

Эффективность применения афлиберцепта у лиц с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией в сочетании с хирургией катаракты

А.А. Кузнецов — заведующий офтальмологическим центром¹, аспирант кафедры глазных болезней²

Е.В. Тур — канд. мед. наук, доцент кафедры глазных болезней²

А.В. Зурочка — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник³

В.С. Рыкун — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой глазных болезней²

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 70

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

Цель работы — изучение эффективности применения антиVEGF-препарата Афлиберцепта в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД) при одномоментной факэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). **Материал и методы.** Проведено краткосрочное, проспективное, контролируемое, нерандомизированное сравнительное исследование влияния афлиберцепта на динамику остроты зрения, морфометрических параметров макулярной области сетчатки и иммунологический офтальмологический статус при одномоментной ФЭК у 31 пациента с неоваскулярной ВМД в течение месяца от начала применения препарата. **Результаты.** Интравитреальное введение афлиберцепта приводит к уменьшению диффузного отека сетчатки в макулярной области, уменьшению размеров отслойки нейро- и пигментного эпителия, уменьшению размеров хориоидальной неоваскуляризации, что в ряде случаев сопровождается повышением остроты зрения, особенно при одновременном проведении ФЭК. Проведение ФЭК с имплантацией ИОЛ не усугубляет течение ВМД и не влияет на эффективность действия афлиберцепта. Определение иммунного статуса в данном исследовании не показало себя как релевантный метод оценки эффективности действия антиVEGF-препарата. **Заключение.** Интравитреальное введение ингибитора VEGF афлиберцепта (Эйлеа, «Байер Фарма АГ», Германия) является эффективным методом лечения неоваскулярной ВМД, в том числе при одномоментной хирургии катаракты.

Ключевые слова: афлиберцепт, возрастная макулярная дегенерация, антиVEGF-терапия, мультиплексный анализ.

Для цитирования: Кузнецов А.А., Тур Е.В., Зурочка А.В., Рыкун В.С. Эффективность применения афлиберцепта у лиц с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией в сочетании с хирургией катаракты. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 20-8. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-20-28.

Одной из основных причин потери центрального зрения является возрастная макулярная дегенерация (ВМД, Н35.3 по МКБ-10). ВМД вызывает слепоту у многих пожилых людей в развитых странах [1].

По оценкам, в мире около 9 % (каждый 11 человек) населения в возрасте от 45 до 85 лет имеют ВМД, при этом примерно у 20 % людей с ВМД развивается неоваскулярная (влажная) ВМД, в патогенезе которой

основную роль играет неоваскулогенез и отек сетчатки [2]. При отсутствии лечения данной патологии пациент теряет центральное зрение, резко снижается качество его жизни. Ранее было показано, что появление новообразованных сосудов при данном типе патологии глаза связано с повышением концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также других биологически активных веществ во влаге передней камеры, в жидкости стекловидного тела и в сетчатке [3]. В связи с этим золотым стандартом лечения неоваскулярной ВМД является интравитреальное введение (ИВВ) антиVEGF-препаратов. В настоящее время для применения в офтальмологической практике зарегистрированы несколько подобных препаратов: Пегаптаниб (Макуген, «Пфайзер Инк», США), Бевацизумаб (Авастин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария), Ранибизумаб (Луцентис, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) и Афлиберцепт (Эйлеа, «Байер Фарма АГ», Германия). В Российской Федерации одобрены для применения в офтальмологии два из этих препаратов: Ранибизумаб, который успешно применяется с 2008 г., и Афлиберцепт, зарегистрированный в 2016 г. [4].

В то же самое время данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что лидирующей причиной устранимой слепоты во всем мире является возрастная катаракта. В литературе имеются данные о том, что фактоэмульсификация катаракты (ФЭК) при наличии сопутствующей ВМД может приводить к ухудшению течения ВМД, особенно при отсутствии ее лечения. Кроме того, применение ирригационных растворов во время ФЭК теоретически может приводить к увеличению объема внутриглазной жидкости, что в свою очередь может привести к уменьшению концентрации и эффективности антиVEGF-препарата. Таким образом, изучение эффективности одномоментной ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и ИВВ антиVEGF-препарата с целью лечения ВМД является актуальной проблемой.

В связи с вышеизложенным **ЦЕЛЬЮ** настоящей работы явилось изучение эффективности применения недавно появившегося на российском рынке ингибитора VEGF афлиберцепта (Эйлеа, «Байер Фарма АГ», Германия) в лечении неоваскулярной ВМД при одномоментной ФЭК с имплантацией ИОЛ.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи: оценить влияние ФЭК с имплантацией ИОЛ на состояние макулярной области сетчатки у лиц с неоваскулярной ВМД по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), оценить влияние афлиберцепта на состояние макулярной области сетчатки при изолированном ИВВ и в сочетании с ФЭК с имплантацией ИОЛ, оценить влияние изучаемого препарата на иммунный офтальмологический статус.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено краткосрочное, проспективное, контролируемое, нерандомизированное сравнительное исследование влияния афлиберцепта на динамику остроты зрения, морфометрических параметров макулярной области сетчатки и иммунологический офтальмологический статус при одномоментной хирургии катаракты у лиц с неоваскулярной ВМД в течение месяца от начала применения изучаемого лекарственного средства.

Организация исследования соответствовала положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Для исследования был отобран 31 пациент, поступивший в офтальмологический центр Челябинской областной клинической больницы для планового хирургического лечения ВМД и катаракты. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения являлись: наличие неоваскулярной ВМД, согласно критериям классификации, принятой в Генуе в 1996 г., а именно таким как: наличие отслойки пигментного эпителия (ОПЭ) сетчатки в ассоциации с отслойкой нейроэпителия (ОНЭ) или другими признаками возрастной макулопатии; наличие субретинальной неоваскулярной мембраны; наличие интратетинальных, субретинальных и субпигментно-эпителиальных фиброзно-глиальных изменений или фибриноподобных отложений; субретинальные кровоизлияния, не связанные с другими заболеваниями сетчатки; твердые экссудаты в макулярной области при наличии других признаков экссудативной формы ВМД, не связанные с другими заболеваниями сетчатки, в сочетании с центральной или незрелой катарактой II–III плотности по L. Buratto. У каждого пациента проводили лечение и, соответственно, собирали данные для исследования только одного глаза. Критериями исключения являлись: наличие различных видов глаукомы, наличие анамнестических указаний на увеит, отслойку сетчатки, тромбоз центральной артерии или центральной вены сетчатки, дегенеративная миопия, недостаточная для проведения ОКТ прозрачность оптических сред (центральные рубцы роговицы, дистрофия роговицы, зрелая катаракта), беременность, острые нарушения коронарного и церебрального кровотока, нарушения ритма сердца, алкоголизм, онкологические и психические заболевания.

Кроме неоваскулярной ВМД и катаракты, включенные в исследование пациенты имели сопутствующие соматические заболевания. В изученной популяции больных чаще всего встречалась гипертоническая болезнь (25 случаев, 80,6 %), реже — ишемическая болезнь сердца (12 случаев, 38,7 %), в единичных случаях у пациентов была диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких и дисциркуляторная энцефалопатия.

Лечение неоваскулярной ВМД проводилось в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями» [5]. Хирургическое лечение возрастной катаракты проводилось в соответствии со «Стандартом специализированной медицинской помощи» [6]. Для лечения сопутствующих заболеваний по показаниям пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины.

Методом сплошной выборки были сформированы три группы пациентов: пациентам 1-й группы проводили только хирургическое лечение катаракты; пациентам 2-й группы проводили одномоментную хирургию катаракты и ИВВ антиVEGF-препарата и пациентам 3-й группы проводили только ИВВ антиVEGF-препарата. Хирургия катаракты проводилась одним хирургом с соблюдением стандартных протоколов операции: ФЭК с имплантацией заднекамерной гибкой ИОЛ выполнялась с помощью офтальмологической микрохирургической системы Stellaris PC («Бауш энд Ломб», США) через разрез 2,2 мм. Для хирургического вмешательства выбирали глаз, на котором была диагностирована неоваскулярная ВМД и катаракта, в случае наличия этих патологий на обоих глазах вмешательство проводили на худшем глазу, но с соблюдением условий включения в исследование. В качестве предоперационной подготовки за 2 дня до оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде для профилактики инфекционных осложнений в оперированный глаз назначали капли глазные Левофлоксацин 0,5 % 4 раза в день на протяжении 5 дней (Офтаквикс, «Сантен», Финляндия). При возникновении офтальмогипертензии в послеоперационном периоде назначали комбинированный гипотензивный препарат, содержащий дорзоламида гидрохлорид 20 мг / 1 мл и тимолола малеат 5 мг / 1 мл (Косопт, «Сантен», Финляндия), 2 раза в день до купирования гипертензии. Для профилактики макулярного отека в послеоперационном периоде назначали глазные капли Дексаметазон 0,1 % 4 раза в день на протяжении 7 дней. ИВВ антиVEGF-препарата проводилось при наличии неоваскулярной ВМД в один глаз по стандартной методике в условиях операционной тем же хирургом. При наличии неоваскулярной ВМД на обоих глазах вмешательство проводили на худшем глазу. В качестве антиVEGF-препарата применяли афлиберцепт (Эйлеа, «Байер Фарма АГ», Германия) в дозе 2 мг (50 мкл раствора), согласно инструкции [7]. При одновременной хирургии катаракты и ИВВ антиVEGF-препарата (2-я группа пациентов) после завершения ФЭК и имплантации ИОЛ проводили ИВВ афлиберцепта. Для лечения выбирали глаз пациента, соответствовавший критериям включения, если оба глаза соответствовали критериям

включения, лечение проводили на худшем глазу. При необходимости для нормализации внутриглазного давления после ИВВ проводили выпускание внутриглазной жидкости через основной разрез.

За день до хирургического вмешательства, на 1-й и 3-й дни, а также через месяц после него всем больным проводили стандартное офтальмологическое обследование (визометрию стандартным способом с помощью таблиц Сивцева — Головина для определения остроты зрения для дали с определением максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), тонометрию по Маклакову, биомикроскопию, офтальмоскопию), а также ОКТ макулярной области (RTVue Premier, «Оптовью», США). При проведении ОКТ использовали протокол ММ5 — карта макулы 5 x 5 мм, определяли такие параметры, как протяженность и высоту ОПЭ, протяженность и высоту ОНЭ, толщину сетчатки суб- и парафовеолярно, наличие кистозных изменений, фиброваскулярной пролиферации, друз. Для оценки местного иммунитета глаза в день оперативного вмешательства и через месяц после него у всех больных, включенных в исследование, собирали нестимулированную слезную жидкость. Сбор образцов слезной жидкости проводили атравматично стерильной микропипеткой из латеральной части нижнего конъюнктивного свода одного глаза, на котором планировалось выполнение хирургического вмешательства, в объеме около 0,1–0,2 мл и помещали в стерильные маркированные пробирки типа Эппендорф 0,5 мл. Сразу после сбора образцы замораживали и хранили при температуре -70°C до проведения исследования. Все образцы были собраны примерно в одно и то же время суток (с 10:00 до 11:00) до инстилляций каких-либо глазных капель. Анализ полученной слезной жидкости проводили на приборе Luminex Magpix (США) с помощью набора реактивов для мультиплексного анализа Bio-Rad (США). Определяли концентрацию основного фактора роста фибробластов (Basic FGF), хемокина эотаксина (Eotaxin), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона- γ (INF- γ), интерлейкинов (IL): IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, индуцибельного протеина-10 (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), макрофагальных воспалительных белков-1 α и -1 β (MIP-1 α и MIP-1 β), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), VEGF (всего 27 биологически активных веществ, БАВ).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Количественные показатели обрабатывали методами описательной статистики и выражали в виде средней

арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп использовали критерий для сравнения множественных несвязанных выборок Краскелла — Уоллиса. При выявлении неоднородности полученных групп характер межгрупповых различий уточняли с помощью U-критерия Манна — Уитни (для непрерывных показателей), предназначенного для выявления различий в двух несвязанных выборках, или точного критерия Фишера (для номинальных показателей). Анализ динамики количественных показателей в каждой группе выполняли с помощью парного критерия Вилкоксона, предназначенного для выявления значимости различий в двух связанных выборках. О значимости межгрупповых различий через месяц после хирургического лечения судили по U-критерию Манна — Уитни. При проверке статистических гипотез достоверными считались различия при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности был обследован и пролечен 31 пациент (31 глаз). Анализ исходной сопоставимости групп (табл. 1) выявил отсутствие значимых межгрупповых различий по демографическим характеристикам, сопутствующим заболеваниям и их фармакотерапии, исходной МКОЗ и большинству морфометрических параметров макулярной области по данным ОКТ, кроме наличия ОПЭ (в группу пациентов, которым проводили только хирургию катаракты, не входили пациенты с наличием ОПЭ по данным ОКТ макулярной области).

Анализ исходной сопоставимости параметров ультразвука при проведении ФЭК в 1-й и 2-й группах не выявил статистических различий (табл. 2).

Для оценки влияния ФЭК с имплантацией ИОЛ на состояние макулярной области сетчатки в раннем послеоперационном периоде у лиц с неоваскулярной ВМД проводили сравнительный анализ данных МКОЗ и морфометрических показателей макулярной области, полученных в 1-й и 3-й дни после оперативного вмешательства, а также через месяц после него в группе пациентов, которым выполняли только ФЭК. Анализ показал статистически значимое повышение остроты зрения, нарастающее от первого дня после операции (в среднем на одну строку по таблице Сивцева — Головина в сравнении с исходным показателем, $p = 0,02$, критерий Вилкоксона) к концу первого месяца (в среднем на 2 строки в сравнении с исходным, $p = 0,008$, критерий Вилкоксона) у данной группы лиц, и отсутствие значимого изменения ОКТ-параметров макулярной области (табл. 3), что свидетельствует о целесообразности проведения ФЭК у лиц с неоваскулярной ВМД, так как она приводит к улучшению остроты зрения и по данным ОКТ не ухудшает состояние макулярной области.

Для оценки влияния афлиберцепта в краткосрочном периоде наблюдения на состояние макуляр-

ной области сетчатки при изолированном ИВВ и в сочетании с ФЭК с имплантацией ИОЛ у пациентов с неоваскулярной ВМД проводили сравнительный анализ данных МКОЗ и морфометрических показателей макулярной области, полученных в 1-й и 3-й дни и через месяц после оперативного вмешательства. Анализ показал статистически значимое нарастание МКОЗ только в группе пациентов, которым проводили сочетанное вмешательство: ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта. Центральное зрение в данной группе пациентов улучшалось на следующий день после оперативного вмешательства (в среднем на 0,7 строки по таблице Сивцева — Головина в сравнении с исходным, $p = 0,008$, критерий Вилкоксона) и продолжало улучшаться к 3-му дню (в среднем на 1,5 строки по таблице Сивцева — Головина в сравнении с исходным, $p = 0,005$, критерий Вилкоксона) с сохранением результата до месяца после вмешательства ($p = 0,005$, критерий Вилкоксона) (табл. 4). Положительная динамика морфометрических параметров макулярной области проявлялась уже на 1-й день после оперативного вмешательства и сохранялась на всем сроке наблюдения (табл. 4): отмечено статистически значимое уменьшение толщины сетчатки субфовеально, парафовеально, высоты хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в сравнении с исходными показателями ($p = 0,003...0,02$, критерий Вилкоксона). Высота ОНЭ значимо уменьшалась к следующему дню после вмешательства ($p = 0,04$, критерий Вилкоксона), на 3-й день изменения не достигали статистической значимости ($p = 0,24$, критерий Вилкоксона). Значимое уменьшение высоты ОНЭ наступало к концу первого месяца ($p = 0,02$, критерий Вилкоксона). Статистически значимое уменьшение протяженности ОНЭ происходило на 3-й день после операции ($p = 0,04$, критерий Вилкоксона), протяженность ОНЭ продолжала статистически значимо уменьшаться к концу первого месяца ($p = 0,02$, критерий Вилкоксона). Статистически значимо также уменьшалась высота ХНВ на всех сроках наблюдения ($p = 0,02...0,046$, критерий Вилкоксона). Протяженность ХНВ статистически значимо уменьшалась только через 3 дня после вмешательства ($p = 0,03$, критерий Вилкоксона), через месяц протяженность ХНВ продолжала уменьшаться в сравнении с исходными показателями, однако изменения не достигали статистической значимости ($p = 0,13$, критерий Вилкоксона). Аналогичные изменения морфометрических параметров (уменьшение толщины сетчатки субфовеально, парафовеально, уменьшение высоты и протяженности ОНЭ на всех сроках наблюдения, $p = 0,007...0,043$, критерий Вилкоксона) наблюдалось и в группе пациентов, которым было проведено только ИВВ афлиберцепта, однако положительные изменения в состоянии макулярной зоны не сопровождались значимым повышением МКОЗ ($p = 0,10$, критерий Вилкоксона) (табл. 4), что явилось ожидаемым эффектом, так как

Таблица 1. Анализ сопоставимости групп больных с неоваскулярной ВМД и катарактой, включенных в исследование
Table 1. Analysis of the comparability of groups of patients with neovascular AMD and cataract included in the study

Показатели Parameters	Группы пациентов в зависимости от проведенного хирургического вмешательства Groups of patients depending on the performed surgical intervention			p
	ФЭК + ИОЛ PhEC + IOL (n = 11)	ФЭК + ИОЛ + ИВВ афлиберцепта PhEC + IOL + IVI of aflibercept (n = 11)	ИВВ афлиберцепта IVI of aflibercept (n = 9)	
Демографические характеристики Demographics (M ± m)				
Возраст, лет Age	74,55 ± 2,00	72,18 ± 2,24	70,89 ± 2,82	0,09
Мужчины / Женщины Men / Women	4 / 7	8 / 3	4 / 5	0,06
Сопутствующие заболевания Associated diseases				
Артериальная гипертензия Hypertension	8	9	8	0,56
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	4	5	3	0,45
Дисциркуляторная энцефалопатия Dyscirculatory encephalopathy	1	1	0	0,90
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	0	1	0	0,90
Фармакотерапия сопутствующего заболевания Pharmacotherapy of associated diseases				
Ингибиторы АПФ ACE inhibitor	5	7	7	0,78
β-адреноблокаторы Beta-adrenergic blocking agents	1	2	2	0,90
Антагонисты кальция Calcium channel blockers	1	2	1	0,80
Статины Statins	2	2	3	0,95
Острота зрения и морфометрические показатели макулярной области Visual acuity and morphometric parameters of the macular zone (M±m)				
МКОЗ, десятичные дроби по Сивцеву BCVA, decimal	0,20 ± 0,04	0,15 ± 0,05	0,39 ± 0,11	0,89
Толщина сетчатки субфовеолярно, мкм Retinal thickness subfoveal, μm	520,64 ± 70,57	445,27 ± 57,44	323,22 ± 44,25	0,28
Толщина сетчатки парафовеолярно, мкм Retinal thickness parafoveal, μm	535,00 ± 50,30	498,18 ± 38,99	470,33 ± 31,10	0,37
Высота ОНЭ, мкм Height of NE detachment, μm	96,18 ± 34,35	78,82 ± 24,52	78,00 ± 26,98	0,99
Протяженность ОНЭ, мкм Length of NE detachment, μm	1183,27 ± 397,76	1005,36 ± 380,62	813,67 ± 269,48	0,19
Высота ОПЭ, мкм Height of RPE detachment, μm	0	754,00 ± 324,10*	1365,56 ± 506,12*	0,02
Протяженность ОПЭ, мкм Length of RPE detachment, μm	0	68,18 ± 46,93*	152,11 ± 51,75*	0,02
Высота ХНВ, мкм Height of CNV, μm	240,46 ± 32,82	131,91 ± 37,27	85,67 ± 43,47	0,06
Протяженность ХНВ, мкм Length of CNV, μm	2568,64 ± 377,14	1627,72 ± 472,55	1131,11 ± 588,74	0,10
Наличие фиброваскулярной пролиферации, мкм Fibrovascular proliferation, μm	0	0,091 ± 0,090	0	0,40

Примечание. Пол, сопутствующие заболевания и их фармакотерапия представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сравнения выполнены с помощью критерия Краскелла — Уоллиса. При обнаружении значимых межгрупповых различий (в случае высоты и протяженности ОПЭ) проводили дополнительный анализ с помощью U-критерия Манна — Уитни; * — различия значимы по сравнению с 1-й группой; n — количество человек (глаз).

Note. PhEC — phacoemulsification; IOL — intraocular lens; IVI — intravitreal injection; ACE — angiotensin-converting enzyme; BCVA — best corrected visual acuity; NE — neuroepithelium; RPE — retinal pigment epithelium; CNV — choroidal neovascularisation. Age, visual acuity and morphometric parameters of the macular zone are represented as the mean and its standard error (M ± m); sex, associated diseases and their pharmacotherapy are represented by the number of subjects in whom the indicated variable in the corresponding row of the table was identified. Intergroup comparisons are performed using the Kruskal — Wallis test. When significant inter-group differences (in the case of height and length of the RPE detachment) were found, additional analysis was performed using the Mann — Whitney U test. * — differences are significant compared to group 1; n — number of patients (eyes).

Таблица 2. Анализ сопоставимости параметров ультразвука при проведении ФЭК в группах больных с неоваскулярной ВМД и катарактой, включенных в исследование ($M \pm m$)

Table 2. Analysis of the comparability of ultrasound parameters during phacoemulsification of cataracts in groups of patients with neovascular AMD and cataract included in the study ($M \pm m$)

Показатели Parameters	Группы пациентов в зависимости от проведенного хирургического вмешательства Groups of patients depending on the performed surgical intervention		p
	ФЭК + ИОЛ PhEC + IOL (n = 11)	ФЭК + ИОЛ + ИВВ афлиберцепта PhEC + IOL + IVI of aflibercept (n = 11)	
Мощность ультразвука, % Average phacopower, %	16,10 $\pm$ 1,59	19,00 $\pm$ 1,03	0,22
Время абсолютного ультразвука, с Absolute phacotime, sec	22,42 $\pm$ 2,18	21,00 $\pm$ 1,11	0,44
Эффективное время ультразвука, с Elapsed phacotime, sec	4,96 $\pm$ 0,96	6,51 $\pm$ 0,49	0,22

Примечание. Межгрупповые сравнения выполнены с помощью U-критерия Манна — Уитни; n — количество человек (глаз).

Note. PhEC — phacoemulsification; IOL — intraocular lens; IVI — intravitreal injection Intergroup comparisons are performed using the Mann — Whitney U test; n — number of patients (eyes).

Таблица 3. Влияние ФЭК на состояние центрального зрения и макулярной области сетчатки у лиц с неоваскулярной ВМД (11 человек)

Table 3. The effect of phacoemulsification of cataracts on the state of central vision and the macular zone of the retina in individuals with neovascular AMD (11 patients), $M \pm m$

Параметр Parameter	Исходное состояние Baseline	1-й день после операции 1 st day after surgery	3-й день после операции 3 ^d day after surgery	Через месяц после операции 1 month after surgery
МКОЗ, десятичные дроби по Сивцеву BCVA, decimal	0,20 $\pm$ 0,04	0,33 $\pm$ 0,06*	0,36 $\pm$ 0,07*	0,49 $\pm$ 0,10*
Толщина сетчатки субфовеолярно, мкм Retinal thickness subfoveal, μ m	520,64 $\pm$ 70,57	475,64 $\pm$ 69,23	472,73 $\pm$ 69,67	452,20 $\pm$ 70,54
Толщина сетчатки парафовеолярно, мкм Retinal thickness parafoveal, μ m	535,00 $\pm$ 50,30	487,91 $\pm$ 52,26	501,00 $\pm$ 55,22	491,10 $\pm$ 49,12
Высота ОНЭ, мкм Height of NE detachment, μ m	96,18 $\pm$ 34,35	82,82 $\pm$ 35,63	77,82 $\pm$ 35,83	78,30 $\pm$ 29,16
Протяженность ОНЭ, мкм Length of NE detachment, μ m	1183,27 $\pm$ 397,76	850,27 $\pm$ 329,55	856,91 $\pm$ 336,84	926,50 $\pm$ 384,86
Высота ХНВ, мкм Height of CNV, μ m	240,46 $\pm$ 32,82	237,18 $\pm$ 36,84	236,36 $\pm$ 37,00	250,50 $\pm$ 41,48
Протяженность ХНВ, мкм Length of CNV, μ m	2568,64 $\pm$ 377,14	2943,91 $\pm$ 81,00	2521,36 $\pm$ 358,19	2569,00 $\pm$ 410,58

Примечание. * — $p < 0,05$, критерий Вилкоксона, различия статистически достоверны по сравнению с исходными данными.

Note. * — $p < 0.05$, Wilcoxon-test, differences are statistically significant compared to baseline data.

у пациентов данной группы сохранялась катаракта. В отличие от 2-й группы пациентов, в данной группе к концу срока наблюдения (месяц после операции) происходило статистически значимое уменьшение высоты и протяженности ОПЭ ($p = 0,04$, критерий Вилкоксона), но не изменялись параметры ХНВ ($p = 0,11 \dots 0,29$, критерий Вилкоксона). Проведение межгрупповых сравнений морфометрических показателей макулярной области и центральной остроты зрения в обеих группах пациентов с использованием критерия Манна — Уитни не выявило статистически значимых различий ни на одном сроке наблюдения ($p > 0,05$), что свидетельствует о равной эффективности афлиберцепта в обоих режимах лечения

сочетанной патологии — неоваскулярной ВМД и катаракты.

Исследование S. Fauser, P. Muether [8] показало, что об эффективности действия антиVEGF-препаратов можно судить также по анализу БАВ влаги передней камеры глаза. Однако данный метод имеет ряд ограничений при использовании в рутинной практике: травматичность, опасность инфицирования, этический компонент. Как было показано ранее [9], слеза является биологически активной жидкостью, которая содержит различные факторы, определяющие систему регуляции местного иммунитета глаза, кроме того, содержание различных БАВ в слезе лиц с неоваскуляр-

Таблица 4. Динамика максимально скорректированной остроты зрения и морфометрических параметров макулярной области у пациентов с катарактой и неоваскулярной ВМД ($M \pm m$)

Table 4. The dynamics of the best corrected visual acuity and morphometric parameters of the macular zone in subjects with cataract and neovascular AMD ($M \pm m$)

Параметр Parameter	ФЭК + ИОЛ + ИВВ афлиберцепта PhEC + IOL + IVI of aflibercept (n = 11)				ИВВ афлиберцепта IVI of aflibercept (n = 9)			
	Исходное состояние Baseline	1-й день после операции 1 st day after surgery	3-й день после операции 3 ^d day after surgery	Через месяц после операции 1 month after surgery	Исходное состояние Baseline	1-й день после операции 1 st day after surgery	3-й день после операции 3 ^d day after surgery	Через месяц после операции 1 month after surgery
МКОЗ, десятичные двои по Сивцеву BCVA, decimal	0,15 ± 0,05	0,23 ± 0,08	0,30 ± 0,08	0,29 ± 0,09	0,39 ± 0,11	0,39 ± 0,11	0,41 ± 0,12	0,41 ± 0,12
Толщина сетчатки субфовеолярно, мкм Retinal thickness subfoveal, μ m	445,27 ± 57,44	371,18 ± 39,45	334,18 ± 30,91	267,46 ± 16,74	323,22 ± 44,25	302,33 ± 43,91	286,33 ± 35,95	256,33 ± 38,78
Толщина сетчатки парафовеолярно, мкм Retinal thickness parafoveal, μ m	498,18 ± 38,99	449,46 ± 34,50	426,64 ± 31,41	374,36 ± 30,77	470,33 ± 31,10	455,22 ± 29,26	444,78 ± 28,86	384,22 ± 29,04
Высота ОНЭ, мкм Height of NE detachment, μ m	78,82 ± 24,52	65,64 ± 21,61	76,36 ± 28,46	16,82 ± 6,14	78,00 ± 26,98	70,78 ± 23,88	56,11 ± 20,48	29,78 ± 15,10
Протяженность ОНЭ, мкм Length of NE detachment, μ m	1005,36 ± 380,62	848,00 ± 328,44	803,46 ± 333,52	202,46 ± 100,82	813,67 ± 269,48	777,11 ± 259,46	627,56 ± 245,92	244,33 ± 141,79
Высота ОПЭ, мкм Height of CNV, μ m	68,18 ± 46,93	57,73 ± 41,16	59,18 ± 39,88	50,73 ± 39,34	152,11 ± 51,75	138,44 ± 49,00	137,44 ± 48,53	110,67 ± 40,72
Протяженность ОПЭ, мкм Length of NE detachment, μ m	754,00 ± 324,10	675,46 ± 295,65	640,00 ± 284,66	556,36 ± 291,61	1365,56 ± 506,12	1350,00 ± 500,94	1336,68 ± 501,69	1188,67 ± 486,91
Высота ХНВ, мкм Height of CNV, μ m	131,91 ± 37,27	116,64 ± 34,61	100,55 ± 27,99	83,55 ± 22,81	85,67 ± 43,47	78,22 ± 40,29	70,44 ± 36,57	51,89 ± 31,34
Протяженность ХНВ, мкм Length of CNV, μ m	1627,73 ± 472,55	1585,18 ± 466,75	1480,55 ± 447,12	1377,46 ± 380,31	1131,11 ± 588,74	1108,89 ± 575,32	1092,22 ± 567,46	1098,89 ± 564,89
Наличие фиброваскулярной пролиферации, мкм Fibrovascular proliferation, μ m	0,09 ± 0,09	0,18 ± 0,12	0,18 ± 0,12	0,36 ± 0,15	0	0	0	0

Примечание. Внутригрупповые сравнения проведены с помощью критерия Вилкоксона, полужирным шрифтом выделены значимые различия, $p < 0,05$. Межгрупповые сравнения проводили с помощью критерия Манна — Уитни, все $p > 0,05$; n — количество человек (глаз).

Note. Intragroup comparisons were performed using the Wilcoxon-test, significant differences were noted in bold face, $p < 0,05$. Intergroup comparisons were performed using the Mann — Whitney test, all $p > 0,05$; n — number of patients (eyes).

ной ВМД отличается от концентрации аналогичных БАВ в слезе условно здоровых лиц аналогичного возраста [10]. Поэтому вместо анализа БАВ внутрикамерной жидкости нами был проведен анализ БАВ слезы.

Оценку влияния афлиберцепта на иммунный офтальмологический статус проводили, изучая изменение концентрации БАВ в слезе пациентов через месяц после ИВВ афлиберцепта (группа ФЭК + ИОЛ + ИВВ афлиберцепта и группа монотерапии афлиберцептом).

Нами была проведена оценка содержания 27 БАВ в слезе пациентов с неоваскулярной ВМД

до ИВВ афлиберцепта и через месяц после данного вмешательства. Изменения в содержании БАВ в слезе до и после ИВВ афлиберцепта не достигали статистической значимости ($p > 0,05$, критерий Вилкоксона) (табл. 5).

Вероятно, слеза не является высокоинформативной средой для определения эффективности действия антиVEGF-препаратов. С другой стороны, слеза представляет интерес для дальнейшего изучения в этом направлении, но для получения достоверных результатов требуется проведение более масштабного исследования с большей выборкой пациентов.

Таблица 5. Влияние интравитреального введения афлиберцепта на концентрацию биологически активных веществ в слезе пациентов с неоваскулярной ВМД (20 человек)

Table 5. The effect of intravitreal administration of aflibercept on the concentration of biologically active substances in the tear of patients with neovascular AMD (20 patients), $M \pm m$

Биологически активное вещество Biologically active substance	Исходная концентрация, пг/мл Initial concentration, pg/ml	Концентрация через месяц после ИВВ афлиберцепта, пг/мл In 1 month after IVI of aflibercept, pg/ml	p, критерий Вилкоксона p, Wilcoxon
Цитокины Cytokines			
INF- γ	63,83 $\pm$ 19,02	49,34 $\pm$ 6,65	0,97
IL-10	7,69 $\pm$ 1,93	10,23 $\pm$ 1,51	0,18
IL-12p70	36,12 $\pm$ 6,68	45,82 $\pm$ 7,92	0,24
IL-13	4,35 $\pm$ 0,73	4,92 $\pm$ 0,81	0,77
IL-15	6,16 $\pm$ 2,23	3,93 $\pm$ 0,93	0,23
IL-17a	11,42 $\pm$ 3,95	6,28 $\pm$ 1,89	0,23
IL-1 β	3,26 $\pm$ 0,58	2,50 $\pm$ 0,31	0,28
IL-1ra	1249,58 $\pm$ 569,17	286,54 $\pm$ 90,44	0,09
IL-2	1,45 $\pm$ 0,74	0,46 $\pm$ 0,28	0,18
IL-4	2,51 $\pm$ 0,67	1,91 $\pm$ 0,27	0,94
IL-5	11,99 $\pm$ 3,94	8,35 $\pm$ 2,21	0,37
IL-6	11,01 $\pm$ 2,34	13,36 $\pm$ 1,86	0,58
IL-7	33,65 $\pm$ 7,80	35,84 $\pm$ 5,88	0,35
IL-9	11,27 $\pm$ 5,42	5,85 $\pm$ 1,09	0,55
TNF- α	60,14 $\pm$ 13,62	47,01 $\pm$ 7,11	0,33
Факторы роста Growth factors			
Basic FGF	28,20 $\pm$ 5,29	23,35 $\pm$ 3,78	0,23
G-CSF	48,26 $\pm$ 12,36	37,00 $\pm$ 5,70	0,53
GM-CSF	3,19 $\pm$ 2,40	7,65 $\pm$ 7,31	0,67
PDGF-BB	28,77 $\pm$ 5,55	27,33 $\pm$ 5,50	0,94
VEGF	257,46 $\pm$ 79,59	344,51 $\pm$ 74,39	0,38
Хемокины Chemokines			
Eotaxin	10,16 $\pm$ 2,03	9,06 $\pm$ 1,56	0,60
IL-8	37,70 $\pm$ 6,91	33,37 $\pm$ 5,92	0,55
IP-10	6175,18 $\pm$ 1674,32	11474,91 $\pm$ 2642,76	0,11
MCP-1	56,80 $\pm$ 16,60	62,51 $\pm$ 15,89	0,66
MIP-1a	1,69 $\pm$ 0,27	1,98 $\pm$ 0,35	0,79
MIP-1b	4,04 $\pm$ 0,94	3,41 $\pm$ 0,65	0,55
RANTES	12,51 $\pm$ 3,15	13,76 $\pm$ 3,88	0,68

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет считать, что ИВВ ингибитора VEGF афлиберцепта (Эйлеа, «Байер Фарма АГ», Германия) является эффективным методом лечения неоваскулярной ВМД, так как приводит к уменьшению диффузного отека сетчатки в макулярной области, уменьшению размеров отслойки нейро- и пигментного эпителия, уменьшению размеров ХНВ, что в ряде случаев сопровождается повышением остроты зрения, особенно при одновременном проведении хирургического лечения катаракты, заболевания, часто сочетающегося с ВМД. При этом проведение ФЭК с имплантацией ИОЛ не усугубляет течение ВМД и не влияет на эффективность действия афлиберцепта. Определение иммунного статуса слезы в данном исследовании не показало себя как релевантный метод оценки эффективности действия антиVEGF-препарата.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература

1. Bourne R.R., Jonas J.B., Flaxman S.R., et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (5): 629–38. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304033.
2. Harper R.A. Chronic visual loss. Basic Ophthalmology. 9th Edition. American Academy of Ophthalmology. 2010: 47–71.
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocrine Reviews. 2004; 25 (4): 581–611. doi: 10.1210/er.2003-0027.
4. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: www.grls.rosminzdrav.ru.
5. Клинические рекомендации. Возрастная макулярная дегенерация, Москва: 2017.
6. Стандарт специализированной медицинской помощи при возрастной катаракте Н25.0–2.00.00.00_1264. Москва: 2017.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа. Доступно на: <http://medicineforall.net/insert/post/Eylea>.
8. Fauser S., Muehler P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. Br. J. Ophthalmol. 2016; Nov; 100 (11): 1494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264.

9. Кузнецов А.А., Тур Е.В., Ишмаков К.С. Оценка уровня цитокинов слезы у условно здоровых лиц в возрасте старше 50 лет. Российский иммунологический журнал. 2016; 10: 294–6.

10. Тур Е.В., Кузнецов А.А., Быстров А.М. Оценка уровня цитокинов слезы у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2016; 3: 361–2.

Поступила: 26.09.2017

Efficacy of aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration when combined with cataract surgery

A.A. Kuznetsov — MD, head of ophthalmology department¹, postgraduate student, chair of ophthalmology²

E.V. Tur — MD, assistant professor, chair of ophthalmology²

A.V. Zurochka — Dr. Med. Sci., professor, leading researcher³

V.S. Rykun — Dr. Med. Sci., associate professor, head of eye diseases department²

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² South-Ural State Medical University, 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia
cheloptic@mail.ru

Purpose: to study the effectiveness of aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD) combined with cataract phacoemulsification with intraocular lens (IOL) implantation. **Material and methods.** A short-term, prospective, controlled, non-randomized comparative study of the effect of aflibercept on the changes of visual acuity, the morphometric parameters of the macular area of the retina, and the immunological ophthalmologic status was carried out on 31 patients with neovascular AMD within 1 month after medication usage start. **Results.** Intravitreal injection of aflibercept leads to a decrease in diffuse retinal edema in the macular area, the size of neuro- and pigment epithelium detachment, and the size of choroidal neovascularization, which in a number of cases was accompanied by an increase in visual acuity, especially with a simultaneous surgical treatment of cataract. Phacoemulsification with IOL implantation neither deteriorates the course of AMD nor affects aflibercept efficacy. The determination of the immune status of tears in the early period after intravitreal administration of aflibercept could not be seen as a relevant method of drug effectiveness assessment. **Conclusion.** Intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitor, aflibercept (Eilea, Bayer Pharma AG, Germany) is an effective method of neovascular AMD treatment including the cases of simultaneous cataract surgery.

Keywords: aflibercept, age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, multiplex analysis.

For citations: Kuznetsov A.A., Tur E.V., Zurochka A.V., Rykun V.S. Efficacy of aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration when combined with cataract surgery Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (4): 20–8. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-20-28 (in Russian).

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

References

1. Bourne R.R., Jonas J.B., Flaxman S.R., et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (5): 629–38. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304033.
2. Harper R.A. Chronic visual loss. Basic Ophthalmology. 9th Edition. American Academy of Ophthalmology. 2010: 47–71.
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocrine Reviews. 2004; 25 (4): 581–611. doi: 10.1210/er.2003-0027.
4. State Register of Medicinal Remedies. Available at: www.grls.rosminzdrav.ru (In Russian).
5. Clinical guidelines. Age-Related Macular Degeneration. Moscow; 2017 (In Russian).

6. Standard for specialized care in age-related cataract_H25.0-2.00.00.00_1264. Moscow; 2017 (In Russian).
7. Instruction for medical use Eilea. Available at: <http://medicineforall.net/insert/post/Eylea> (In Russian).
8. Fauser S., Muether P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. Br. J. Ophthalmol. 2016; Nov; 100 (11): 1494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264.
9. Kuznetsov A.A., Tur E.V., Ishmakov K.S. Evaluation of human tear cytokine levels in practically healthy subjects aged over 50 years. Russian Immunology Journal. 2016; 10: 294–6 (In Russian).
10. Tur E.V., Kuznetsov A.A., Bystron A.M. Evaluation of human tear cytokine levels in subjects with age-related macular degeneration. Russian Immunology Journal. 2016; 3: 361–2 (In Russian).

Для контактов: Кузнецов Андрей Александрович
E-mail: cheloptic@mail.ru