

Томографические параметры рецидивирующего течения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии

Д.Ю. Хохлова¹И.А. Лоскутов²

¹ МАУЗ «Городская клиническая больница № 11»
ул. Дзержинского, 17а, Челябинск, 454129, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):727-734

Цель: определить томографические параметры макулярной зоны, влияющие на рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки. **Пациенты и методы:** в ретроспективное исследование были включены 54 пациента (54 глаза) с макулярным отеком давностью не более 3 месяцев, у которых после трех инъекций афлиберцепта наблюдалась полная резорбция отека с его последующим рецидивом, что требовало продолжения терапии. Проведено стандартное офтальмологическое обследование, спектральная оптическая когерентная томография, интравитреальное введение афлиберцепта по стандартной методике, статистический анализ данных. **Результаты:** рецидив макулярного отека развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели после трех инъекций афлиберцепта. Нами выявлены наиболее значимые прогностические томографические параметры, влияющие на рецидивирующее течение макулярного отека на фоне интравитреального введения афлиберцепта: толщина сетчатки в фовеа более 500 мкм (OR 2,1, $p = 0,01$), наличие отслойки нейроэпителия (OR 5,1, $p = 0,001$), наличие гиперрефлективных включений (OR 3,7, $p = 0,03$), альтерация наружной пограничной мембраны (OR 4,7, $p = 0,01$), альтерация внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения (OR 3,4, $p = 0,01$), альтерация комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха» (OR 2,1, $p = 0,02$). **Заключение.** На рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии влияют исходные томографические параметры. Полученные нами результаты могут иметь значение в прогнозировании длительности и результативности лечения у конкретного пациента в начале заболевания, что делает подход к ведению более персонализированным, перспективным в экономическом, социальном и психологическом аспекте.

Ключевые слова: макулярный отек, афлиберцепт, окклюзия вен сетчатки, антиангиогенная терапия, спектральная оптическая когерентная томография

Для цитирования: Хохлова Д.Ю., Лоскутов И.А. Томографические параметры рецидивирующего течения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии. *Офтальмология*. 2021;18(3S):727-734. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-727-734>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Tomographic Parameters of Recurrent Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion during Antiangiogenic Therapy

D.Yu. Khokhlova¹, I.A. Loskutov²

¹ State Clinical Hospital № 11
Dzerzhinsky str., 17A, Chelyabinsk, 454129, Russian Federation

² Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation



D.Yu. Khokhlova, I.A. Loskutov

Contact information: Khokhlova Daria Y. dar.yu@mail.yu

727

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):727–734**

Purpose: to establish the tomographic parameters to predict the recurrent of macular edema due to retinal vein occlusion. **Patients and methods.** This is a retrospective study of 54 patients (54 eyes) with macular edema, no more than 3 months old, who had recurrent of macular edema after 3 intravitreal injections of aflibercept. Standard ophthalmological examination, spectral optical coherence tomography, intravitreal injections of aflibercept according to instruction, and statistical analysis of the data were conducted. **Results.** Recurrence of macular edema developed on average 6.3 ± 1.2 weeks after three injections of aflibercept. We identified of the most significant prognostic tomographic parameters affecting the recurrent of macular edema during intravitreal injections of aflibercept — central foveal thickness $> 500 \mu\text{m}$ (OR 2.1, $p = 0.01$), the presence of serous retinal detachment (OR 5.1, $p = 0.001$), the presence of hyperreflective foci (OR 3.7, $p = 0.03$), alteration of external limiting membrane (OR 4.7, $p = 0.01$), disruption of the photoreceptor innersegment/outer segment junction (OR 3.4, $p = 0.01$), disruption of retinal pigment epithelium (OR 2.1, $p = 0.02$). **Conclusion:** the recurrent of macular edema with retinal vein occlusion during antiangiogenic therapy depends on baseline tomographic parameters. Our results can be important in predicting the duration and effectiveness of antiangiogenic therapy in a particular patient at the beginning of the disease, which makes the approach to management more personalized, promising in economic, social and psychological aspects.

Keywords: macular edema, aflibercept, retinal vein occlusion, antiangiogenic therapy, spectral optical coherence tomography

For citation: Khokhlova D.Yu., Loskutov I.A. Tomographic Parameters of Recurrent Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion during Antiangiogenic Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):727–734. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-727-734>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Макулярный отек — ведущая причина снижения зрения при окклюзии вен сетчатки. Установлено, что при окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) макулярный отек, как правило, развивается в начале заболевания при окклюзии ветвей ЦВС в 5–15 %, при этом может развиваться не сразу, а в течение 1 года [1, 2]. Известно, что при естественном течении заболевания резорбция макулярного отека может наступить без лечения в среднем через 23–29 месяцев при окклюзии ЦВС, при окклюзии ветвей ЦВС — через 18–21 месяц [3]. По данным некоторых авторов, у трети пациентов с неишемическим типом ретинальной венозной окклюзии возможна спонтанная резорбция макулярного отека без лечения в течение 3 лет от начала заболевания. Речь идет о пациентах с исходной остротой зрения 0,5 и более и незначительной высотой макулярного отека [3]. Однако точные данные о частоте и сроках развития полной резорбции макулярного отека отсутствуют.

В настоящее время одним из основных методов лечения макулярного отека, вызванного окклюзией вен сетчатки, является антиангиогенная терапия в виде ежемесячных инъекций ингибитора ангиогенеза в стекловидное тело. Одним из таких препаратов, чья клиническая эффективность была доказана в рандомизированных клинических испытаниях, является афлиберцепт [4–7].

Афлиберцепт (Эйлеа®, Bayer, AG) — рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF 1 и VEGF 2, соединенных с доменом Fc человеческого IgG1. Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, связывающийся с VEGF-A и PlGF с большим сродством, чем их естественные рецепторы, и таким образом может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF-рецепторов.

По данным рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых исследований COPERNICUS и GALLILEO, пациентам с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки проводили интравитреальное введение 2 мг афлиберцепта каждые 4 недели в течение 6 месяцев подряд [4–7]. В результате было достигнуто достоверное повышение зрительных функций и снижение средней толщины сетчатки в фовеа по сравнению с контрольной группой. Причем лучшие показатели максимально корригируемой остроты зрения были зарегистрированы в группе с неишемическим типом окклюзии вен сетчатки [5]. Кроме того, процентная доля местных или системных проявлений в обеих группах была одинаковой. Переход в последующем на режим с увеличением интервалов между инъекциями при рецидиве макулярного отека позволял сохранить анатомические и функциональные результаты на прежнем уровне в течение 6 месяцев [5, 7]. Среднее количество интравитреальных инъекций за последующие 6 месяцев наблюдения составило 2,9 в исследовании COPERNICUS [5] и 2,5 в исследовании GALLILEO [7].

В клинической практике предугадать течение макулярного отека практически невозможно, поэтому важным для исследования является изучение факторов, которые могли бы быть предикторами, указывающими на возможный вариант течения заболевания.

По мнению одних авторов, рецидивы макулярного отека после его полной резорбции могут быть связаны с наличием центральной ишемии [8, 9]. По мнению других, на рецидив макулярного отека влияет ишемия на периферии сетчатки, которая способствует поддержанию высоких концентраций провоспалительных и ангиогенных факторов, приводящих к повторному развитию отека в макулярной зоне [10–12].

В некоторых исследованиях было показано, что рецидив макулярного отека связан с исходными

анатомическими изменениями в макулярной зоне, в частности с наличием кистовидных полостей в нейроэпителии [13, 14]. Частые рецидивы отека или длительная его персистенция могут приводить к нарушению архитектоники слоев сетчатки с формированием кистозной дегенерации, дисфункции клеток и их гибели с развитием стойкого снижения зрительных функций [15].

Морфологические изменения в макулярной зоне хорошо визуализируются при проведении спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ). Однако, несмотря на столь высокую детализацию картины спектральной ОКТ, оставались существенные, в том числе терминологические, расхождения между данными томографии и гистологических исследований, что служило предметом серьезных разногласий [16]. В связи с получением этих и других данных была создана международная группа экспертов для актуализации номенклатуры ОКТ и приведения ее в соответствие с данными гистологических исследований, названная Панелью Международной номенклатуры ОКТ (International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel). Результатом работы Панели явилась выработка консенсуса по номенклатуре ОКТ. Всего в картине спектральной ОКТ заднего отрезка глаза было выделено 18 слоев от стекловидного тела до склеры. Большинство слоев сохранили прежние названия, однако некоторые названия, в первую очередь наружных слоев сетчатки, претерпели существенные изменения. Так, термин «миоидная зона» представляет внутренние сегменты фоторецепторов, «эллипсоидная зона» — сочленение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов. В новой номенклатуре во внутренних отделах наружного ядерного слоя также выделен слой волокон Генле. С учетом неоднородной оптической плотности и отсутствия четких разделительных границ особые определения в номенклатуре получили слои хориоидеи [16]. Слой хориокапилляров определен как узкая полоска умеренной рефлективности во внутренних отделах хориоидеи. Слой Заттлера — широкий слой круглых или овальных гиперрефлективных контуров с гипорефлективным центром в средних отделах хориоидеи. Слой Галлера — широкий слой овальных гиперрефлективных контуров с гипорефлективным центром в наружных отделах хориоидеи. Склорохориоидальное сочленение — зона по наружной границе хориоидеи с выраженным изменением структуры, где крупные круглые или овальные контуры примыкают к гомогенной области различной рефлективности.

В данное время спектральная ОКТ является наиболее доступным и неинвазивным, в то же время высокоинформативным для диагностики структурных изменений сетчатки методом, который позволяет исследовать послойную структуру макулярной зоны [13, 14, 16–19].

С учетом этих данных изменения, выявленные на спектральной ОКТ, можно использовать как параметры, влияющие на течение различных заболеваний,

сопровождающихся изменениями в макулярной зоне, в том числе и при макулярном отеке вследствие окклюзии вен сетчатки. Определение томографических параметров макулярной зоны, которые могут стать предикторами течения макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, является, несомненно, актуальным для исследования.

Цель: определить томографические параметры макулярной зоны, влияющие на рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективное исследование, основанное на данных амбулаторных карт и выписок из историй болезни Городского офтальмологического центра МАУЗ «ГКБ №11 г. Челябинска».

Материал

В исследование были включены 54 пациента (54 глаза) с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки давностью не более 3 месяцев, у которых после 3 инъекций афлиберцепта, по данным спектральной ОКТ, наблюдалась полная резорбция отека с его последующим рецидивом. Средний возраст составил $62,4 \pm 7,5$ года, женщин было 35 (65 %), мужчин — 19 (35 %). Окклюзия центральной вены сетчатки была выявлена у 29 (54 %) пациентов, окклюзия ветвей ЦВС — у 25 (46 %).

Критериями исключения из исследования были: проведение спектральной ОКТ в других клиниках, несоответствие полученных изображений оптической когерентной томографии должному качеству для проведения анализа; наличие некомпенсированной глаукомы; интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца, а также витреоретинальные операции в анамнезе; любые глазные заболевания, кроме окклюзии вен сетчатки, которые сопровождаются изменениями в макулярной зоне, ранее проведенные интравитреальные инъекции ранибизумаба или дексаметазона, лазеркоагуляция сетчатки.

Методы исследования

Пациентам была проведена спектральная оптическая когерентная томография с использованием томографа DRI OCT-Triton, Торсон, Япония; по протоколу 3D Macular проводили измерение центральной толщины сетчатки, толщины хориоидеи, оценку структурных изменений макулярной зоны, по протоколу 3D WIDE — оценку комплекса ганглиозных клеток в макулярной зоне (слой нервных волокон, ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой). Рецидивом макулярного отека считали возникновение отека после его полной резорбции через 3 месяца от начала терапии, то есть после 3 инъекций афлиберцепта, что требовало продолжения лечения.

Интравитреальные инъекции афлиберцепта проводили по стандартной методике в дозе 2,0 мг в количестве 3 последовательных инъекций.

Таблица 1. Четырехпольная таблица 2×2 для расчета отношения шансов**Table 1.** Quadruple 2×2 table for calculating odds ratios

	Исход есть (1) / There is an outcome (1)	Исхода нет (0) / No escape (0)
Фактор риска есть (1) / There is a risk factor (1)	A	b
Фактора риска нет (0) / No risk factor (0)	C	d

Статистический анализ данных

Анализ результатов выполняли с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics v 20.0.

При выполнении описательной статистики предварительно проводили проверку соответствия распределения значений закону нормального распределения по критерию Колмогорова — Смирнова. Результаты выражали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для исследования статистической значимости двух зависимых выборок, не соответствующих закону нормального распределения, использовали критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления прогностических томографических параметров, которые могут оказывать влияние на рецидивирующее течение макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, производили расчет отношения шансов (OR) с применением таблиц сопряженности 2×2 (табл. 1) и анализом 95 % доверительного интервала (ДИ).

Для данной таблицы отношение шансов рассчитывали по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}.$$

Если отношение шансов превышает 1, то фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода; если значение меньше 1, то имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода; если равен 1, то фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода. Если доверительный интервал не включает 1, т.е. оба значения границ или выше, или ниже 1, делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$. Если доверительный интервал включает 1, то есть его верхняя граница больше 1, а нижняя — меньше 1, делали вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$.

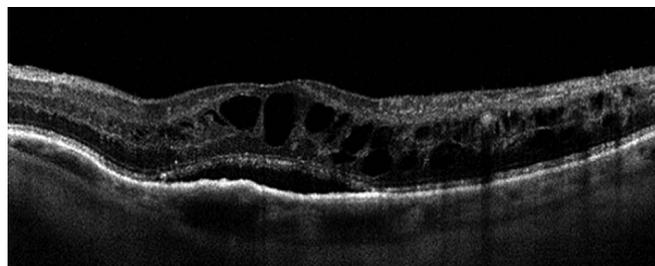


Рис. 1. Сочетание кистовидных полостей и отслойки нейроэпителия в макулярной зоне

Fig. 1. Combination of intraretinal cystoid areas and subretinal fluid

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения структурных изменений макулярной зоны, которые могли бы быть предикторами рецидивов макулярного отека у пациентов с окклюзией вен сетчатки, мы провели детальный анализ данных спектральной ОКТ до начала лечения.

Так, среди обследуемых нами пациентов толщина сетчатки в фовеа составила в среднем $610,5 \pm 195,5$ мкм, толщина хориоидеи (комплекс хориокапилляры, слой Саттлера, слой Галлера) — $255,5 \pm 15,3$ мкм.

При исследовании параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной зоны (слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) установлено, что толщина комплекса ганглиозных клеток в среднем составила $108,9 \pm 26,0$, что было в пределах нормы, установленной программой томографа.

У всех пациентов мы определили наличие интраретинальной жидкости — кистовидных полостей различных размеров и локализации (рис. 1). Во внутреннем ядерном слое преимущественно локализовались мелкие кистовидные полости, средние и крупные — в наружном ядерном и слое волокон Генле (внутренний отдел наружного ядерного слоя).

У 41 (76 %) пациента мы определили сочетание интраретинальной (кистовидные полости) и субретинальной жидкости — отслойку нейроэпителия (ОНЭ) (рис. 1).

Высота ОНЭ при данном виде макулярного отека варьировала от 65 до 650 мкм, в среднем составляя $320,5 \pm 113,2$ мкм. Протяженность ОНЭ занимала от 1,5 до 6,5 мм, в среднем $3,6 \pm 1,7$ мм.

Кроме того, при проведении спектральной ОКТ у 36 (67 %) пациентов в слоях сетчатки были выявлены мелкие гиперрефлективные включения (рис. 2).

При изучении структуры наружной пограничной мембраны у 37 (69 %) пациентов мы наблюдали альтерацию

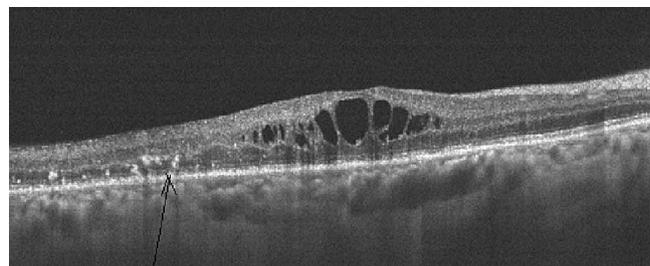


Рис. 2. Гиперрефлективные включения в наружных слоях сетчатки в макулярной зоне (показаны стрелкой)

Fig. 2. Hyperreflective foci in the outer layers of the retina in the macular (shown by an arrow)

данного слоя, что выражалось в нечеткости, прерывистости линии на спектральной ОКТ.

При изучении структуры миодной зоны, которая соответствует внутренним сегментам фоторецепторов, эллипсоидной зоны (сочленение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов), а также наружных сегментов фоторецепторов как анатомически и томографически близких структур у 40 (74 %) пациентов была выявлена альтерация данных слоев, что заключалось в нечеткости, прерывистости линий, изменении рефлексивности.

Комплекс «пигментный эпителий / мембрана Бруха» в 72 % случаев был не изменен, в 28 % была выявлена дезорганизация его структуры.

Динамика морфологических параметров на фоне интравитреального введения афлиберцепта

Динамика толщины сетчатки в фовеа

Мы провели анализ динамики толщины сетчатки в фовеа на фоне интравитреального введения афлиберцепта. Данные представлены на рисунке 3.

Как следует из рисунка 3, в исследуемой нами группе пациентов через 1 месяц после начала терапии было зарегистрировано достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа практически в 3 раза с сохранением данной тенденции на последующих сроках наблюдения ($p < 0,05$).

После 3 инъекций афлиберцепта в исследуемой нами группе пациентов было зарегистрировано достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа с $610,5 \pm 195,5$ до $215,3 \pm 64,5$ мкм ($p = 0,01$), полная резорбция макулярного отека с восстановлением профиля центральной ямки, отсутствием кистовидных полостей и прилеганием ОНЭ. Однако в 75 % случаев альтерация наружных слоев сетчатки сохранялась, в 25 % гиперрефлективные включения присутствовали. Достоверных изменений

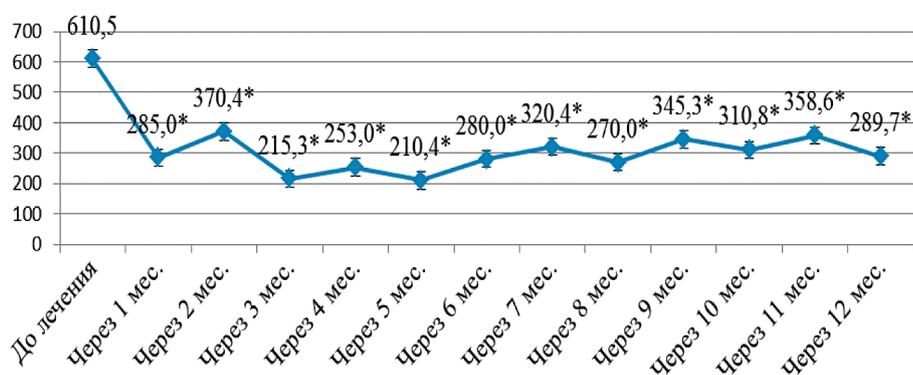


Рис. 3. Динамика средней толщины сетчатки в фовеа на фоне интравитреального введения афлиберцепта

Примечание: * $p < 0,05$, достоверная разница значений в отношении «до лечения» (критерий Вилкоксона).

Fig. 3. Mean change in central fovea thickness from baseline

Note: * $p < 0.05$, in relation to baseline (Wilcoxon test).

толщины хориоидеи на фоне антиангиогенной терапии зарегистрировано не было.

Рецидив макулярного отека развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели от последней инъекции афлиберцепта. Структурно макулярный отек при рецидиве по морфологическим изменениям был схож с исходным, но достоверно меньшим по высоте (толщина сетчатки в фовеа составила $430,4 \pm 73,2$ мкм, $p = 0,03$).

С целью выявления прогностически значимых исходных томографических параметров, которые могут оказывать влияние на рецидивы макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, был использован расчет отношения шансов (ОШ). Результаты представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, шанс, что после трех инъекций афлиберцепта возникнет рецидив макулярного отека, в 2 раза выше при исходной толщине сетчатки в фовеа более 500 мкм, в 3 раза выше при наличии в структуре сетчатки гиперрефлективных включений и в 5 раз выше при наличии ОНЭ. Кроме того, возрастает шанс рецидивирующего течения макулярного отека также при наличии альтерации наружной пограничной мембраны, внутренних, наружных сегментов

Таблица 2. Отношение шансов рецидивирующего течения макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии

Table 2. The odds ratio of recurrent macular edema during of anti-VEGF therapy

Исходные показатели до лечения / Baseline parameters	Отношение шансов [95 % доверительный интервал для ОШ], p / Odds ratio [95 % DI for OR], p
Толщина сетчатки в фовеа > 500 мкм / Central fovea thickness > 500 μ m	2,1 [1,9–8,8], 0,01
Толщина комплекса ганглиозных клеток <100 мкм / GCC thickness < 100 μ m	1,1 [0,4–2,7], 0,5
Наличие ОНЭ / Serous retinal detachment	5,1 [2,5–7,8], 0,001
Наличие гиперрефлективных включений / Hyperreflective foci	3,7 [1,7–5,9], 0,03
Альтерация наружной пограничной мембраны / Destruction of external limiting membrane	4,7 [2,1–8,3], 0,01
Альтерация внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения / Destruction of photoreceptor inner segment/outer segment	3,4 [2,7–5,4], 0,01
Альтерация пигментного эпителия / мембраны Бруха / Destruction of retinal pigment epithelium	2,1 [1,6–2,9], 0,02
Толщина хориоидеи <200 мкм / Choroid thickness <200 μ m	0,9 [0,4–1,7], 0,7

фоторецепторов и зоны их сочленения как анатомически и томографически близких структур и комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха».

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, макулярный отек является причиной снижения остроты зрения у пациентов с окклюзией вен сетчатки, что приводит к слабозрению, снижению качества жизни, трудоспособности и в некоторых случаях к инвалидности.

Несмотря на имеющиеся современные методы терапии макулярного отека, длительность заболевания довольно продолжительна, зачастую требует постоянного мониторинга, ежемесячных инъекций интравитреальных препаратов вследствие рецидива отека, что существенно может снижать приверженность к лечению со стороны пациента, комплаентность и обуславливать экономические затраты.

В настоящее время важным вопросом в понимании патогенеза рецидивов макулярного отека является определение факторов, которые могут способствовать его возникновению.

По данным литературы, большое количество исследований было посвящено данной проблеме и основной акцент был сделан на некоторых исходных иммунологических параметрах. Так, Н. Noma и соавт. отмечали, что рецидив макулярного отека может быть связан с повышенной концентрацией провоспалительных и ангиогенных факторов во влаге передней камеры, таких как: VEGF Receptor 1, VEGF Receptor 2, VEGF, плацентарный фактор роста (PIGF), молекулы адгезии — soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), monocyte chemoattractant protein-1, интерлейкины 6, 8, 12, 13, которые поддерживают воспаление, приводя в повторному возникновению отека даже на фоне антиангиогенной терапии [12]. К аналогичным выводам пришли и другие авторы [11, 20, 21].

Некоторыми исследователями была установлена зависимость рецидивов макулярного отека от наличия центральной ишемии. Так, по результатам исследования Kwang-Eon Choi и соавт. на основании ОКТ-ангиографии были сделаны выводы о прямой связи рецидивов макулярного отека с площадью неперфузионных зон в пределах поверхностного капиллярного сплетения [8].

Другие авторы определяли зависимость рецидивов макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии от наличия периферической ишемии. Так, по данным К. Abri Aghdam и соавт. отсутствие на периферии перфузии сетчатки, которая была выявлена при выполнении сверхширокопольной флуоресцентной ангиографии у пациентов с окклюзией ЦВС, достоверно коррелирует с количеством необходимых интравитреальных инъекций ранибизумаба, которые выполняли при необходимости при рецидиве макулярного отека.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме рецидивов макулярного отека,

данных о зависимости характера течения заболевания от исходных морфологических изменений в макулярной зоне недостаточно. Между тем именно исходные морфометрические показатели могли бы уже при первом визите пациента быть использованы для прогнозирования предполагаемого результата терапии, длительности заболевания, количества интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов.

В нашем исследовании мы решили использовать параметры спектральной ОКТ как неинвазивного и высокоинформативного метода анализа структурных изменений для определения прогностически значимых факторов рецидива макулярного отека.

На первом этапе мы провели анализ исходных структурных изменений макулярной зоны. Как и ряд авторов, которые в своих исследованиях указывали на характерные для окклюзии вен сетчатки изменения в макуле — увеличение толщины сетчатки в фовеа, наличие кистовидных полостей [1, 21], мы также выявили указанные изменения.

Кроме того, мы определили, что при развитии макулярного отека возникает деструкция наружной пограничной мембраны (69 %). Наружная пограничная мембрана является соединительным комплексом между клетками Мюллера и фоторецепторами и обладает барьерными свойствами в отношении макромолекул. В то же время повреждение мюллеровых клеток может способствовать деструкции наружной пограничной мембраны, увеличению толщины сетчатки и нарушению ее барьерных функций, что приводит к одновременному накоплению интра- и субретинальной жидкости [19]. В соответствии с этим мы также предположили, что данный томографический параметр может служить предиктором рецидива макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии.

При изучении структуры миоидной, эллипсоидной зоны, а также наружных сегментов фоторецепторов как анатомически и томографически близких структур у 74 % пациентов была выявлена альтерация данных слоев. Деструкция комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха» была выявлена в 28 % случаев.

По данным некоторых исследований особое значение как биомаркер эффективности лечения имеет эллипсоидная зона — высокорелевантная граница, соединение между внутренними и наружными сегментами, которая клинически определяет целостность фоторецепторов [19]. В связи с этим деструкция данного слоя может также быть предвестником рецидивов макулярного отека.

Некоторыми авторами отмечено, что нарушение архитектоники наружных слоев сетчатки неизбежно сопровождается структурными нарушениями внутренней сетчатки [19]. Дезорганизация внутренних слоев сетчатки — параметр, определяемый неинвазивным методом и являющийся важным предиктором возможности функционального восстановления, который стал

применяться в прогнозировании возможного результата лечения.

По нашим данным, в ранние сроки (до 3 месяцев от начала заболевания) внутренние слои сетчатки менее подвергаются повреждению. Изменений параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной зоны (слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) зарегистрировано не было. Однако это может быть связано с небольшой выборкой пациентов и изучено более подробно в дальнейших работах.

В нашем исследовании мы определили у 67 % пациентов наличие гиперрефлективных включений в наружных слоях сетчатки. По данным литературы, гиперрефлективные включения — это белковые или липидные отложения, которые образуются после разрушения внутреннего гематоретинального барьера и могут быть предшественниками твердых экссудатов [19]. Гиперрефлективные включения признаны биомаркерами диабетического макулярного отека, которые активируются в результате воспалительного ответа клетками микроглии [22, 23]. При отсутствии повреждения наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны отмечено отсутствие этих фокусов, при признаках повреждения происходит миграция в сосудистую оболочку, что сопровождается снижением остроты зрения. Учитывая эти данные, мы предположили, что наличие гиперрефлективных включений в сетчатке при макулярном отеке вследствие окклюзии вен сетчатки также может быть предвестником рецидива отека.

Кроме того, по данным спектральной ОКТ у 76 % пациентов мы выявили наличие ОНЭ, которая представляет собой скопление внеклеточной жидкости между внешними сегментами фоторецепторов и ретинальным пигментным эпителием. ОНЭ связана с повышением проницаемости хориокапилляров и нарушением наружного гематоретинального барьера.

При оценке динамики морфологических показателей на фоне антиангиогенной терапии в нашем исследовании на фоне интравитреального введения афлиберцепта было зарегистрировано достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа, на что также было указано в ранее проведенных исследованиях [4–7].

По данным нашего исследования, рецидив макулярного отека после последней инъекции афлиберцепта развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели, что было сопоставимо с данными других авторов [6, 7]. Рецидив был морфологически схож с исходным, однако достоверно меньшим по высоте.

Для определения основных томографических паттернов рецидивирующего течения макулярного отека мы провели расчет отношения шансов. Так, мы получили следующее. Шанс, что после трех инъекций афлиберцепта возникнет рецидив макулярного отека, в 2 раза выше при исходной толщине сетчатки в фовеа более 500 мкм. По нашим предположениям, данный факт может быть

связан не только с истинной толщиной, но и с часто встречающейся ОНЭ, которая автоматически увеличивает высоту макулярного отека. На исходно бóльшую толщину сетчатки в фовеа у пациентов с наличием ОНЭ указывали и другие авторы [24–26].

Кроме того, в настоящем исследовании мы определили, что наиболее важным фактором, обуславливающим характер течения макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, является наличие ОНЭ, которое в 5 раз повышает шанс рецидива отека. Данный факт может быть связан с тем, что при наличии не только интравитреальной, но и субретинальной жидкости в макуле может быть в большей мере повышена и продукция провоспалительных и ангиогенных факторов, обуславливающих рецидивы, что требует дополнительных инъекций препарата [27].

По нашим данным, наличие в структуре сетчатки гиперрефлективных включений в 3 раза повышает шанс развития рецидива макулярного отека, что также может быть связано с активностью провоспалительных факторов при наличии данных изменений, которые поддерживают воспаление, приводя к повторному развитию отека [22, 23].

Кроме того, возрастает шанс рецидивирующего течения макулярного отека в 2–4 раза и при наличии альтерации наружной пограничной мембраны, внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения как анатомически и томографически близких структур, а также комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха». Данный факт может быть обусловлен деструктивными изменениями в слоях сетчатки с последующим повторным просачиванием и накоплением жидкости через несостоятельный гематоретинальный барьер, например при отсутствии коррекции основных фактов риска.

Таким образом, полученные нами результаты оценки влияния томографических параметров на течение макулярного отека могут играть роль в прогнозировании длительности и результативности лечения у конкретного пациента в начале заболевания, что делает подход к ведению более персонализированным, перспективным в экономическом, социальном и психологическом аспектах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки уже в ранние сроки начала заболевания наблюдается изменение структуры сетчатки: увеличение толщины сетчатки в фовеа в среднем до $610,5 \pm 195,5$ мкм, наличие кистовидных полостей, нередко в сочетании с отслойкой нейроэпителия (76 %), альтерация наружных слоев сетчатки. Однако внутренние слои сетчатки и хориоида могут оставаться интактными.

Рецидив макулярного отека при окклюзии вен сетчатки развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели после трех инъекций афлиберцепта.

На рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии влияют исходные томографические параметры: толщина сетчатки в фовеа >500 мкм, наличие отслойки нейрорепарации, гиперрефлективных включений в слоях сетчатки, альтерация наружной пограничной мембраны,

внутренних, наружных сегментов фоторецепторов, зоны их сочленения, пигментного эпителия.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Лоскутов И.А. — концепция и дизайн исследования; написание текста;
Хохлова Д.Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J. Ophthalmol.* 1994;42(3):109–132.
- Scholl S., Augustin A., Loewenstein A. General pathophysiology of macular edema. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011;21:10–19. DOI: 10.5301/EJO.2010.6050
- McIntosh R.L., Rogers S.L., Lim L. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117:1113–1123. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.060
- Boyer D., Heier J., Brown D.M., Clark W.L., Vittori R. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1024–1032. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.042. 1
- Brown D.M., Heier J.S., Lloyd Clark W., Boyer D.S., Vittori R., Berliner A.J. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *American Journal of Ophthalmology.* 2013;155(3):429–437. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.026
- Holz F.G., Roeder J., Ogura Y., Korobelnik J.-F., Simader C., Groetzbach G., Vittori R., Berliner J., Hiemeyer F., Beckmann K., Zeitz O., Sandbrink R. VEGF trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *British Journal of Ophthalmology.* 2013;97(3):278–284. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301504
- Korobelnik J., Holz F.G., Roeder J., Ogura Y. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology.* 2014;121(1):202–208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
- Choi K.E., Yun C., Cha J., Kim S.W. OCT angiography features associated with macular edema recurrence after intravitreal bevacizumab treatment in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep.* 2019;9(1):14153. DOI: 10.1038/s41598-019-50637-8
- Jang J.H., Kim Y.C., Shin J.P. Correlation between macular edema recurrence and macular capillary network destruction in branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):341. DOI: 10.1186/s12886-020-01611-w
- Aghdam A.K., Reznicek L., Sanjari S.M., Klingenstein A., Kern M., Seidensticker F. Anti-VEGF treatment and peripheral retinal nonperfusion in patients with central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:331–336. DOI: 10.2147/OPHTH.
- Forooghian F., Kertes P.J., Eng K.T., Albani D.A., Kirker A.W., Merkur A.B., Falah N., Cao S., Cui J., Or C., Matsubara J.A. Alterations in intraocular cytokine levels following intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol.* 2016;51(2):87–90. DOI: 10.1016/j.cjoo.2015.11.001
- Noma H., Yasuda K., Shimura M. Change of cytokines after intravitreal ranibizumab in patients with recurrent branch retinal vein occlusion and macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Jan;31(1):204–210. DOI: 10.1177/1120672119885054
- Fujihara-Mino A., Mitamura Y., Inomoto N., Sano H., Akaiwa K., Semba K. Optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1305–1313. DOI: 10.2147/
- Groneberg T., Trattning J.S., Feucht N., Lohmann C.P., Maier M. Morphologic patterns on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) as a prognostic indicator in treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(9):1056–1062. DOI: 10.1055/s-0041-108680
- Mimouni M., Segev O., Dori D. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;182:160–167.
- Шпак А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия.* 2015;3:80–82. [Shpak A.A. New nomenclature of optical coherence tomography. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya.* 2015;3:80–82 (In Russ.)].
- Будзинская М.В., Мазурова Н.К., Егоров А.Е., Куроедов А.В., Лоскутов И.А., Плюхова А.А., Разик С., Рябцева А.А., Симонова С.В. Алгоритм ведения па-
- циентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отек. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(6):57–66. [Budzinskaya M.V., Mazurina N.K., Egorov A.E., Kuroedov A.V., Loskutov I.A., Plyuhova A.A., Razik S., Ryabceva A.A., Simonova S.V. Algorithm for the management of patients with retinal venous occlusions. Message 2. Macular edema. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2015;131(6):57–66 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131657-66
- Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Д.В., Аветисов К.С., Мазурова Ю.В. Динамика морфометрических параметров макулярной зоны у пациентов с глаукомой после факэмульсификации. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5-2):129–134. [Erichew V.P., Kozlova I.V., Kosova D.V., Avetisov K.S., Mazurova Yu.V. Dynamics of the macular zone morphometric parameters in patients with glaucoma after phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2019;135(5-2):129–134 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052129
- Будзинская М.В., Фурсова А.Ж., Педанова Е.К. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):117–124. [Budzinskaya M.V., Fursova A.Zh., Pedanova E.K. Specific biomarkers of response to antiangiogenic therapy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(2):117–124 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136021117
- Jung S.H., Kim K.A., Sohn S.W., Yang S.J. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 9;55(4):2290–2296. DOI: 10.1167/iov.13-13587
- Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю. Динамическая оценка морфологических и иммунологических параметров при макулярном отеке на фоне окклюзии вен сетчатки. *Практическая медицина.* 2017;3(104):25–29. [Drozdoва E.A., Hohlova D.Yu. Dynamic assessment of morphological and immunological parameters in macular edema against the background of retinal vein occlusion. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina.* 2017;3(104):25–29 (In Russ.)].
- Ogino K., Murakami T., Tsujikawa A., Miyamoto K., Sakamoto A., Ota M., Yoshimura N. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina.* 2012 Jan;32(1):77–85. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318217ffc7
- Do J.R., Park S.J., Shin J.P., Park D.H. Assessment of hyperreflective foci after bevacizumab or dexamethasone treatment according to duration of macular edema in patients with branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2021 Feb 1;41(2):355–365. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002826. PMID: 32349101
- Dogan E., Sever O., Köklü Çakır B., Celik E. Effect of intravitreal ranibizumab on serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2018;17(12):1465–1470. DOI: 10.2147/OPHTH.S162019
- Celik E., Dogan E., Turkoglu E.B., Çakır B., Alagoz G. Serous retinal detachment in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(1):9–11. DOI: 10.5935/0004-2749.20160004
- Khokhlova D.Yu., Drozdova E.A., Kuryshva N.I., Loskutov I.A. Optical coherence tomographic patterns in patients with retinal vein occlusion and macular edema treated by ranibizumab: a predictive and personalized approach. *EPMA J.* 2021 Mar 3;12(1):57–66. DOI: 10.1007/s13167-021-00233-6
- Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Исследование системного и локального уровня цитокинов при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии. *Медицинская иммунология.* 2018;20(3):365–372. [Drozdoва E.A., Hohlova D.Yu., Mezenceva E.A., Nikushkina K.V. Investigation of the systemic and local cytokines level in retinal vein occlusion against the background of antiangiogenic therapy. *Medical immunology (Russia) = Medicinskaya immunologiya.* 2018;20(3):365–372 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-365-372

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МАУЗ «Городская клиническая больница № 11»
Хохлова Дарья Юрьевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Дзержинского, 17а, Челябинск, 454129, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Лоскутов Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела
ул. Россоломо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

State Clinical Hospital No. 11
Khokhlova Daria Yu.
PhD, ophthalmologist
Dzerzhinsky str., 17A, Chelyabinsk, 454129, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Loskutov Igor A.
MD, senior research officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Д.Ю. Хохлова, И.А. Лоскутов