	510,49±21,87	299,24±11,63
5 (17 пациентов)	0,2±0,04	0,4±0,06	532,35±20,25	301,26±15,72
6 (16 пациентов)	0,1±0,05	0,35±0,04	572,86±30	304,36±13,71

наибольшее количество инъекций выполнено 5 пациентам при наличии от 2 до 3 биомаркеров. В группе С наибольшее количество пациентов получило только 4 инъекции, при выявленных от 1 до 2 биомаркеров. Таким образом, у пациентов с низкой остротой зрения и большим количеством биомаркеров выполнено максимальное количество инъекций (рис. 5).

У пациентов с более низкой остротой зрения выявлено наибольшее увеличение ЦТС, а также им потребовалось большее количество инъекций (табл. 4).

Интравитреальные инъекции афлиберцепта при ОВС проводились до достижения резорбции МО и далее в режимах «по потребности» либо «лечить и расширять», при этом количество введений варьировало в зависимости от исходных данных пациента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки влияют исходные данные максимально корригируемой остроты зрения и центральной толщины сетчатки. В прогнозировании результатов лечения анти-ФРЭС у пациентов с МО при ОВС среди биомаркеров ОКТ наиболее достоверным признаком является ЦТС. Выявлен статистически значимый накопительный эффект количества биомаркеров и центральной толщины сетчатки.

Анти-ФРЭС-терапия препаратом афлиберцепт способствует резорбции макулярного отека и улучшению зрительных функций, включая пациентов со значительными функциональными и структурными изменениями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rogers S, McIntosh R.L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313–319.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017
2. Song P, Xu Y, Zha M. et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. 2019;9(1):010427. doi: 10.7189/jogh.09.010427
3. Noma H. et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):1122–1128. doi: 10.1167/iovs.14-15789

4. Noma H. et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3878–3885. doi: 10.1167/iov.14-13961
5. Chan C.K., Ip M.S., Vanveldhuisen P.C. et al. SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1364–1372. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.020
6. Ciulla T.A., Kapik B., Grewal D.S. et al. Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion, Diabetic, and Uveitic Macular Edema: Central Subfield Thickness and Ellipsoid Zone Analysis. *Ophthalmol Retina.* 2021;5(7):633–647. doi: 10.1016/j.oret.2020.10.016
7. Michl M., Liu X., Kaider A., Sadeghipour A. et al. The impact of structural optical coherence tomography changes on visual function in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(4):418–426. doi: 10.1111/aos.14621
8. Chmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Gerendas B.S. et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2019;242(3):123–162. doi: 10.1159/000502041
9. Ko J., Kwon O.W., Byeon S.H. Optical coherence tomography predicts visual outcome in acute central retinal vein occlusion. *Retina.* 2014;34(6):1132–1141. doi: 10.1097/IAE.0000000000000054
10. Kanai M., Shiozaki D., Sakimoto S. et al. Association of disorganization of retinal inner layers with optical coherence tomography angiography features in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(10):2897–2903. doi: 10.1007/s00417-021-05168-2
11. Sarraf D., Rahimy E., Fawzi A.A. et al. Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(10):1275–1287. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4056
12. Arrigo A., Aragona E., Antropoli A. et al. Foveal Eversion is Associated with High Persistence of Macular Edema and Visual Acuity Deterioration in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Ther.* 2023;12(4):2157–2169. doi: 10.1007/s40123-023-00734-9
13. Cicinelli M.V., Chatziralli I., Touhami S. et al. *Ophthalmol Ther.* 2022;11(2):661–675. doi: 10.1007/s40123-022-00461-7
14. Qin H.F., Shi F.J., Zhang C.Y. et al. Anti-VEGF reduces inflammatory features in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(8):1296–1304. doi: 10.18240/ijo.2022.08.11