



В. Ю. Михайличенко,  
А. С. Иващенко

Институт неотложной  
и восстановительной хирургии  
им. В. К. Гусака НАМН  
Украины, г. Донецк

© Михайличенко В. Ю.,  
Иващенко А. С.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ ПРИ ТРОМБОЗЕ ВЕН СЕТЧАТКИ ГЛАЗА У ЧЕЛОВЕКА

**Резюме.** Проанализированы результаты терапии с использованием препарата, подавляющего ангиогенез, так называемой анти-VEGF терапии. Нами было сформировано 2 группы по 62 пациента в каждой, 1 группа — контроль — проводили стандартную консервативную терапию тромбоза вен сетчатки; 2 группа — сравнения — помимо стандартной терапии пациентам вводили препарат Айлия (афлиберсепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. У больных с тромбозом вен сетчатки, поступивших на обследование в стационар в первую неделю уровень  $TGF\alpha$  не изменялся, тогда как  $TGF\beta$  повышался в 10 и более раз. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация  $TGF\alpha$  в слезной жидкости возрастала в 1,7, а  $TGF\beta$  — в 28 раз.  $TGF-\beta$  — один из ключевых образования фиброваскулярного рубца в исходе субретинального неоангиогенеза и его повышение является прогностически неблагоприятным фактором, по динамике которого можно ориентироваться об эффективности лечения. Применение ангиогенной терапии, а именно препараты группы VEGF-Trap, позволило значительно уменьшить концентрацию в слезной жидкости  $TGF-\alpha$  и  $TGF-\beta$ . По данным оптической когерентной томографии в группе с антиангиогенной терапией, происходит восстановление рельефа и фовеолярного углубления, а также уменьшение отека почти в 2 раза и изменение характера отека. Отмечено значительно снижение концентрации VEGF и FGF в плазме крови и слезной жидкости глаза пациентов. Доказано, что существует корреляционная связь между концентрацией VEGF, FGF,  $TGF-\alpha$ ,  $TGF-\beta$  и интенсивностью ангиогенеза сетчатки глаза.

**Ключевые слова:** тромбоз вен сетчатки, трансформирующий фактор роста, антиангиогенная терапия.

### Введение

Вторичная неоваскулярная глаукома на фоне тромбоза вен сетчатки, относится к одной из наиболее тяжелых форм рефрактерной глаукомы. По данным некоторых авторов, комбинированные вмешательства (например, криомикрохирургические или в сочетании с лазерными технологиями), выполняемые в один или два этапа и влияющие как на предотвращение выработки вазопротрофиеративного фактора, так и на устранение ретенции внутриглазной жидкости, позволяют значительно повысить эффективность лечения данной патологии [2, 3]. Однако результаты лечения остаются желать лучшего, одним из новых и перспективных направлений в комбинированной хирургии НВГ является сочетание интраокулярного введения ингибиторов VEGF (Авастина, Луцентиса) с антиглаукоматозной операцией [1, 6]. Существует множество работ посвященных вопросу изучения эффективности антиангиогенной терапии при диабетической макулярной ангиопатии, тромбозе вен

сетчатки, неопластических заболеваний глаз и другой патологии [4, 5].

### Цель работы

Изучить клиническую эффективность применения анти-VEGF у больных с макулярным отеком в результате тромбоза вен сетчатки и динамику ангиогенных цитокинов.

### Материалы и методы исследований

Нами проанализированы результаты лечения макулярного отека у пациентов с тромбозом ветвей центральной вены сетчатки, находящихся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака НАМН Украины» с 2010 по 2015 год. В исследование было включено 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем  $(44,3 \pm 8,9)$  года. Мы обследовали пациентов поступивших в течение первых 10 дней от начала заболевания, т.е. в стадию острого тромбоза и с ишемическим вариантом. Нами было сфор-



мировано 2 группы по 62 пациента в каждой, 1 группа — контроль — проводили стандартную консервативную терапию тромбоза вен сетчатки; 2 группа — сравнения — помимо стандартной терапии пациентам вводили препарат Айлия (афлиберсепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. При обследовании пациентов уделяли внимание наличию длительно существующей артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперхолестеринемии, а также на наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких или поверхностных вен нижних конечностей и др. В лаборатории фундаментальных исследований института с помощью ИФА определяли в динамике концентрацию TGF  $\alpha$  и  $\beta$  в слезной жидкости.

Ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов глаза и исследование регионарной гемодинамики проводили на многоцелевой доплеровской системе Sequoia 512 корпорации Acuson (США). Использовали датчик 10 МГц. Параметры кровотока изучали в режимах цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии. Определяли скоростные показатели (систолическую — Vs и диастолическую — Vd скорости) и индексы периферического сопротивления кровотока (пульсационный индекс — PI и индекс резистентности — RI) в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), верхней глазничной вене (ВГВ) и ЦВС. Контролем при УЗДГ сосудов глаза и орбиты служили пациенты без глазной патологии (норма).

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка (W), для небольшой выборки ( $n < 30$ ). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли парный критерий Стьюдента для независимых выборок, данные считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований и их обсуждение

У больных с тромбозом вен сетчатки, поступивших на обследование в стационар в первую неделю, хотя для достоверности данного факта у нас было мало больных в ранние сроки, тем не менее уровень TGF $\alpha$  не изменялся, тогда как TGF $\beta$  повышался в 10 и более раз. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация TGF $\alpha$  в слезной жидкости возрастала в 1,7, а TGF $\beta$  — в 28 раз. Необходимо отметить, что степень рубцевания при субретинальной неоваскулярной мембране (СНМ) напрямую зависит от взаимодействия

цитокинов, влияющих на неоангиогенез, одним из которых является трансформирующий фактор роста (TGF-  $\alpha$  и особенно  $\beta$ ).

Следует отметить, что в первой группе со стандартным лечением, мы наблюдали через 4 недели после лечения снижение концентрации TGF  $\alpha$  с  $(28,7 \pm 4,9)$  до  $(24,9 \pm 2,4)$  пкг/мл, а TGF  $\beta$  с  $(646 \pm 112)$  до  $(422 \pm 85)$  пкг/мл. Во второй группе с применением антиангиогенной терапии TGF  $\alpha$  снизился с  $(28,7 \pm 4,9)$  до  $(19,8 \pm 3,1)$  пкг/мл и не отличался от нормы, а TGF  $\beta$  с  $(646 \pm 112)$  до  $(284 \pm 38)$  пкг/мл.

При ишемическом типе тромбоза ветви центральной вены сетчатки отмечается снижение систолической и диастолической скорости кровотока в ГА, ЦАС и максимальной скорости в ВГВ и ЦВС. При этом Vs по ГА снижалась с  $(32,8 \pm 3,2)$  см/с (норма) до  $(29,6 \pm 0,6)$  см/с, Vd по ГА с  $(9,2 \pm 1,8)$  до  $(6,7 \pm 0,2)$  см/с (при  $p < 0,05$ ). Индекс RI практически не менялся, а PI повышался с  $(1,3 \pm 0,05)$  до  $(2,3 \pm 0,4)$ . Vs по ЦАС снижалась с  $(10,7 \pm 0,9)$  см/с (норма) до  $(7,9 \pm 0,2)$  см/с, Vd по ЦАС с  $(3,1 \pm 1,6)$  до  $(2,1 \pm 0,3)$  см/с ( $p < 0,05$ ). Индекс RI также практически не менялся, а PI повышался с  $(1,4 \pm 0,07)$  до  $(3,2 \pm 0,05)$ . При этом  $V_{max}$  по ВГВ снижалась с  $(8,4 \pm 1,6)$  до  $(5,1 \pm 1,5)$  см/с, а по ЦВС с  $(4,4 \pm 0,68)$  до  $(2,8 \pm 0,04)$  см/с (при  $p < 0,05$ ). При проведении антиангиогенной терапии значительно улучшались все исследуемые показатели по сравнению с группой, где пациенты получали стандартную терапию.

Таким образом, наиболее информативным показателем диагностики ишемического тромбоза ветви центральной вены сетчатки является увеличение интегрального показателя PI, который демонстрирует сосудистое сопротивление и уменьшение скоростных гемодинамических параметров. К тому же следует отметить, что нарушение венозного оттока, сопровождается также уменьшением артериальной перфузии, что приводит к усугублению течения венозного тромбоза.

К пятой неделе наблюдения 37 пролеченных пациентов (59,7 %) 1 группы и 60 (96,8 %) 2 группы показали хороший анатомический результат по данным оптической когерентной томографии. Острота зрения повысилась на 8 и 2 буквы по ETDRS к 4 и 6 неделям соответственно во 2 группе, в 1 первой были гораздо худшие результаты.

Приводим клинические случаи ангиангиогенной терапии (рис. 1, 2) по данным ОКТ (на 35 сутки лечения).

На рисунках 3 и 4, продемонстрирована сомнительная эффективность стандартной терапии тромбоза вен сетчатки у пациента в такие же сроки лечения.



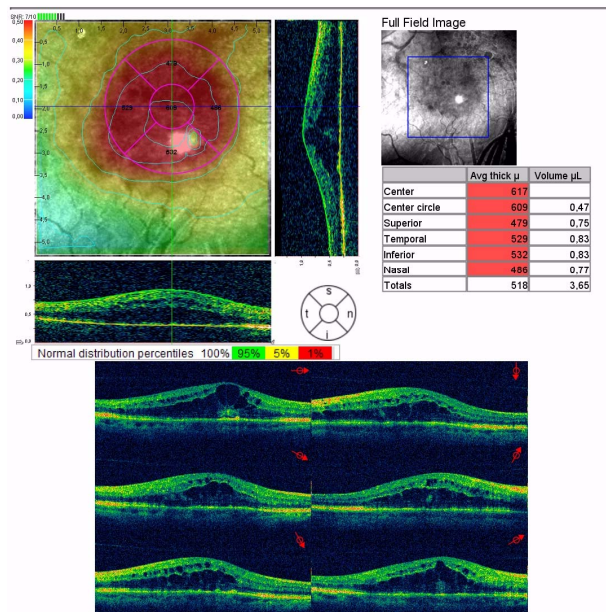


Рис. 1. Рельєф нарушен. Фовеолярного углублення нет. Частична отслойка задньої гіалоїдної мембрани з фовеолярної фіксацією. Кистозний макулярний набряк з максимумом 892 мкм. Слої не диференціюються. Пігментний епітелій практично розрушен

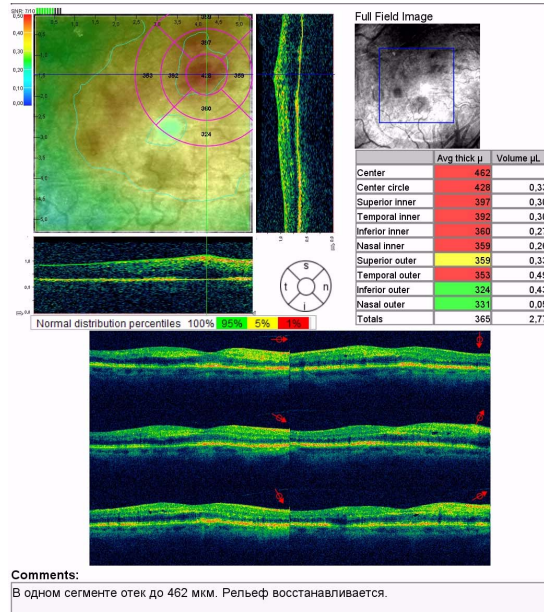


Рис. 2. Рельєф не нарушен. Фовеолярного углублення збережено. Дифузний макулярний набряк з максимумом 462 мкм парафовеолярно. Слої диференціюються. Пігментний епітелій практично розрушен

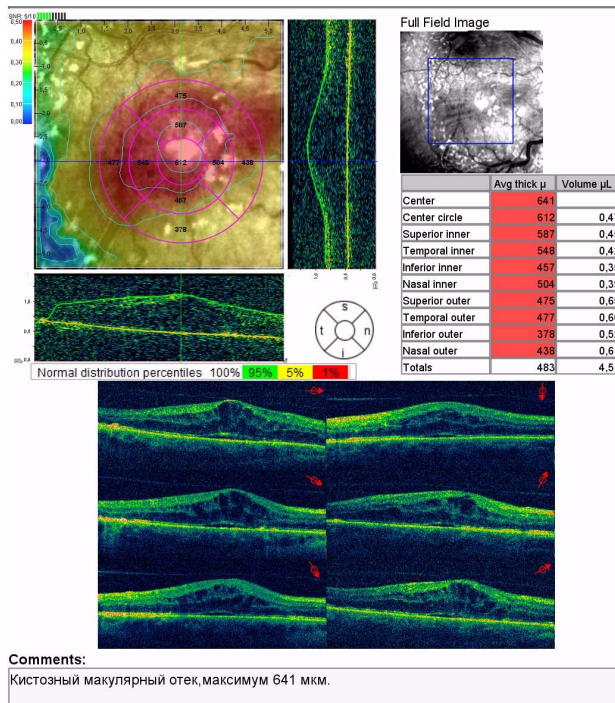


Рис. 3. Рельєф нарушен. Фовеолярного углублення нет. Частична отслойка задньої гіалоїдної мембрани з фовеолярної фіксацією. Кистозний макулярний набряк з максимумом 641 мкм. Слої не диференціюються. Пігментний епітелій практично розрушен

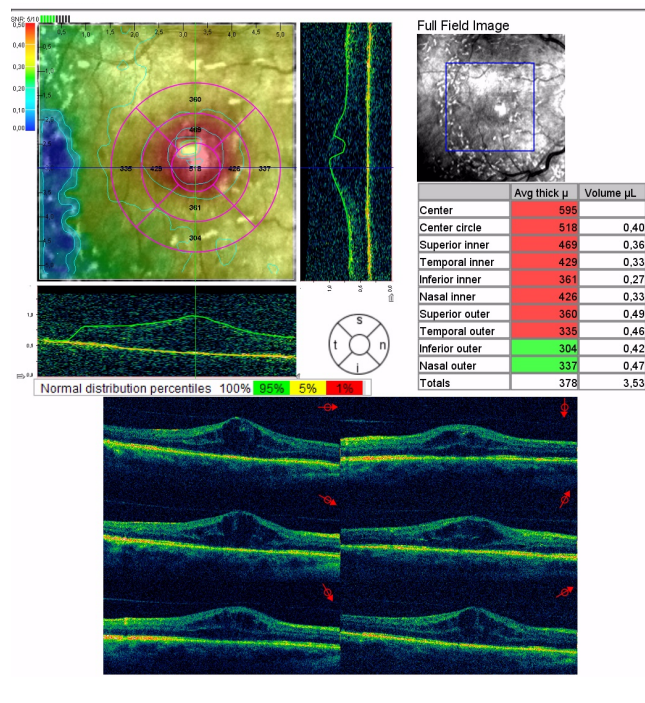


Рис. 4. Рельєф нарушен. Фовеолярного углублення нет. Частична отслойка задньої гіалоїдної мембрани з фовеолярної фіксацією. Кистозний макулярний набряк з максимумом 595 мкм. Слої не диференціюються. Пігментний епітелій практично розрушен



### Выводы

В результате выполненной работы, мы видим, что с помощью неинвазивного ультразвукового доплеровского исследования гемодинамики, отмечаются нарушения как венозного оттока, так и артериальной перфузии, причем наиболее прогностически значимым показателем динамики течения тромбоза ветви центральной вены сетчатки является PI. TGF- $\beta$  — одни из ключевых медиаторов образования фиброваскулярного рубца в исходе субретинального неоваскулогенеза и его повышение является прогностически неблагоприятным фактором, по динамике которого можно ориентироваться об эффективности лечения. Применение ангиогенной терапии, а именно

препараты группы VEGF-Trap, позволило значительно уменьшить концентрацию в слезной жидкости TGF  $\alpha$  и TGF- $\beta$ . Помимо прочего нами отмечено значительное снижение концентрации VEGF и FGF в слезной жидкости при применении антиангиогенной терапии. По данным оптической когерентной томографии в группе с антиангиогенной терапией, происходит восстановление рельефа и фовеолярного углубления, а также уменьшение отека почти в 2 раза и изменение характера отека. Итак, интравитреальное введение анти-VEGF препаратов при постокклюзионном макулярном отёке приводило к статистически значимому улучшению остроты зрения и уменьшению толщины сетчатки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бакунина Н. А. Комбинированное хирургическое лечение некоторых форм рефрактерной глаукомы : автореф. ... канд. мед. наук / Н. А. Бакунина. — М., 2006. — 26 с.
2. Бикбов М. М. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы с использованием блокаторов VEGF / М. М. Бикбов, А. Э. Бабушкин, О. И. Оренбуркина // Клиническая офтальмология. — 2011. — Том 12, № 1, — С. 21–22.
3. Ингибиторы ангиогенеза в терапии диабетического макулярного отека / И. В. Воробьева, Д. А. Меркушенкова, Л. Г. Эстрин [и др.] // Клиническая офтальмология. — 2012. — № 1. — С. 15–16.
4. Кушнир В. Н. Авастин: оценка эффективности при неоваскулярной глаукоме / В. Н. Кушнир, А. А. Руссу, В. В. Кушнир // Материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Федоровские чтения». — 2009. — С. 247–249.
5. Goyal S. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema / S. Goyal, M. Lavalley, M. L. Subramanian // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2011. — Vol. 249, № 1. — P. 15–27.
6. The effect of different doses of intracameral bevacizumab on surgical outcomes of trabeculectomy for neovascular glaucoma / V. Gupta, R. Jha, A. Rao, G. Kong // Eur. J. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 19, № 3. — P. 435–441.

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИ-VEGF  
ТЕРАПІЇ ПРИ ТРОМБОЗІ ВЕН  
СІТКІВКИ ОКА ЧОЛОВІКА

*В. Ю. Михайліченко,  
О. С. Іващенко*

**Резюме.** Проаналізовано результати терапії з використанням препарату, що пригнічує ангиогенез, так звану анти-VEGF терапії. Нами було сформовано 2 групи по 62 пацієнта в кожній, 1 група — контроль — проводили стандартну консервативну терапію тромбозу вен сітківки; 2 група — порівняння — крім стандартної терапії пацієнтам вводили препарат Айлія (афліберсепт) інтравітреально по 2 мг в 0,05 мл. У хворих із тромбозом вен сітківки, що надійшли на обстеження в стаціонар у перший тиждень рівень  $TGF\alpha$  не змінювався, тоді як  $TGF\beta$  підвищувався в 10 і більше раз. При виникненні посттромботичної неоваскулярної глаукоми концентрація  $TGF\alpha$  у слізній рідині зростала в 1,7, а  $TGF\beta$  — у 28 разів.  $TGF-\beta$  є одним із ключових медіаторів утворення фіброваскулярного рубця наприкінці субретінального неоангіогенезу і його підвищення є прогностично неблагоприятним фактором, по динаміці якого можна орієнтуватися про ефективність лікування. Застосування ангиогенної терапії, а саме препарати групи VEGF-Trap, дозволило значно зменшити концентрацію в слізній рідині  $TGF\alpha$  і  $TGF-\beta$ . За даними оптичної когерентної томографії в групі з антиангіогенною терапією, відбувається відновлення рельєфу і фовеолярного поглиблення, а також зменшення набряку майже у 2 рази та зміну характеру набряку. Відмічено значне зниження концентрації VEGF і FGF в плазмі крові та слізної рідини ока пацієнтів. Доведено, що існує кореляційний зв'язок між концентрацією VEGF, FGF,  $TGF\alpha$ ,  $TGF-\beta$  й інтенсивністю ангиогенезу сітківки ока.

**Ключові слова:** *тромбоз вен сітківки, трансформуючий фактор росту, антиангіогенна терапія.*

ANTI-VEGF THERAPY  
RESULTS IN HUMANS  
RETINAL VEIN  
THROMBOSIS

*V. Yu. Mikhailichenko,  
O. S. Ivaschenko*

**Summary.** Research is devoted to solving the actual scientific problem such as the justification of the effectiveness of anti-VEGF therapy in humans retinal vein thrombosis. We have formed 2 groups, each of them included 62 patients; the first group — a control one — went through the standard conservative therapy of retinal vein thrombosis; the second group — a comparative one — except of standard therapy the patients got Aflibercept intravitreal 2 mg in 0,05 ml. In patients with retinal vein thrombosis that came into in-patient hospital department during the first week, though for the reliability we had a little quantity of patients at the early stage, nevertheless  $TGF\alpha$  level didn't change; in comparison with  $TGF\beta$  level that increased in 10 times and more. In development of postthrombotic neovascular glaucoma  $TGF\alpha$  concentration in the lacrimal liquid increased in 1,7 times and  $TGF\beta$  in 28 times.  $TGF-\beta$  is one of the key mediators of fibrovascular scar forming in the outcome of subretinal neoangiogenesis and its increase is a prognostically unfavourable factor; according to its dynamics it is possible to orientate about the treatment effectiveness. An application of angiogenic therapy, especially agents of VEGF-Trap group, allowed a significant decrease of  $TGF\alpha$  and  $TGF-\beta$  concentration in the lacrimal liquid. According to the data of optical coherent tomography takes place a relief renewal and foveolar recess as well as nearly double-sized edema reduction and changing of edema character. It has been shown that the use of this method is an effective method of influence on VEGF and FGF concentration in patients plasma and lacrimal fluid. It is proved that there is a correlation between the concentration of VEGF, FGF,  $TGF\alpha$ ,  $TGF-\beta$  and the intensity of retinal angiogenesis.

**Key words:** *thrombosis of retina vein, transforming growth factor, antiangiogenic therapy.*