

*На правах рукописи*

**Шеланкова Александра Вадимовна**

**Современные методы лечения и иммунологические паттерны  
макулярного отека вследствие ретинальных венозных  
окклюзий**

14.01.07 – Глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук

**Будзинская Мария Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Файзрахманов Ринат Рустамович**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий центром офтальмологии

**Эскина Эрика Наумовна**, доктор медицинских наук, доцент, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры офтальмологии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится « 18 » марта 2019 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А,Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Иванов М.Н.**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Проблема лечения больных с ретинальными венозными окклюзиями (РВО) не теряет своей актуальности. Во всем мире более 16 миллионов пациентов страдают от развития окклюзий ретинальных вен (Cugati S., 2006, Rogers S., 2010). Острая социальная значимость проблемы диктуется высоким процентом инвалидизации пациентов после перенесенного заболевания.

Этиология развития РВО на сегодняшний день неизвестна. Одним из часто встречающихся осложнений ретинальных венозных окклюзий признан макулярный отек (МО). Именно развитие МО приводит к выраженному снижению остроты зрения (Hayreh S.S., 2011).

Одним из ключевых звеньев в патогенезе развития МО является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В 2009 году были опубликованы результаты 2-х мультицентровых рандомизированных исследований интравитреального применения анти-VEGF препарата – ранибизумаб («Луцентис») в лечении МО на фоне окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) (CRUISE) и окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) (BRAVO), свидетельствующие о его эффективности (Campochiaro P.A., 2010; Haller J.A., 2010).

Однако в ряде случаев, даже после многократной anti-VEGF терапии, происходит рецидив МО, что указывает на существование других факторов, влияющих на его развитие. Установлено, что концентрация VEGF в стекловидном теле при МО вследствие ОВЦВС и ОЦВС повышается лишь в 30% случаев (Noma H, 2009). У пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ретинальных вен в стекловидном теле, помимо повышения VEGF, было обнаружено повышение IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10, IFN- $\gamma$  (Rogers S.L., 2010).

Учитывая роль воспалительных факторов в развитии МО, было предложено применение препарата дексаметазона для резорбции отека. В

ходе рандомизированного исследования GENEVA доказана эффективность интравитреального введения дексаметазона 0,7 мг, в виде имплантата «Озурдекс» (Ozurdex) (Haller J.A., 2010).

Основной проблемой в лечении диффузного макулярного отека является сложность прогнозирования повышения остроты зрения, связанного с полной резорбцией интравитреальной жидкости, при сочетании МО с ишемией сетчатки.

Одним из факторов риска развития ишемии является эндотелиальная дисфункция (ЭД) (Танковский В.Э., 2000; Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., 2010).

Эндотелиальная дисфункция ведет к нарушению целостности сосудистой стенки, повышению ее проницаемости и выхода компонентов крови в межклеточное пространство. ЭД развивается при нарушении динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомического строения и ремоделирования сосудов; местного воспаления; процессов гемостаза и тромболизиса (Бувальцев В.И., 2001).

Маркер ЭД - эндотелин-1 (ЭТ-1) способствует развитию ретинальной ишемии (Lind L., Granstam S.O., Millgård J., 2000, Bursell S.E., 2007). В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию.

Еще одним маркером ЭД, приводящим к ишемии, может считаться гипоксией индуцированный фактор-1 (HIF-1). HIF-1 - транскрипционный фактор, обеспечивающий повышение экспрессии VEGF и рецепторов VEGF в ответ на гипоксию (Sutter C.H., Laughner E., Semenza G.L., 2000). В модельных экспериментах на животных, подверженных гипоксии, глобальной ишемии мозга и фокальной ишемии, было показано увеличение экспрессии гена HIF-1a (Jin, 2000; Wiener, 1996).

Учитывая вышеизложенные факторы, эффективность терапии МО зависит от правильно ориентированной терапии (противовоспалительной или антиангиогенной). Единого мнения о выборе препарата для интравитреального введения (ИВВ) не существует. Роль эндотелина-1 и гипоксией индуцированных факторов (HIF1 $\alpha$ , HIF 2 $\alpha$ ) в развитии РВО, а также влияние данных факторов ЭД на результаты лечения макулярного отека неизвестны.

**Цель исследования:**

Оценка результатов современных методов лечения и изучение иммунологических паттернов макулярного отека вследствие ретинальных венозных окклюзий.

**Задачи исследования:**

1. Оценить результаты лечения и особенности течения МО вследствие РВО с применением высокотехнологичных методов диагностики в реальной клинической практике.
2. Изучить влияние уровня ЭТ-1 и гипоксией индуцированных факторов (HIF 1 $\alpha$  и 2 $\alpha$ ) на течение РВО.
3. Провести анализ состояния ретинальной сосудистой сети в макулярной зоне у пациентов с РВО при помощи ангиографии с флуоресцеином (ФАГ) и оптической когерентной томографии ангиографии (ОКТ-А).
4. Провести корреляционный анализ маркеров ЭД с показателями ОКТ-А.

**Научная новизна работы:**

1. Проведен анализ результатов применения антиангиогенной и противовоспалительной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне РВО, сопровождающихся ЭД в реальной клинической практике.
2. Впервые на большом клиническом материале с использованием современных высокотехнологичных методов обследования выявлены особенности влияния маркеров ЭД: эндотелина-1 и гипоксией индуцированных факторов не только на течение РВО, но и на терапевтический ответ.

3. Доказана связь между уровнем ЭТ-1, площадью перфузируемых сосудов и индексом кровотока в макулярной зоне у пациентов с РВО.

#### **Теоретическая и практическая значимость:**

Исследования показали высокую практическую информативность как лабораторных методов обследования (изучение маркеров ЭД), так и ОКТ-А у пациентов с РВО, позволяющих адекватно оценить течение заболевания, развитие макулярной ишемии и, как следствие, терапевтический ответ после купирования МО.

Выявленное повышение уровня ЭТ-1, связано с развитием отека диска зрительного нерва (ДЗН). Ишемия макулярной области была связана как с повышением ЭТ-1  $p=0,008$ , так и HIF1 $\alpha$   $p=0,003$  и HIF2 $\alpha$   $p=0,025$ . Таким образом, повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции является высокоинформативной технологией, позволяющей определить ранние изменения кровотока в макулярной зоне и спрогнозировать улучшение остроты зрения после резорбции макулярного отека, что позволяет рекомендовать метод определения уровня ЭТ-1, HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$  у пациентов с РВО к широкому применению в практическом здравоохранении.

#### **Методология и методы диссертационного исследования:**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В реальной клинической практике, расчет общей линейной модели показал, что монотерапия с применением имплантата дексаметазона для интравитреального введения обладает наиболее стабильным эффектом, на протяжении 12-ти месяцев.
2. У пациентов с РВО выявлено значимое повышение ЭТ-1 при развитии отека диска зрительного нерва ( $p=0,018$ ).

3. В случае отсутствия саморезорбции МО при РВО имеется связь ишемии макулярной зоны и уровня ЭТ-1 ( $p=0,008$ ), HIF1 $\alpha$  ( $p=0,003$ ) и HIF2 $\alpha$  ( $p=0,025$ ).
4. Макулярная ишемия при РВО начинает свое развитие в глубоких слоях сетчатки, что затрудняет ее раннюю диагностику при использовании ФАГ, однако, она хорошо визуализируется при ОКТ-А. Определена прямая корреляционная зависимость между остротой зрения и степенью перфузии макулярной зоны при оценке зоны сканирования 6х6 мм. Наименьшей перфузией макулярной зоны характеризуются пациенты с ишемическим типом ОЦВС. Площадь перфузируемых сосудов при радиусе сканирования 1,25 мм и уровне отсечения шумов 0,05 ( $r=0,427$ ,  $p=0,004$ ); при уровне отсечения шумов 0,07 ( $r=0,456$ ,  $p=0,006$ ); при радиусе сканирования 3 мм и уровне отсечения шумов 0,05 ( $r=0,450$ ,  $p=0,006$ ); при радиусе сканирования 3 мм и уровне отсечения шумов 0,07 ( $r=0,355$ ,  $p=0,031$ ).
5. Повышение уровня ЭТ-1 и HIF2 $\alpha$  связано с уменьшением площади перфузируемых сосудов и индексом кровотока. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и площадью перфузируемых сосудов (от  $r=-0,668$ ,  $p=0,013$  до  $r=-0,583$ ,  $p=0,029$  при различных программах сканирования). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и индексом кровотока (от  $r=-0,710$ ,  $p=0,010$  до  $r=-0,538$ ,  $p=0,047$  при различных программах сканирования). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем HIF2 $\alpha$ , и площадью перфузируемых сосудов (от  $r=-0,610$ ,  $p=0,035$  до  $r=-0,586$ ,  $p=0,045$  при различных программах сканирования). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем HIF2 $\alpha$  и индексом кровотока ( $r=-0,627$ ,  $p=0,022$ ).
6. Чем выше основные маркеры эндотелиальной дисфункции ЭТ-1, так и HIF1 $\alpha$ , тем ниже острота зрения как до, так и после применения анти-

VEGF терапии. По данным проведенного анализа выявлено: обратная корреляционная связь уровня ЭТ-1 и остроты зрения до лечения ( $r=-0,323$ ,  $p=0,034$ ) и после лечения ( $r=-0,384$ ,  $p=0,011$ ), обратная корреляционная связь уровня HIF1 $\alpha$  и остроты зрения до лечения ( $r=-0,336$ ,  $p=0,023$ ) и после лечения ( $r=-0,345$ ,  $p=0,019$ ).

**Степень достоверности работы** определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, применением современных методов исследований, широко распространенных при проведении научных исследований и на практике, что позволило получить результаты с признаками научной новизны, полноты и достоверности. Статистический анализ материалов исследования выполнен с применением современных методов обработки научных данных. Выводы и заключения, представленные в диссертационной работе, подтверждены и обоснованы данными системного анализа результатов клинико-инструментальных исследований.

#### **Апробация работы**

##### **Основные положения работы доложены на:**

IX Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» в рамках научно-практической конференции "Федоровские чтения-2014" (Москва, 2014 г.); X Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием (Москва, 2015 г.); Ретина Академия (Москва, 2016 г.); XVI ESAO Retina Academy (Estoril, Portugal, 2016 г.).

##### **Личный вклад автора в проведенное исследование:**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: в анализе состояния вопроса по данным современной литературы, в определении цели и задач, выборе методов исследования, статистической обработке полученных результатов исследования с последующей интерпретацией, непосредственном участии в проведении основных и дополнительных методов исследований.



## **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, изложенных в 6 главах, заключения, выводов, списка литературы, включающего 190 источников (38 отечественных и 152 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 28 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

### **Материалы и методы.**

Работа основана на анализе результатов реальной клинической практики. Под наблюдением находились 157 пациентов (157 глаз) с МО, вследствие РВО. Из них 69 пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки и 88 пациентов с окклюзией ветви центральной вены сетчатки. Возраст пациентов варьировал от 50 до 80 лет (средний возраст  $73,35 \pm 7,6$  года). У 20 пациентов произошла самостоятельная резорбция МО в течение 2 недель после обращения в клинику, оставшиеся 137 пациентов с нерезорбированным МО были разделены на следующие группы:

1. Пациенты, получавшие монотерапию ранибизумабом 94 человека (68,61%)
2. Пациенты, получавшие монотерапию имплантатом дексаметазона (Озурдекс) 15 человек (10,95%)
3. Пациенты, изначально получавшие терапию имплантатом дексаметазона, но переведенные на ранибизумаб 15 человек (10,95 %)
4. Пациенты, изначально получавшие ранибизумаб, но переведенные на интравитреальное введение имплантата дексаметазона 13 человек (9,49 %).

Для лечения макулярного отека применяли препарат ранибизумаб (Луцентис) 0,05 мл (0,5 мг) производства компании Novartis (Швейцария) или препарат Озурдекс (имплантат дексаметазона для интравитреального введения 0,7 мг) производства компании Allergan Pharmaceutical Ireland (Ирландия). Режим введения препарата – по требованию (при наличии макулярного отека). При наличии противопоказаний к ИВВ ранибизумаба (повышенная индивидуальная восприимчивость к ранибизумабу или любому компоненту лекарственного средства; при наличии факторов риска развития инсульта, при наличии в анамнезе инсульта или преходящей ишемии головного мозга, инфаркта в сроки 12 месяцев) препаратом выбора был Озурдекс.

В случае отсутствия положительной динамики (уменьшения толщины сетчатки или ухудшение зрительных функций) происходила смена препарата.

Рецидивом макулярного отека считали появление МО после его полной резорбции и ремиссии не менее 3-х месяцев.

Критерии включения: наличие ОЦВС или ее ветвей, МО длительностью от 1 до 12 месяцев, МКОЗ в пределах 0,05 - 0,5 или с выраженным снижением МКОЗ более чем на 2 строчки за одну неделю, за счет нарастания макулярного отека. Отсутствие противопоказаний к вводимому препарату.

Критерии исключения: неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования, любой тип прогрессирующего, тяжёлого или нестабильного заболевания, наличие в анамнезе злокачественных заболеваний любых систем органов, наличие инсульта в анамнезе, наличие ВМД, или других заболеваний сетчатки в анамнезе, невозможность получения фотографий глазного дна, изображений ОКТ и флуоресцентных ангиограмм должного качества для проведения анализа, наличие некомпенсированной глаукомы, интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца, витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе, любые

глазные заболевания, кроме МО, которые могут повлиять на изменение остроты зрения и анализ результатов.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Исследования проводили ежемесячно на протяжении 24 месяцев. Специальные методы обследования включали: ФАГ, ОКТ, ОКТ-А.

ФАГ проводили стандартным методом на фундус-камере FF 450 plus (ФФ 450 плюс) «Карл Цейс» (Германия) с встроенной цифровой камерой и Heidelberg Retinal Angiograph 2 (Германия). В качестве контрастного вещества применяли 10 % флуоресцеин натрия производства фирмы «Новартис» (Швейцария). Исследование проводили до лечения и затем каждые 6 месяцев на протяжении 24 месяцев.

ОКТ проводили всем пациентам на томографе Spectralis OCT («Heidelberg Engineering», Германия). Мониторинг результатов лечения проводили ежемесячно на протяжении 24 месяцев. Сканирование проводилось по программе определения центрального макулярного объема с 25 сканами. Для анализа толщины макулы в различных отделах мы использовали следующие параметры: центральную толщину сетчатки в макулярной зоне (ЦТС), а также общий макулярный объем (ОМО).

ОКТ-А проводили всем пациентам с помощью оптического когерентного томографа RTVue XR Avanti (Optovue, США в режиме Angio Retina). Реализованный в томографе RtVue xR Avanti способ ОКТ-А с помощью SSADA алгоритма основан на анализе разницы (т.е. так называемой декорреляции) последовательных ОКТ сканов. В данном исследовании измерения проводились на зонах сканирования 3x3 и 6x6 мм. Оценивали площадь перфузируемых сосудов (Flow Area, мм<sup>2</sup>) в выбранном слое сканирования, попадающих в измеряемую зону, ограниченную окружностью определённого радиуса. Исследование индекса кровотока (Index) проводились для сравнения на участках сетчатки различной площади в зонах, ограниченных окружностью радиусом (R) 1,25 мм; 1,47 мм и 3,0 мм. Сравнивали два режима отсечения шумов: амплитудой отсечения 0,05 более

чувствительный (для изучения мелких капилляров) и амплитудой отсечения 0,07 отсекающий как «шум», так и мелкие капилляры, однако позволяющий детально изучить крупную капиллярную сеть. У всех пациентов сканирование проводилось в макулярной зоне с центральной фиксацией взгляда пациента.

Лабораторные методы исследования: в данную работу были включены показатели 157 пациентов с окклюзией ретинальных вен (без системных аутоиммунных и воспалительных заболеваний в анамнезе, без других глазных патологий). В работе проводилось определение уровня ЭТ-1 и гипоксией индуцируемых факторов (HIF1a, HIF2a) человека методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови (ELISA). Сначала оценивали показатели у всех пациентов, затем были отобраны 137 пациентов у которых не произошла резорбция макулярного отека в течение 2-х недель (на фоне нивелирования выявленных факторов риска), и статистический анализ был проведен повторно.

Математическую и статистическую обработку полученных в ходе исследований данных проводили с использованием стандартных пакетов программ (Excel; SPSS 20.0). В работе с пациентами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

### **Результаты собственных исследований**

В группе 1 (ИБВ ранибизумаба) было выполнено от 1 до 8-ми ИБВ за 24 месяца, в среднем 3,77. За первый год наблюдения в среднем было выполнено от 4 до 6 инъекций, за второй год – от 2 до 4 инъекций. Чаще всего было выполнено 3 или 6 ИБВ.

После начала ИБВ ранибизумаба острота зрения значительно повысилась уже после первой инъекции за счет частичной резорбции макулярного отека. Стабилизацию процесса отмечали через 5 месяцев после начала лечения.

В группе 2 (ИВВ имплантата дексаметазона) было выполнено от 1 до 4-х ИВВ за 24 месяца, в среднем 1,37. За первый год наблюдения от 1 до 3 инъекций, за второй год – 1-2 инъекции. Чаще всего было выполнено 2 или 3 ИВВ.

При ИВВ имплантата дексаметазона острота зрения увеличилась ко 2 месяцу наблюдения, чаще всего за счет снижения отека в макулярной зоне и/или резорбции отека ДЗН (при его наличии). При этом максимальное увеличение остроты зрения и стабилизацию отмечали в данной группе к 6 месяцу наблюдения.

В группе 3 (пациенты, переведенные с ИВВ имплантата дексаметазона на ранибизумаб) было выполнено от 1 до 2 ИВВ имплантата дексаметазона и от 1 до 4 ИВВ ранибизумаба за 24 месяца. За первый год от 1 до 3 инъекций, за второй год от 2 до 4 инъекций.

После первой интравитреальной инъекции имплантата дексаметазона острота зрения улучшилась уже на первом месяце наблюдения, но максимальных значений достигла к 3-му месяцу. В большинстве случаев, на 4 месяце острота зрения несколько снизилась, за счет появления отека в макулярной зоне, и на данном этапе пациентов перевели на ИВВ ранибизумаб. Острота зрения улучшалась после ИВВ ранибизумаба, колебания в данных пределах происходили вплоть до 24 месяца наблюдения.

В группе 4 (пациенты, переведенные с ИВВ ранибизумаба на ИВВ имплантата дексаметазона) было выполнено от 1 до 4-х ИВВ ранибизумаба и от 1 до 3 ИВВ имплантата дексаметазона за 24 месяца. За первый год от 1 до 3 инъекций, за второй год от 1 до 2 инъекций ранибизумаба. После первой интравитреальной инъекции ранибизумаба острота зрения значительно улучшилась, но было выявлено небольшое количество перипапиллярной жидкости, и появился отек ДЗН, так как действие ранибизумаба в данной группе менее 4-х недель, то пациенты были переведены на ИВВ имплантата дексаметазона.

Для определения влияния группы препарата для интравитреального введения на ЦТС в течение срока наблюдения была рассчитана общая

линейная модель с повторными измерениями. В модели рассматривали два фактора: группу препарата для интравитреального введения и фактор времени (число интравитреальных инъекций). Проверяли следующие гипотезы: 1-я гипотеза - отсутствие влияния группы препарата для интравитреального введения на толщину сетчатки в макулярной зоне; 2-я гипотеза - отсутствие изменений ЦТС от количества интравитреальных инъекций; 3-я ключевая гипотеза о взаимодействии двух факторов – изменение ЦТС различается в зависимости от группы препарата для ИВВ, отсутствие различий в динамике. Все три гипотезы отвергаются при уровне значимости  $p < 0,001$ . Данные результаты показывают, что во всех группах первоначальная толщина сетчатки в центральной зоне была примерно однородной, и ответ пациентов в виде снижения МО в каждой группе после 1 инъекции был выраженным (рис. 1). При этом, в группе пациентов, получавших ранибизумаб, начиная с 3 месяца наблюдений, толщина сетчатки в центральной зоне не снижалась и имела равные колебания вплоть до 12-го месяца наблюдений. После 12-го месяца толщина сетчатки оставалась примерно на одном уровне. В группе пациентов, получавших ИВВ имплантата дексаметазона, толщина сетчатки в центральной зоне снизилась через месяц и оставалась таковой (стабильно низкой) вплоть до 12-го месяца, затем вновь увеличилась и колебалась каждые 3 месяца, вплоть до 24-го месяца наблюдения. В группе пациентов, переведенных с ранибизумаба на ИВВ имплантата дексаметазона, после 1 инъекции толщина сетчатки снизилась и оставалась на одном уровне до 12 месяца наблюдения, затем вновь толщина сетчатки в центральной зоне увеличилась, но к 15-му месяцу наблюдения стала стабильно низкой. В группе пациентов, переведенных с ИВВ имплантата дексаметазона на ранибизумаб, толщина сетчатки в макулярной зоне снижалась постепенно к 3-му месяцу, затем на 4-м месяце увеличилась и колебалась каждые 4 месяца. Таким образом, наиболее стабильным эффектом обладала монотерапия с ИВВ имплантата дексаметазона (12 месяцев), затем, при рецидиве процесса, требовались повторные инъекции, которые были проведены только 3 из 15 пациентов.

Тестом  $\chi^2$  Пирсона была обнаружена связь между препаратом для лечения и локализацией РВО ( $p=0,004$ ). Чаще всего, в реальной клинической практике, при ОВЦВС назначали монотерапию ранибизумабом (84,7%), на втором месте был переход с ранибизумаба на Озурдекс (6,9%). При ОЦВС монотерапия встречалась реже, только в 58,5% случаев. На втором месте было назначение Озурдекса с переходом на ранибизумаб (22,6%), монотерапию Озурдексом использовали реже всего, только в 3,8% случаев.

Тестом  $\chi^2$  Пирсона  $p=0,003$  была выявлена связь между выбором препарата для лечения и наличием ишемии макулы. В группе пациентов с ИВВ Луцентис была выявлена статистически значимая разница по  $z$  критерию 76,7% без ишемии макулы, 33,3% с ишемией макулы.

При наличии ишемии макулы в равной степени применяли комбинированную терапию Озурдекс с переходом на ранибизумаб (33,3%) и монотерапию ранибизумабом, на втором месте по частоте применения, была монотерапия препаратом Озурдекс (22,2%), реже всего (в 11,1% случаев) применяли терапию с переходом ранибизумаба на Озурдекс.

При отсутствии ишемии в макулярной зоне чаще всего (76,7%) была применена монотерапия ранибизумабом. Вторую позицию, в равных долях по 10,3%, занимают группы пациентов у которых происходила смена препарата в процессе лечения. Реже всего, при отсутствии ишемии макулы, применяли монотерапию Озурдексом в 2,6 %случаев.

Тестом  $\chi^2$  Пирсона  $p=0,002$  была выявлена связь между выбором препарата для лечения и наличием у пациентов отека ДЗН.

В группе пациентов с отеком диска зрительного нерва чаще всего применяли монотерапию ранибизумабом (62,3%), вторую позицию по частоте применения занимает комбинированная терапия, при которой имел место переход с Озурдекса на ранибизумаб (24,5%), терапия с переходом ранибизумаба на Озурдекс применялась в 7,5% случаев. У пациентов с отеком ДЗН реже всего использовали монотерапию препаратом Озурдекс (в 5,7 % случаев).

У пациентов без отека ДЗН в 81,9 % случаев для лечения применяли монотерапию ранибизумабом. Вторую позицию по частоте применения занимает комбинированная терапия с переходом ранибизумаба на Озурдекс. Третье место в равных долях разделили группа пациентов с монотерапией препаратом Озурдекс (2,8%) и группа пациентов, которых переводили в процессе лечения с Озурдекса на ранибизумаб (2,8%).

Проведен анализ влияния основных маркеров ЭД на результаты лечения. При проведении корреляционного анализа между уровнем ЭТ-1, НIF 1а и функциональными и морфометрическими показателями до и после ИВВ ранибизумаба, были выявлены значимые корреляции (табл.1).

Выявлена обратная корреляционная связь между остротой зрения как до лечения, так и после лечения и уровнями ЭТ-1 и НIF1а. Более выраженная, прямая корреляционная связь определена между объемом сетчатки после лечения и уровнем ЭТ-1( $p=0,004$ ). Прямая корреляционная связь определена между объемом сетчатки после лечения и уровнем с НIF1а ( $p=0,031$ ).

Таблица 1.

Коэффициенты корреляции показателей ЭД с функциональными и морфометрическими показателями.

| Показатель                                   | Эндотелин крови, фмоль/мл       | Фактор гипоксии 1а, нг/мл     |
|--|---------------------------------|-------------------------------|
| МКОЗ до начала лечения                       | $r = -0,323^*$<br>$p = 0,034$   | $r = -0,336^*$<br>$p = 0,023$ |
| МКОЗ после лечения (24 месяца)               | $r = -0,384^*$<br>$p = 0,011$   | $r = -0,345^*$<br>$p = 0,019$ |
| ЦТС до лечения, $\mu\text{m}$                | $r = 0,119$<br>$p = 0,458$      | $r = 0,187$<br>$p = 0,224$    |
| ЦТС после лечения (24 месяца), $\mu\text{m}$ | $r = 0,247$<br>$p = 0,129$      | $r = 0,011$<br>$p = 0,943$    |
| ОМО до лечения, $\text{mm}^3$                | $r = 0,037$<br>$p = 0,820$      | $r = 0,063$<br>$p = 0,685$    |
| ОМО после лечения (24 месяца), $\text{mm}^3$ | $r = 0,451^{**}$<br>$p = 0,004$ | $r = 0,332^*$<br>$p = 0,031$  |
| Количество инъекций анти-VEGF препарата      | $r = -0,190$<br>$p = 0,218$     | $r = -0,369$<br>$p = 0,11$    |

\*Корреляция значима на уровне 0,05; \*\* корреляция значима на уровне 0,01.

r - коэффициент корреляции, p – достоверность.



Был проведен анализ основных маркеров эндотелиальной дисфункции у 157 пациентов с РВО и МО. Проведен анализ показателей ЭТ-1, HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$  в зависимости от локализации окклюзии, наличия ишемии макулы, двустороннего поражения и наличия отека ДЗН. Было выявлено статистически значимое повышение ЭТ-1 у пациентов с отеком диска зрительного нерва ( $p=0,018$ ). Затем, из группы были исключены 20 пациентов, у которых произошла резорбция макулярного отека. У оставшихся 137 пациентов была определена статистически достоверная значимость уровня ЭТ-1  $p=0,008$ , HIF1 $\alpha$   $p=0,003$  и в меньшей степени HIF2 $\alpha$   $p=0,025$  при наличии ишемии макулы у пациентов с РВО. Не было выявлено статистической разницы в системном уровне ЭТ-1, HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$  в зависимости от локализации окклюзии, рецидива заболевания, двух- или одностороннего поражения глаз и ишемии периферии сетчатки.

Таким образом, было продемонстрировано, что повышенный уровень показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с РВО и МО ведет к развитию ишемии макулы.

Самым современным и чувствительным методом визуализации ишемии макулы на сегодняшний день является ОКТ-А (Coscas G., 2016). С помощью ОКТ-А удастся фиксировать среднее и внутреннее сосудистые сплетения, в то время как ФАГ демонстрирует только поверхностную сосудистую сеть.

В процессе работы, для проведения ОКТ-А был выбран 21 пациент с РВО в возрасте от 55 до 86 лет ( $69,9\pm 2,28$ ) с абсолютно прозрачными оптическими средами (помутнение хрусталика и деструкция стекловидного тела являлись критериями исключения), способных фиксировать взор на протяжении 3-5 минут. Данная выборка была произведена для получения наиболее точных результатов. У 8 человек диагностирована окклюзия центральной вены сетчатки, ишемического типа, средний возраст пациентов составил  $73,6\pm 3,4$  года. У 13 пациентов была окклюзия ветви центральной вены сетчатки, средний возраст  $67,6\pm 3,0$  года, при этом у 8 пациентов был выявлен ишемический тип и 5-ти не ишемический тип.

Таблица 2.

Данные функциональных и морфометрических методов обследования.

|  | ОЦВС<br>(ишемический<br>тип) | ОВЦВС<br>(ишемический тип) | ОВЦВС<br>(неишемический<br>тип) |
|--|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| МКОЗ                                   | 0,19±0,07*                   | 0,33±0,09***               | 0,66±0,08***                    |
| ЦТС, $\mu\text{m}$                     | 291,50±54,97                 | 341,37±28,29               | 280,20±15,19                    |
| ОМО, $\text{мм}^3$                     | 8,62±0,57                    | 9,48±0,48                  | 8,32±0,38                       |
| Толщина<br>хориоидеи,<br>$\mu\text{m}$ | 204,83±27                    | 250,0±10,78                | 192,2±21,78                     |

\* $p \leq 0.05$  между группами ОЦВС и ОВЦВС (неишемический тип)\*\*  $p \leq 0.05$  между группами ОЦВС и ОВЦВС (ишемический тип)\*\*\*  $p \leq 0.05$  между группами ОВЦВС (неишемический тип) и ОВЦВС (ишемический тип)

Как видно из представленной таблицы 2, наименьшие показатели МКОЗ обнаружены в группе с ишемическим типом ОЦВС, наивысшие – в группе с неишемическим типом ОВЦВС ( $p \leq 0,05$  между группами). Статистически достоверной корреляции между толщиной сетчатки и МКОЗ в группах выявлено не было. Данный факт свидетельствует о том, что в исследуемой категории пациентов увеличение толщины сетчатки не связано со снижением остроты зрения.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая корреляция между остротой зрения и степенью перфузии макулярной зоны при оценке зоны сканирования 6х6 мм. Наименьшая погрешность измерения отмечена при наибольшей зоне и радиусе сканирования. Уровень отсечения амплитуды «шумов» на полученные результаты не влиял. Таким образом, снижение МКОЗ связано с гипоперфузией фовеальной зоны в радиусе 6х6 мм, а не меньшего радиуса 3х3 мм. При сравнении перфузии по группам, статистически достоверные изменения были обнаружены вне зависимости от размера зоны сканирования и радиуса исследуемой области. У пациентов с ишемическим типом ОЦВС выявлена наименьшая площадь перфузии (Flow Area)(таблица №3). Разница между показателями пациентов с ишемическим и не ишемическим типом ОВЦВС была обнаружена только при малой зоне сканирования (3х3 мм), что наглядно показано в таблице 3.

Таблица 3.

## Показатели перфузии у пациентов с РВО по данным ОКТ-А.

| Размер зоны сканирования (мм) | Flow       | ОЦВС       | ОВЦВС (ишемический тип) | ОВЦВС (не ишемический тип) |
|-------------------------------|------------|------------|-------------------------|----------------------------|
| 3x3                           | R1.25 0,05 | 1,94±0,33* | 2,21±0,28***            | 2,87±0,17*/***             |
|                               | R1.25 0,07 | 1,27±0,21* | 1,48±0,24               | 2,09±0,13*                 |
|                               | R1.47 0,05 | 2,77±0,40* | 3,04±0,44***            | 4,11±0,23*/***             |
|                               | R1.47 0,07 | 1,77±0,32* | 2,11±0,34***            | 3,0±0,19*/***              |
| 6x6                           | R1.25 0,05 | 1,65±0,37* | 2,26±0,30               | 2,67±0,06*                 |
|                               | R1.25 0,07 | 1,08±0,23* | 1,49±0,20               | 1,74±0,06*                 |
|                               | R3.0 0,05  | 9,34±2,30* | 14,03±1,22              | 9,93±0,56*                 |
|                               | R3.0 0,07  | 5,91±1,55* | 8,82±1,14               | 9,92±0,56                  |

\* $p \leq 0,05$  между группами ОЦВС и ОВЦВС (не ишемический тип)

\*\*  $p \leq 0,05$  между группами ОЦВС и ОВЦВС (ишемический тип)

\*\*\*  $p \leq 0,05$  между группами ОВЦВС (не ишемический тип) и ОВЦВС (ишемический тип)

При анализе индекса кровотока (Index) статистически достоверная разница (при  $p \leq 0,05$ ) между показателями групп ОЦВС (ишемический тип) и ОВЦВС (не ишемический тип) выявлена в зоне сканирования 3x3 мм. Возможно, при ишемическом типе (больше при ОЦВС и в меньшей степени при ОВЦВС) наиболее подверженной ишемии зоной является фовеа и прилегающая к ней зона. Анатомически более бедная ретинальная сосудистая сеть (в фовеа она отсутствуют вовсе) быстрее реагирует на развитие РВО, в то время как, периферические отделы макулярной зоны компенсируют последствия сосудистой катастрофы за счет формирования анастомозов и телеангиоэктазий. Причем чем более глубокий слой мы анализируем (с капиллярами меньшего диаметра), тем большую площадь гипоперфузии регистрируем.

Анализ ОКТ-А- сканов показал, что у 4 из 8 пациентов с ишемическим типом ОЦВС зарегистрированы зоны гипоперфузии как в поверхностной, так и в глубокой сосудистой сети, у остальных 4 пациентов наблюдалась гипоперфузия только в глубоких сосудистых сетях. При ишемическом типе ОВЦВС у 7 пациентов были обнаружены зоны гипоперфузии как в поверхностной, так и в глубокой сети, и только у 1 пациента – в глубоких сетях. В группе с не ишемическим типом ОВЦВС у всех 5 пациентов была отмечена гипоперфузия только в глубоких слоях.

Анализ ОКТ- ангиограмм в сопоставлении с данными ФАГ показал высокую частоту встречаемости микроваскулярных аномалий у пациентов с РВО. В 7 случаях с ишемическим типом ОЦВС по данным ОКТ-А были обнаружены телеангиоэктазии и у 2 пациентов – микроаневризмы. В группе с ишемическим типом ОВЦВС у 6 пациентов диагностированы микроаневризмы, и у 6 – телеангиоэктазии. В группе с не ишемическим типом ОВЦВС у 3 пациентов выявлены телеангиоэктазии, у 2 микроаневризмы. По данным ФАГ в группе с ишемическим типом ОЦВС у 5 пациентов обнаружены телеангиоэктазии и у 5 – микроаневризмы, в группе с ишемическим типом ОВЦВС у 7 пациентов отмечены микроаневризмы, у 7 – телеангиоэктазии, в группе с не ишемическим типом ОВЦВС у 1 пациента диагностированы микроаневризмы, у 4 – телеангиоэктазии. Таким образом, ОКТ-А по выявлению микроваскулярных аномалий у пациентов с РВО, может быть сопоставима с ФАГ. Макулярная ишемия при РВО начинает свое развитие в глубоких слоях сетчатки, что затрудняет ее раннюю диагностику при использовании ФАГ, но она хорошо визуализируется при ОКТ-А. Таким образом, ОКТ-А, в основе которой лежит алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра, является высокоинформативным методом диагностики, позволяет обнаружить нарушения перфузии во всех сосудистых слоях центральной зоны сетчатки и выявить микроваскулярные аномалии у пациентов с РВО, и может быть сопоставима с ФАГ.

Проведен корреляционный анализ показателей ОКТ-А с маркерами эндотелиальной дисфункции. Анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и (Flow Area) площадью перфузируемых сосудов в зонах сканирования 3x3 и 6x6, при уровне отсечения «шумов» 0,05 и 0,07 и радиусе сканирования 1,25 мм и 1,47 мм. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и индексом кровотока (Index) в зонах сканирования 3x3 и 6x6, при уровне отсечения «шумов» 0,05 и 0,07 и радиусе сканирования 1,25 мм и 1,47 мм. Выявлена обратная

корреляционная зависимость между уровнем HIF2 $\alpha$ , индексом кровотока и площадью перфузируемых сосудов при зоне сканирования 3x3 и радиусе сканирования 1,25 мм уровне отсечения шумов 0,07, и в зоне сканирования 3x3 и радиусе 1,47 мм при уровне отсечения шумов 0,05.

### **Выводы:**

1. Впервые на достаточном клиническом материале (157 пациентов, 157 глаз) проанализированы результаты современных методов лечения и иммунологических паттернов макулярного отека вследствие ретинальных венозных окклюзий.

2. Наиболее стабильный эффект, в реальной клинической практике, при сроках наблюдения (12 месяцев), имел место при интравитреальном введении имплантата дексаметазона, по сравнению с монотерапией ранибизумабом или комбинированной терапией, что подтверждается статистическими данными расчёта общей линейной модели с повторными измерениями.

3. Показано влияние основных маркеров эндотелиальной сосудистой дисфункции (эндотелина-1, гипоксией-индуцированных факторов 1 $\alpha$  и 2 $\alpha$ ) на течение заболевания. Отмечено значимое повышение эндотелина-1 при отеке диска зрительного нерва ( $p=0,018$ ).

4. При отсутствии саморезорбции макулярного отека была выявлена достоверная разница ( $p=0,008$ ) уровня ЭТ-1, HIF1 $\alpha$  ( $p=0,003$ ) и HIF2 $\alpha$  ( $p=0,025$ ) и степени ишемии макулы.

5. Выявлен оптимальный алгоритм проведения ОКТ-ангиографии для оценки состояния перфузии макулярной зоны при ОЦВС. По данным ОКТ-А отмечена прямая корреляционная зависимость между максимальной корригируемой остротой зрения и степенью перфузии макулярной зоны. Наименьшая перфузия имела место при ишемическом типе ОЦВС. Макулярная ишемия при РВО преобладала в глубоких слоях сетчатки.

6. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем эндотелина-1 и площадью перфузируемых сосудов (от  $r=-0,668$ ,  $p=0,013$  до  $r=-0,583$ ,  $p=0,029$ ). Выявлена обратная корреляционная зависимость между

уровнем эндотелина-1 и индексом кровотока (от  $r=-0,710$ ,  $p=0,010$  до  $r=-0,538$ ,  $p=0,047$ ). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем HIF2 $\alpha$ , и площадью перфузируемых сосудов (от  $r=-0,610$ ,  $p=0,035$  до  $r=-0,586$ ,  $p=0,045$ ). Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем HIF2 $\alpha$  и индексом кровотока ( $r=-0,627$ ,  $p=0,022$ ).

7. Выявлена обратная корреляционная связь уровня ЭТ-1 и остроты зрения до лечения ( $r=-0,323$ ,  $p=0,034$ ) и после лечения ( $r=-0,384$ ,  $p=0,011$ ), так и уровня HIF1 $\alpha$  и остроты зрения до лечения ( $r=-0,336$ ,  $p=0,023$ ) и после лечения ( $r=-0,345$ ,  $p=0,019$ ).

### **Практические рекомендации:**

1. Учитывая изменения показателей ЭД у пациентов с РВО, следует оценивать концентрацию основных маркеров ЭД (ЭТ-1, HIF 1 $\alpha$ , HIF 2 $\alpha$ ). При повышении уровня данных маркеров, возможен неблагоприятный прогноз по максимально корригируемой остроте зрения.
2. В комплекс диагностических исследований пациентов с РВО следует включить современный метод - ОКТ-А, который позволяет обнаружить ишемию макулы в более ранние сроки и предупредить риск развития осложнений заболевания. Следует учитывать площадь перфузируемых сосудов (Flow Area) и индекс кровотока (Index) в зоне сканирования (3x3 мм).

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Podzolkov V., Budzinskaya M., Mikhailova M., Plyukhova A., Balatskaya N., Safronova T., Shelankova A. Association of cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension with occurrence of retinal vein occlusion // Hypertension.- Athens.- Abstract Book.- 2014.- P.141.
2. Будзинская М.В., Михайлова М.А., Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Сафронова Т.А., Сизова М.В., Шеланкова А.В. Роль липидного обмена и изменений антиоксидантной системы в развитии ретинальных венозных окклюзий // Вестник офтальмологии.- 2014; Т. 130 - № 3.- С. 3-8.

3. Михайлова М.А., Сизова М.В., Шеланкова А.В. Патогенез ретинальных венозных окклюзий // **Вестник офтальмологии.**- 2014; Т. 130 - № 2.- С. 88-92.
4. Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Андреева И.В., Савочкина О.А., Будзинская М.В. Эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки // **Современные технологии в офтальмологии.**- 2015. № 3. - С.184-186.
5. Михайлова М.А., Шеланкова А.В., Сизова М.В., Плюхова А.А.Изменение липидного профиля при ретинальных венозных окклюзиях. X Съезд офтальмологов России. Сб. науч.тр.- М.: 2015.-С. 155.
6. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Андреева И.В., Савочкина О.А., Щеголева И.В.Изучение терапевтического ответа, при интравитреальном введении ранибизумаба у пациентов с макулярным отеком на фоне ретинальных венозных окклюзий, в зависимости от полиморфизма 251А гена IL-8.VIII Российский общенациональный офтальмологический форум.Сб.науч.тр. - М.:2015.-С.990-994.
7. Шеланкова А.В., Сизова М.В., Михайлова М.А., Андреева И.В., Савочкина О.А., Будзинская М.В.Эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком при окклюзии центральной вены сетчатки, многолетнее наблюдение. XIV ВШО, Сб. науч.тр. - М.:2015.- С.126-135.
8. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Плюхова А.А., Нуриева Н.М., Фомин А.В.Изменение центральной зоны глазного дна при ретинальных венозных окклюзиях по данным оптической когерентной томографии-ангиографии // **Вестник офтальмологии.** - 2016; Т. 132 - № 5.- С.15-22.
9. Шеланкова А.В., Плюхова А.А., Михайлова М.А., Нуриева Н.М. Динамика уровня ЭТ-1 в периферическом кровотоке при различном течение ретинальных венозных окклюзий // **Отражение.** - 2017; Т. 1 - № 4.- С.37-39.
- 10.Шеланкова А.В., Будзинская М.В., Плюхова А.А., Михайлова М.А., Нуриева Н.М.Анализ изменений уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями // **Казанский медицинский журнал.** - 2017; Т. 98 - № 3. - С. 409-412.
- 11.Нуриева Н.М., Будзинская М.В., Шеланкова А.В. Отек диска зрительного нерва на фоне ретинальной венозной окклюзии. *Oftalmologiya.* -2017;№ 3.- С.87-93.

## Список сокращений

|           |   |
|-----------|---|
| РВО       | ретиальные венозные окклюзии                  |
| VEGF      | фактор роста эндотелия сосудов                |
| МО        | макулярный отек                               |
| ОЦВС      | окклюзия центральной вены сетчатки            |
| ОВЦВС     | окклюзия ветви центральной вены сетчатки      |
| ИВВ       | интравитреальное введение                     |
| ЭД        | эндотелиальная дисфункция                     |
| ЭТ-1      | эндотелин-1                                   |
| HIF       | гипоксией индуцированный фактор               |
| ОКТ       | оптическая когерентная томография             |
| ФАГ       | флуоресцентная ангиография                    |
| ОКТ-А     | оптическая когерентная томография ангиография |
| ДЗН       | диск зрительного нерва                        |
| МКОЗ      | максимально скорригированная острота зрения   |
| ВМД       | возрастная макулярная дегенерация             |
| ЦТС       | центральная толщина сетчатки                  |
| ОМО       | общий макулярный объем                        |
| Flow Area | площадь перфузируемых сосудов                 |
| Index     | индекс кровотока                              |