



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-124-129>

Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, А.С. Дербенева^{1, 2}, И.М. Амир¹, О.С. Кожевникова³, Д.В. Телегина³, В.А. Девяткин³

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, проспект Лаврентьева, д. 10, Новосибирск, 630090, Россия

Цель работы — анализ динамики концентрации цитокинов (ЦК) во внутриглазной жидкости (ВГЖ) пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) на фоне интравитреальной терапии ингибиторами ангиогенеза или кортикостероидами (КС). **Материал и методы.** Обследованы 44 пациента (45 глаз), которые получили лечение ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт, группа 1, n = 19) или КС (имплантат дексаметазона, группа 2, n = 26). Анализ ВГЖ проводился с помощью мультиплексной панели (Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel) перед началом лечения и через 3 мес после 3 ежемесячных инъекций афлиберцепта и однократного введения имплантата дексаметазона. **Результаты.** У пациентов с ДМО независимо от группы терапии наблюдалось значимое снижение концентраций 10 ЦК: IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GRO α /CXCL1, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6. Наиболее существенно снижалась концентрация IL-6 и IL-15, более выражено — в группе применения афлиберцепта. В обеих группах значимо снижалась концентрация VEGF-A, и доля глаз, ответивших на терапию со снижением VEGF-A, составила 94,7 и 96,2 % в группах афлиберцепта и имплантата дексаметазона соответственно. **Заключение.** По оценкам целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов в ВГЖ через 3 мес после начала лечения оба вида интравитреальной терапии: как с применением анти-VEGF агента афлиберцепта, так и КС имплантата дексаметазона — способствуют снижению воспаления.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; цитокины; внутриглазная жидкость, антиангиогенная терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Амир И.М., Кожевникова О.С., Телегина Д.В., Девяткин В.А. Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 124-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-124-129>

Aqueous humor cytokines concentration changes in patients with diabetic macular edema after intravitreal pharmacotherapy

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Inna M. Amir¹, Ouna S. Kozhevnikova³, Daria V. Telegina³, Vasily A. Devyatkin³

¹ Novosibirsk Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Purpose: to analyze intraocular fluid (IOF) cytokine concentrations in patients with diabetic macular edema (DME) after intravitreal therapy with angiogenesis inhibitors or corticosteroids (CS). **Materials and methods.** 44 patients (45 eyes) were divided in 2 groups depending on the therapy: group 1 (n = 19) received an angiogenesis inhibitor (aflibercept) while group 2 (n = 26) received CS (dexamethasone implant). They were tested for IOF cytokine levels by Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel at treatment start and 3 months after either 3 monthly injections of aflibercept or a single dexamethasone implant injection. **Results.** The concentrations of ten cytokines (IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GRO α /CXCL1, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6) were found to fall significantly in both groups of therapy. IL-6 and IL-5 levels showed the most significant drop as compared to other cytokines, with a more pronounced decrease in the aflibercept treatment group. In both groups, VEGF-A concentration showed a significant drop, and the share of the eyes that responded to the treatment was 94.7 % in the aflibercept therapy group and 96.2 % in the dexamethasone implant group. **Conclusion.** The IOF concentration assessment of a number of pro-inflammatory cytokines/chemokines shows that both the anti-VEGF agent — aflibercept and CS — dexamethasone implant contribute to a decrease of inflammation which is observed 3 months after the start of treatment.

Keywords: diabetic macular edema; cytokines; intraocular fluid; anti-angiogenic treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Amir I.M., Kozhevnikova O.S., Telegina D.V., Devyatkin V.A. Aqueous humor cytokines concentration changes in patients with diabetic macular edema after intravitreal pharmacotherapy. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 124-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-124-129>

Диабетический макулярный отек (ДМО) является самым частым осложнением диабетической ретинопатии (ДР) и одной из наиболее значимых причин слепоты и слабо-видения у пациентов с сахарным диабетом [1]. Значение воспаления в развитии макулярного отека подтверждается описанными взаимосвязями между содержанием во внутриглазной жидкости (ВГЖ) ряда провоспалительных факторов и повышенной сосудистой проницаемостью, а также степенью тяжести ДМО [2].

В свете смены парадигмы в лечении ДМО с большим распространением фармакологических методов как первой линии терапии по сравнению с ранее более часто применяемым лазерным лечением особую актуальность приобретает углубленное понимание взаимосвязи между внутриглазными концентрациями цитокинов (ЦК) / хемокинов, их изменениями на протяжении терапии и ответом на такую медикаментозную терапию, как введение анти-VEGF препаратов и кортикостероидов (КС) [3].

ЦЕЛЬ работы — анализ динамики ЦК в ВГЖ пациентов с ДМО через 3 мес на фоне интравитреальной терапии ингибиторами ангиогенеза или КС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская

областная клиническая больница» в период с 2020 по 2022 г. в соответствии с Хельсинской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протокол заседания № 1 от 27.02.2020).

Критерии включения пациентов с ДМО в исследование: возраст ≥ 19 лет, сахарный диабет (СД) II типа, наличие ДМО с вовлечением фовеа, центральная толщина сетчатки (ЦТС) макулярной зоны в центральном подполе ≥ 300 мкм по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) $\geq 0,01$. Критерии исключения: выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ $< 0,01$, сферэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, пролиферативная ДР, лазеркоагуляция в анамнезе, медикаментозная интравитреальная терапия в анамнезе, хирургические вмешательства на стекловидном теле, наличие глаукомы, увеита, а также патологии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Пациенты были распределены на две группы терапии — получавшие интравитреально ингибиторы ангиогенеза (афлиберцепт, Эйлеа®, 50 глаз) или кортикостероиды (имплантат дексаметазона, Озурдекс®, 30 глаз) в соответствии с инструкциями по применению препаратов.

Анализ цитокинов/хемокинов в ВГЖ и плазме крови проводился исходно у 90 пациентов, в том числе у 47

(52,2 %) женщин и 43 (47,8 %) мужчин, в возрасте ($M \pm SD$) $64,54 \pm 11,30$ года: 60 пациентов с ДМО и длительностью СД $12,0 \pm 3,5$ года (80 глаз: 50 глаз, получавших афлиберцепт, 30 глаз — имплантат дексаметазона) и 30 пациентов (30 глаз) контрольной группы с диагнозом «старческая катаракта» (без ДМО). Через 3 мес после начала терапии проводился анализ ЦК/хемокинов в ВГЖ 44 пациентов с ДМО (45 глаз: 19 глаз, получавших афлиберцепт, 26 глаз — имплантат дексаметазона). В данной работе представлены результаты, доступные для анализа через 3 мес терапии, — данные 44 пациентов (45 глаз) с ДМО.

Забор ВГЖ выполнялся по стандартной методике в условиях операционной после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5 % проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) в объеме 0,1 мл через канюлю 30 G через лимбальный парацентез исходно и через 3 мес после инъекцией ингибитора ангиогенеза или имплантата дексаметазона. Анализ содержания ЦК в ВГЖ осуществлялся с помощью мультиспектральной панели Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel (Millipore HCYTMAG-60K-PX41, Германия) согласно методике производителя.

Исходные характеристики групп терапии, а также исходный цитокиновый профиль по результатам анализа ВГЖ детально описаны нами ранее [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.0. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При отсутствии нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Для описания категориальных данных использовали проценты или доли. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Оценка значимости различий проводилась непараметрическими методами: между независимыми группами — при помощи U -критерия Манна — Уитни и критерия Краскела — Уоллеса, между зависимыми (до и после лечения внутри одной группы) — при помощи критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ДМО независимо от вида терапии (при условном объединении результатов) через 3 мес наблюдалось статистически значимое снижение внутриглазного уровня десяти ЦК: IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GRO α /CXCL1, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6. Наиболее выражено снижалась концентрация IL-6 и IL-15 — в 4,6 и 2,8 раза (соответственно с 33,67 до 7,34 пг/мл и с 23,34 до 8,45 пг/мл, $p < 0,0001$). Величина различий возрастала в группе терапии афлиберцептом: уровень IL-6 и IL-15 в ВГЖ пациентов, получавших данный анти-VEGF препарат, был ниже в 5,6 и 3,4 раза через 3 мес, а после применения имплантата дексаметазона концентрация этих же ЦК снижалась менее существенно: в 3,8 и 2,4 раза соответственно (табл. 1, 2).

При этом снижение уровня пяти ЦК (MCP-1/CCL2, PDGF-AA, IL-15, IL-7, IL-6) регистрировалось в 98 и 100 % глаз (44/45 или 45/45). В ограниченном числе глаз (3 из 45) наблюдалось изменение концентрации IP-10/CXCL10, и все случаи снижения концентрации были отмечены в группе пациентов, получавших афлиберцепт (табл. 1). Кроме того, в группе афлиберцепта у большего числа пациентов, чем в группе, где применялся имплантат дексаметазона, наблюдалось снижение уровня MIP-1 β /CCL4 (100 % vs 80,8 % глаз). Как на фоне анти-VEGF-терапии, так и при применении КС зарегистрирован ответ со стороны VEGF-A: не только статистически значимое снижение средних концентраций, но и доля глаз, ответивших на терапию, составила большинство — 94,7 и 96,2 % в группах афлиберцепта и имплантата дексаметазона соответственно (табл. 1, 2).

Ни один из видов терапии не повлиял на концентрации двух ЦК: FLT3L и MDC/CCL22.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление полученных результатов с результатами, описанными в работах других авторов, имеет ряд ограничений, связанных с различиями в применяемых анти-VEGF агентах, временными точками оценки (забора ВГЖ), используемыми методами измерений, а также характеристиками самих пациентов и морфологией ДМО. Тем не менее анализ опубликованных данных с выявлением общих закономерностей

Таблица 1. Концентрации цитокинов в ВГЖ у пациентов, получавших афлиберцепт, исходно и через 3 мес после начала терапии
Table 1. Intraocular fluid cytokines (CK) concentrations in aflibercept-treated patients at baseline and 3 months after treatment initiation

Цитокин Cytokine	Исходно, пг/мл Baseline, pg/ml n = 19		Через 3 мес, пг/мл After 3 months, pg/ml n = 19		p-value	n (%) глаз со снижением уровня ЦК n (%) of eyes with CK levels decrease
	медиана median	Q1-Q3	медиана median	Q1-Q3		
IL-8/CXCL8	2,91	2,47–3,23	2,79	2,40–3,00	0,005	14 (73,7)
IP-10/CXCL10	1310,46	1108,19–1674,75	1310,46	1076,83–1691,00	0,068	3 (10,5)
MCP-1/CCL2	1774,12	1542,92–1885,50	1123,12	999,46–1355,22	0,0002	18 (94,7)
PDGF-AA	41,94	32,79–43,29	14,14	12,76–18,56	0,0001	19 (100)
GRO α /CXCL1	27,65	23,27–33,10	21,45	20,34–23,45	0,0001	19 (100)
FLT3L	14,51	12,21–23,38	14,51	12,10–23,70	>	0
VEGF-A	203,25	166,89–240,29	76,23	45,22–101,34	0,0001	18 (94,7)
MDC/CCL22	5,09	2,60–9,42	5,09	2,60–9,63	>	0
MIP-1 β /CCL4	13,56	11,72–20,59	7,12	4,45–9,34	0,0001	19 (100)
IL-6	31,29	24,55–34,13	5,56	3,45–6,54	0,0002	18 (94,7)
IL-7	28,67	21,79–30,93	12,45	8,43–16,56	0,0002	18 (94,7)
IL-15	21,45	18,28–24,23	6,29	3,78–8,23	0,0001	19 (100)

Примечание. Здесь и в таблице 2: различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона.
Note. Here and in the table 2: differences in indicators are statistically significant at $p < 0.05$, Wilcoxon test.

Таблица 2. Концентрации цитокинов в ВГЖ пациентов, получавших имплантат дексаметазона, исходно и через 3 мес после начала терапии
Table 2. Intraocular fluid cytokines (CK) concentrations in dexamethasone-treated patients at baseline and 3 months after treatment initiation

Цитокин Cytokine	Исходно, пг/мл Baseline, pg/ml n = 26		Через 3 мес, пг/мл After 3 months, pg/ml n = 26		p-value	n (%) глаз со снижением уровня ЦК n (%) of eyes with CK levels decrease
	медиана median	Q1–Q3	медиана median	Q1–Q3		
IL-8/CXCL8	4,29	3,61–6,63	4,12	3,49–6,22	0,005	19 (73,1)
IP-10/ CXCL10	1574,77	1351,78–1793,89	1574,77	1345,33–1827,68	>	0
MCP-1/CCL2	1995,61	1518,99–2286,44	1290,00	1107,22–1656,12	<0,0001	26 (100)
PDGF-AA	50,83	43,42–53,73	28,95	24,11–34,66	<0,0001	26 (100)
GRO α / CXCL1	32,01	27,11–36,79	27,17	22,88–29,78	0,0005	24 (92,3)
FLT3L	21,59	16,94–22,53	21,59	16,85–22,54	>	0
VEGF-A	156,37	127,74–187,43	86,84	66,89–100,23	<0,0001	25 (96,2)
MDC/CCL22	5,09	1,34–22,31	5,09	0,92–29,65	>	0
MIP-1 β / CCL4	21,66	17,85–22,42	16,47	14,59–18,67	0,0001	21 (80,8)
IL-6	36,40	30,52–44,18	9,54	8,34–11,89	<0,0001	26 (100)
IL-7	30,23	28,89–34,20	12,84	9,23–16,34	<0,0001	26 (100)
IL-15	22,31	22,12–31,42	9,45	8,45–13,56	<0,0001	26 (100)

изменений концентраций ЦК/хемокинов на фоне терапии и существенных отличий представляет научный и практический интерес и определяет направления дальнейших исследований.

Одним из ключевых агентов в прогрессировании сосудистых заболеваний сетчатки признан VEGF-A. Он стимулирует воспаление, повышение сосудистой проницаемости и неоваскуляризацию [5, 6]. O. Sawada и соавт. [7] изучали изменение концентрации VEGF-A в водянистой влаге пациентов с пролиферативной ДР до и после инъекции бевацизумаба. Препарат вводился интравитреально за одну неделю до *pars plana* витрэктомии, забор образцов производился во время инъекции и хирургии, что позволило оценить эффекты одной инъекции препарата. Авторы описали значительное снижение концентрации интраокулярного VEGF-A через неделю после введения бевацизумаба. В исследовании L.G.A. de Freitas и соавт. [8] среди всех изученных молекул VEGF-A характеризовался наиболее высокой вариабельностью концентраций со снижением приблизительно в 5 раз на фоне терапии ранибизумабом у пациентов с ДМО независимо от наличия/отсутствия признаков ишемии. В нашем исследовании уровень VEGF-A снижался у 95–96 % пациентов приблизительно в 2 раза в обеих группах терапии — как после 3 инъекций афлиберцепта, так и через 3 мес после введения имплантата дексаметазона.

Результаты другого исследования с участием 18 пациентов с ДМО продемонстрировали снижение уровня VEGF-A — единственного ЦК из семи, уровень которого был исходно повышен по сравнению с контролем (IL-6, IL-8, эотаксин, G-CSF, IP-10, MCP-1, VEGF-A). Q. Wei и соавт. [9] проводили оценку концентрации ЦК через месяц после инъекции анти-VEGF препарата Конберцепта. Отсутствие ответа со стороны других цитокинов, в отличие от результатов, полученных нами, может указывать на различия в анти-VEGF агентах, но также и подтверждать наличие ограничений в сравнении результатов вследствие выбора разных режимов терапии, временных точек для измерения показателей, отбора пациентов и т. д.

В целом снижение уровня VEGF-A на фоне анти-VEGF терапии, подтвержденное целым спектром работ, является закономерным и согласуется с направленным против

VEGF-A механизмом действия различных молекул, объединяющиеся в группу «анти-VEGF препараты».

Влияние анти-VEGF-терапии на ЦК-профиль, не ограничивающееся только VEGF-A, отмечалось в ряде работ [3], и одной из гипотез подавления воспаления при ДМО анти-VEGF препаратами является прерывание петли положительной обратной связи, когда, по мнению P. Samruchiago и соавт. [10], окклюзия сосудов приводит к ишемии сетчатки и высвобождению VEGF-A, вследствие чего развивается ухудшение перфузии сетчатки за счет активации лейкостаза с параллельным развитием воспаления. M. Imazeki и соавт. [3] в работе «Анти-VEGF терапия уменьшает воспаление при диабетическом макулярном отеке» обнаружили уменьшение признаков воспаления, измеренных с помощью лазерной тиндалеметрии, в ВГЖ 46 пациентов с ДМО через месяц после однократного интравитреального введения ранибизумаба.

L.G.A. de Freitas и соавт. [8] провели рандомизированное проспективное исследование, в котором изучали эффект применения анти-VEGF препарата (ранибизумаба) на фоне трех последовательных ежемесячных инъекций у 19 пациентов (19 глаз) с ДМО с наличием и отсутствием признаков периферической ишемии сетчатки. В ВГЖ оценивался уровень следующих ЦК: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, VEGF и b-FGF. Концентрации TNF, IL-1, IL-10 и IL-12 практически не изменялись на протяжении исследования. Уровень VEGF-A значительно снижался в обеих группах. Так же, как и в нашем исследовании, уровень IL-8 после 3 инъекций анти-VEGF препарата был значительно ниже исходного. Изменения концентрации IL-6 носили разнонаправленный характер в зависимости от исходного наличия ишемии сетчатки: значимое повышение медианы концентрации IL-6 у пациентов без признаков ишемии и незначительное (и незначимое) снижение у пациентов с ишемией.

Влияние 3 загрузочных инъекций того же анти-VEGF агента — ранибизумаба оценивалось в работе R. Hillier и соавт. [11]. В исследование были включены 49 пациентов с диабетом, осложненным ДМО с вовлечением центральной зоны, и ЦТС более 310 мкм (по спектральной ОКТ). Уровень ЦК и факторов роста (VEGF-A, PIGF, TGF beta 2, ICAM-1, IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, MCP-1) в ВГЖ измерялся исходно и через 2 мес. Статистически значимым ($p < 0,001$) оказалось

снижение концентраций пяти ЦК: VEGF-A, IL-6, PlGF, ICAM-1 и MCP-1 — с медианой изменения в %, составившей 97, 63, 51, 15 и 6 % соответственно, на 2-м месяце vs исходный уровень. Иными словами, наиболее «ответившими» на 3 последовательные инъекции ранибизумаба были VEGF-A и PlGF. В нашем исследовании наиболее выраженное (и статистически значимое) снижение концентраций, приблизительно в 5 и 3 раза, касалось IL-6 и IL-15, хотя уровень VEGF-A снижался также значимо.

Ввиду наличия двух классов препаратов, применяемых для терапии ДМО: анти-VEGF агентов и КС, отдельный интерес представляют доступные исследования, где возможно сопоставить их эффекты на интраокулярный цитокиновый профиль.

По нашим данным, применение афлиберцепта и имплантата дексаметазона сопровождалось статистически значимым снижением концентраций ЦК/хемокинов, которое, однако, было незначительно более выраженным в группе афлиберцепта с точки зрения величины (кратности) уменьшения медиан концентраций.

В исследование D. Podkowinski и соавт. [12] были включены 18 глаз 18 пациентов с клинически значимым ДМО, получавших ранибизумаб (4 загрузочных инъекции ежемесячно, далее — по потребности) и имплантата дексаметазона (однократно) с забором ВГЖ исходно, на 2, 8 и 20-й неделе после начала терапии. В отличие от наших данных, где анти-VEGF препарат способствовал снижению не только концентраций факторов роста (VEGF-A, PDGF-AA), но и ряда других провоспалительных ЦК/хемокинов (MCP-1, IL-6, -7, -8, -15 и др.), D. Podkowinski и соавт. [12] установили значимое снижение только VEGF-A (на 2-й неделе) и PlGF (на 2-й и 8-й неделе), тогда как уровень MCP-1, sICAM-1, sVCAM-1, MIG значимо уменьшался только после введения имплантата дексаметазона. При этом снижение уровня MCP-1 наблюдалось только при первом анализе ВГЖ и далее не регистрировалось, что, по мнению авторов, может объясняться сложными путями активации MCP-1 и его полиморфизмами. Концентрации MIF, IL-6, IL-8, TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3 не изменялись на фоне терапии ни в одной из групп, что в отношении IL-6 и IL-8 противоречит нашим результатам: мы обнаружили статистически значимое, в случае IL-6 — значительное, в 4,6 раза, снижение концентраций этих факторов. Выявленные различия могут объясняться как различиями в активности и направленности анти-VEGF препаратов (ранибизумаб и афлиберцепт), так и тем, например, что анализ ВГЖ проводился не на 12-й неделе, а на 8-й и 20-й неделях.

Сравнительно недавно были опубликованы результаты работы другой группы авторов — Y. Zhu и соавт. [13]. В исследование были включены 102 пациента с ДР и кистозным макулярным отеком, рандомизированных на 2 группы терапии — триамцинолона ацетонида и афлиберцепта; пациенты получили одну интравитреальную инъекцию каждого из препаратов, далее наблюдались каждый месяц до полугодия и могли получать дополнительные инъекции по клиническим показаниям (число инъекций в течение 6 мес составило соответственно примерно 2,5 и 3,0). В водянистой влаге определялись концентрации VEGF-A, MCP-1 и ангиопоэтинподобного белка человека ANGPTL4 исходно и через 6 мес после первичного вмешательства. Притом что какие-либо значимые различия в концентрации данных молекул в ВГЖ до проведения терапии между группами исходно отсутствовали, через 6 мес их уровень снизился

более значимо в группе пациентов, получавших афлиберцепт ($p < 0,05$). По мнению авторов, полученные результаты связаны с механизмом действия афлиберцепта, который, связываясь с рецептором VEGF-A, может способствовать блокированию нисходящего сигнального пути и подавлять VEGF-опосредованный хемотаксис клеток воспаления, что приводит к снижению уровней VEGF-A, MCP-1 и ANGPTL4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что оба вида интравитреальной терапии — как с применением анти-VEGF агента афлиберцепта, так и КС имплантата дексаметазона — способствуют снижению воспаления в ВГЖ при оценке концентраций целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов в динамике через 3 мес. Кроме того, полученные результаты подчеркивают сложность регуляций и взаимодействий, существующих между VEGF-A и другими ЦК и факторами роста, и вносят вклад в разработку индивидуализированных терапевтических стратегий.

Литература/References

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237 (4): 185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>
- Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of cytokines in the pathogenesis of diabetic macular edema. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (7): 3427. doi: 10.3390/ijms22073427
- Imazeki M, Noma H, Yasuda K, et al. Anti-VEGF therapy reduces inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2021; 64 (1): 43–9. doi: 10.1159/000508953
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Амир И.М. и др. Исследование влияния интравитреальной терапии на локальную и системную продукцию цитокинов при диабетическом макулярном отеке. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 127–34. [Fursova A.Z., Derbeneva A.S., Kozhevnikova O.S., Telegina D.V., Devyatkin V.A. The impact of intravitreal therapy of diabetic macular edema on the local and systemic production of cytokines. *Russian Ophthalmological Journal*. 2023; 16 (1): 127–134 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-127-134>
- Frank RN, Amin RH, Elliott D, et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am. J. Ophthalmol*. 1996; 122 (3): 393–403. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72066-5
- Otani A, Takagi H, Oh H, et al. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res*. 2002; 64 (1): 162–9. doi: 10.1006/mvre.2002.2407
- Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, et al. Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125 (10): 1363–6. doi: 10.1001/archophth.125.10.1363
- de Freitas LGA, Isaac DLC, Abud MB, et al. Analysis of cytokines in the aqueous humor during intravitreal Ranibizumab treatment of diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 23981. doi: 10.1038/s41598-021-03433-2
- Wei Q, Wan Z, Hu Y, Peng Q. Cytokine and chemokine profile changes in patients after intravitreal conbercept injection for diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 4367–74. doi: 10.2147/DDDT.S222004
- Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121 (9): 1783–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.021
- Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, et al. Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136 (4): 382–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0179
- Podkowinski D, Orłowski-Wimmer E, Zlabinger G, et al. Aqueous humour cytokine changes during a loading phase of intravitreal ranibizumab or dexamethasone implant in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98 (4): 407–15. doi: 10.1111/aos.14297
- Zhu Y, Li J, Yu S, Mao B, Ying J. Clinical comparative study of intravitreal injection of triamcinolone acetonide and aflibercept in the treatment of diabetic retinopathy cystoid macular edema. *Emerg Med Int*. 2022; 18: 1348855. doi: 10.1155/2022/1348855

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; А.С. Дербенева, И.М. Амир — сбор, обработка данных, написание текста, редактирование; О.С. Кожевникова, Д.В. Телегина, В.А. Девяткин — выполнение лабораторных исследований, анализ и статистическая обработка данных.
Author's contribution: A.Zh. Fursova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; A.S. Derbeneva, I.M. Amir — data collection, processing, text writing, editing; O.S. Kozhevnikova, D.V. Telegina, V.A. Devyatkin — laboratory studies, data analysis and statistical processing.

Поступила: 08.02.2023. Переработана: 02.03.2023. Принята к печати: 03.03.2023
Originally received: 08.02.2023. Final revision: 02.03.2023. Accepted: 03.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением¹, заведующая кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0001-6311-5452

Анна Сергеевна Дербенева — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-8825-3656

Инна Максимовна Амир — врач-офтальмолог¹

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, проспект Лаврентьева, д. 10, 630090, Новосибирск, Россия

Оюна Суранзановна Кожевникова — ведущий научный сотрудник

Дарья Викторовна Телегина — научный сотрудник

Василий Александрович Девяткин — научный сотрудник

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-6311-5452

Anna S. Derbeneva — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-8825-3656

Inna M. Amir — ophthalmologist¹

Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, pr. Lavrentiev, 10, Novosibirsk, 630090, Russia

Ouna S. Kozhevnikova — leading researcher

Daria V. Telegina — researcher

Vasily A. Devyatkin — researcher

Contact information: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru