



<sup>1</sup> Городская  
клиническая  
больница № 11,  
Челябинск

<sup>2</sup> Московский  
областной научно-  
исследовательский  
клинический  
институт  
им. М.Ф. Владимирского

# Прогностические факторы эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки

Д.Ю. Хохлова, к.м.н.<sup>1</sup>, И.А. Лоскутов, д.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Дарья Юрьевна Хохлова, dar.yu@mail.yu

Для цитирования: Хохлова Д.Ю., Лоскутов И.А. Прогностические факторы эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (11): 36–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-11-36-40

**Цель** – определить прогностические факторы эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование были включены 54 пациента (54 глаза) с макулярным отеком давностью не более трех месяцев, которым были выполнены интравитреальные инъекции афлиберцепта по стандартной методике. Проведены стандартное офтальмологическое обследование, спектральная оптическая когерентная томография, статистический анализ данных.

**Результаты.** Установлены наиболее значимые прогностические факторы, влияющие на эффективность интравитреального введения афлиберцепта у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки: исходная максимально корригируемая острота зрения (отношение шансов (ОШ) 6,0;  $p = 0,001$ ), альтерация наружной пограничной мембраны (ОШ 3,1;  $p = 0,01$ ), внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения (ОШ 3,4;  $p = 0,01$ ), альтерация пигментного эпителия (ОШ 4,1;  $p = 0,02$ ), наличие гиперрефлективных включений (ОШ 2,9;  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** На эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки влияют исходные данные максимально корригируемой остроты зрения и некоторые морфологические параметры.

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

## Введение

Одной из главных причин снижения зрения при окклюзии вен сетчатки считается макулярный отек. Основные методы лечения направлены на подавление одного из его патогенетических звеньев. К таким методам относится антиангиогенная терапия, предусматривающая введение ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело. Среди препаратов, клиническая эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях, особое место отводится афлиберцепту [1–4].

Афлиберцепт (Эйлеа®, «Байер») – 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 способен ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF-рецепторов. В рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых исследованиях COPERNICUS



и GALLILEO [1–4] пациентам с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки осуществляли интравитреальное введение 2 мг афлиберцепта каждые четыре недели шесть месяцев подряд. В результате были достигнуты достоверное повышение зрительных функций и снижение средней толщины сетчатки в фовеа по сравнению с контрольной группой. Последующий переход на режим с увеличением интервалов между инъекциями при рецидиве макулярного отека позволил сохранить анатомические и функциональные результаты на прежнем уровне в течение шести месяцев [2, 4]. Среднее количество интравитреальных инъекций за последующие шесть месяцев наблюдения составило 2,9 в исследовании COPERNICUS [2] и 2,5 в исследовании GALLILEO [4].

Несмотря на доказанную эффективность интравитреального введения афлиберцепта, недостаточно изученным остается влияние исходных клинико-анатомических изменений на результат терапии. По мнению одних авторов, важную роль в прогнозе эффективности лечения макулярного отека может играть исходная максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) [5, 6], по мнению других – исходные морфометрические параметры [7–10]. Таким образом, данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы.

Кроме того, в клинической практике спрогнозировать исход терапии макулярного отека фактически невозможно. Поэтому крайне важно изучать факторы, которые могли бы служить предикторами, указывающими на возможный вариант течения заболевания.

Одним из наиболее доступных методов диагностики макулярного отека, который можно использовать для поиска морфологических биомаркеров эффективности терапии, является спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) [11]. В соответствии с Панелью Международной номенклатуры ОКТ (International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel), в картине спектральной ОКТ заднего отрезка глаза выделено 18 слоев от стекловидного тела до склеры [12]. Большинство слоев имеют схожие с гистологическими слоями названия, однако названия некоторых слоев существенно отличаются. Так, термин «миоидная зона» представляет внутренние сегменты фоторецепторов, «эллипсоидная зона» – сочленение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов. Во внутренних отделах наружного ядерного слоя также выделен слой волокон Генле. Слой хориокапилляров определен как узкая полоска умеренной рефлексивности во внутренних отделах хориоидеи, слой Заттлера – широкий слой круглых или овальных гиперрефлексивных контуров с гипорефлексивным центром в средних отделах хориоидеи, слой Галлера – широкий слой овальных гиперрефлексивных контуров с гипорефлексивным центром в наружных отделах хориоидеи, склеро-хориоидальное сочленение – зона по наружной границе хориоидеи с выраженным изменением

структуры, где крупные круглые или овальные контуры примыкают к гомогенной области различной рефлексивности.

На сегодняшний день спектральная ОКТ является наиболее доступным и неинвазивным, в то же время высокоинформативным для диагностики структурных изменений сетчатки методом, позволяющим исследовать послойную структуру макулярной зоны [12–14].

С учетом указанных данных изменения, выявленные на спектральной ОКТ, можно использовать как параметры, влияющие на течение различных заболеваний, сопровождающихся изменениями в макулярной зоне, в том числе при макулярном отеке вследствие окклюзии вен сетчатки. Несомненно, крайне актуальным является определение морфофункциональных параметров макулярной зоны, которые могут стать прогностическими факторами эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека.

*Цель* – определить прогностические факторы эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки.

### Материал и методы

Мы провели ретроспективное исследование данных медицинской документации 54 пациентов (54 глаза) с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки, которым были выполнены интравитреальные инъекции афлиберцепта по стандартной методике в дозе 2,0 мг. Средний возраст пациентов составил  $62,4 \pm 7,5$  года. Женщин насчитывалось 35 (65%), мужчин – 19 (35%). Окклюзия центральной вены сетчатки выявлена у 29 (54%) пациентов, окклюзия ветвей центральной вены сетчатки – у 25 (46%).

Критериями включения в исследование служили:

- ✓ острота зрения по Снеллену  $\leq 20/40$ ;
  - ✓ толщина сетчатки в фовеа  $\geq 250$  мкм;
  - ✓ давность макулярного отека не более трех месяцев.
- Пациенты были включены в исследование только при наличии записи в медицинской документации об исходных морфофункциональных данных и данных через шесть месяцев от начала антиангиогенной терапии.
- Критерии исключения из исследования:
- ✓ проведение спектральной ОКТ в других клиниках;
  - ✓ наличие некомпенсированной глаукомы;
  - ✓ интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние шесть месяцев, 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.

Из данных медицинской документации мы использовали значения МКОЗ по Снеллену, данные спектральной ОКТ, выполненной на томографе DRI OCT-Triton, Topcon, Япония. По протоколу 3D Масу-



lar измеряли центральную толщину сетчатки, толщину хориоидеи, оценивали структурные изменения макулярной зоны. По протоколу 3D WIDE оценивали комплекс ганглиозных клеток в макулярной зоне (слой нервных волокон, ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой).

При анализе результатов использовали статистический пакет 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 считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Для выявления прогностических параметров, способных влиять на эффективность антиангиогенной терапии макулярного отека, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с применением таблиц сопряженности  $2 \times 2$  (табл. 1) и анализом 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Для данной таблицы отношение шансов рассчитывали по формуле:

$$ОШ = AD/BC.$$

Если ОШ превышало 1, то фактор напрямую связывали с вероятностью наступления исхода, если значение было менее 1, имела место обратная связь с вероятностью наступления исхода, если равнялся 1, фактор не оказывал никакого воздействия на вероятность исхода. В случае, когда доверительный интервал не включал 1, то есть значения границ были выше или ниже 1, делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом

**Таблица 1. Четырехпольная таблица  $2 \times 2$  для расчета отношения шансов**

Показатель	Исход есть (1)	Исхода нет (0)
Фактор риска есть (1)	A	b
Фактора риска нет (0)	C	d

**Таблица 2. Динамика морфофункциональных параметров на фоне интравитреального введения афлиберцепта**

Параметр	До лечения	Через шесть месяцев	Достоверность различия, p (критерий Вилкоксона)
МКОЗ по Снеллену	0,1 ± 0,08	0,6 ± 0,3	0,01
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	610,5 ± 195,5	280,0 ± 97,4	0,01
Толщина хориоидеи, мкм	255,5 ± 15,3	244,5 ± 11,4	0,8
Толщина комплекса ганглиозных клеток, мкм	108,9 ± 26,1	106,8 ± 17,6	0,9

при уровне значимости  $p < 0,05$ . Если доверительный интервал включал 1, то есть его верхняя граница была выше 1, а нижняя меньше 1, приходили к заключению об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости  $p > 0,05$ .

## Результаты исследования

*Динамика морфофункциональных параметров на фоне интравитреального введения афлиберцепта.* По данным ретроспективного исследования, за шесть месяцев наблюдения среднее количество инъекций афлиберцепта составило  $4,2 \pm 1,1$ . Мы провели анализ динамики МКОЗ и некоторых морфометрических параметров на фоне интравитреального введения афлиберцепта. Данные представлены в табл. 2. Как следует из табл. 2, на фоне интравитреального введения афлиберцепта были зарегистрированы достоверное повышение средней МКОЗ и снижение толщины сетчатки в фовеа. Однако толщина хориоидеи и комплекса ганглиозных клеток макулярной зоны (слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) осталась практически неизменной.

Был также проведен детальный анализ структурных изменений макулярной зоны на фоне интравитреального введения афлиберцепта. Так, до лечения у всех пациентов имело место наличие интравитреальной жидкости – кистовидных полостей различных размеров и локализации. У 41 (76%) пациента наблюдалось сочетание интравитреальной (кистовидные полости) и субретинальной жидкости – отслойки нейроэпителлия (ОНЭ). Высота ОНЭ варьировалась от 65 до 650 мкм, в среднем  $320,5 \pm 113,2$  мкм. Протяженность ОНЭ занимала от 1,5 до 6,5 мм, в среднем  $3,6 \pm 1,7$  мм.

До начала терапии у 37 (69%) пациентов отмечалась альтерация наружной пограничной мембраны, у 40 (74%) – альтерация миоидной зоны, соответствовавшая внутренним сегментам фоторецепторов, эллипсоидной зоны (сочленение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов), а также наружных сегментов фоторецепторов как анатомически и томографически близких структур. Комплекс «пигментный эпителий – мембрана Бруха» в 72% случаев был не изменен, в 28% – выявлена дезорганизация его структуры. У 36 (67%) пациентов в слоях сетчатки обнаружены мелкие гиперрефлективные включения. Через шесть месяцев от начала терапии полная резорбция макулярного отека наблюдалась у 75% пациентов. У 25% пациентов макулярный отек сохранялся, при этом у 12% было зарегистрировано наличие интравитреальной жидкости, у 13% – сочетание интра- и субретинальной жидкости. В 75% случаев альтерация наружных слоев сетчатки сохранялась, в 25% присутствовали гиперрефлективные включения.

*Отношение шансов эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки.* С целью выявления прогностиче-



ски значимых исходных морфофункциональных параметров, способных влиять на эффективность антиангиогенной терапии макулярного отека, был использован расчет ОШ. В качестве показателя результативности использовалась МКОЗ > 20/40. Результаты представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, шанс, что на фоне инъекций афлиберцепта МКОЗ будет > 20/40, в шесть раз выше у пациентов с исходной МКОЗ > 20/200. Однако при наличии альтерации наружной пограничной мембраны, внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения шанс добиться МКОЗ > 20/40 в три раза меньше. Аналогичная тенденция была выявлена и при наличии деструкции пигментного эпителия и гиперрефлективных включений в слоях сетчатки. Зависимость эффективности терапии от исходных параметров толщины сетчатки в фовеа, толщины комплекса ганглиозных клеток, толщины хориоидеи, наличия ОНЭ в данном исследовании не установлена.

### Обсуждение результатов

Мы провели данное исследование с целью выявления прогностических факторов эффективности антиангиогенной терапии на примере интравитреального введения афлиберцепта. На первом этапе нами, как и в рандомизированных исследованиях, зарегистрированы повышение МКОЗ и снижение толщины сетчатки в фовеа через шесть месяцев от начала терапии. Кроме того, мы отметили, что такие параметры, как средняя толщина хориоидеи и комплекса ганглиозных клеток, остаются неизменными, что может свидетельствовать о таргетности действия препарата.

На втором этапе мы рассчитали ОШ для определения основных предикторов, способных влиять на эффективность терапии у пациентов с макулярным отеком. Было установлено, что на протяжении всего периода наблюдения шанс повышения МКОЗ > 20/40 был выше при исходной МКОЗ > 20/200. Это не совпадает с данными некоторых авторов, которые в своих исследованиях отмечали, что повышение МКОЗ происходит в большей мере при исходной низкой остроте зрения [5]. В то же время другие авторы так же, как мы, подчеркивали, что чем выше исходная МКОЗ, тем лучше функциональный прогноз лечения пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки [6].

Кроме того, по нашим данным, эффективность лечения снижают наличие альтерации наружной пограничной мембраны, внутренних, наружных сегментов фоторецепторов, зоны их сочленения, пигментного эпителия и наличие гиперрефлективных включений в слоях сетчатки. Это можно объяснить тем, что развивающаяся при макулярном отеке альтерация слоев сетчатки способна приводить к нарушению работы фоторецепторов и возможному снижению зрительных функций. Дезорганизация внутренних слоев сетчатки – параметр, определяемый неинвазивным методом и являющийся важным предиктором возможности функционального восстановления, кото-

Таблица 3. Отношение шансов эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека

Исходные показатели (до лечения)	Отношение шансов [95% ДИ для ОШ]; p
МКОЗ по Снеллену > 20/200	6,0 [3,3–18,4]; 0,001
Толщина сетчатки в фовеа > 500 мкм	1,1 [0,9–2,8]; 0,1
Толщина комплекса ганглиозных клеток < 100 мкм	2,1 [0,7–1,7]; 0,5
Наличие ОНЭ	1,1 [0,5–2,8]; 0,1
Наличие гиперрефлективных включений	2,9 [1,7–5,9]; 0,02
Альтерация наружной пограничной мембраны	3,1 [1,9– 4,3]; 0,01
Альтерация внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения	3,4 [3,1–6,4]; 0,01
Альтерация пигментного эпителия/мембрана Бруха	4,1 [2,1–5,9]; 0,02
Толщина хориоидеи < 200 мкм	1,2 [0,6–1,9]; 0,7

рый стал применяться в прогнозировании потенциального результата лечения.

В ряде работ исследователи отмечали зависимость эффективности терапии от таких параметров, как центральная толщина сетчатки в фовеа, объем фовеа, размер кистовидных полостей, наличие ОНЭ [8, 10, 14]. В нашем исследовании зависимость эффективности терапии от исходных параметров толщины сетчатки в фовеа, толщины комплекса ганглиозных клеток, толщины хориоидеи, наличия ОНЭ не установлена. Это можно объяснить малой выборкой пациентов и небольшим сроком исследования, что необходимо учитывать при дальнейшем наблюдении за данной группой пациентов.

Таким образом, полученные нами в ходе исследования прогностические факторы могут быть использованы для прогнозирования возможной эффективности антиангиогенной терапии, в частности интравитреального введения афлиберцепта, с целью комплексного подхода к лечению заболевания, повышения комплаенса. Полученные результаты можно учитывать при выборе метода терапии, прогнозировании длительности и результативности лечения в каждом конкретном случае, что сделает подход к ведению больных более персонализированным.

### Заключение

На эффективность антиангиогенной терапии пациентов с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки влияют исходные данные максимально корригируемой остроты зрения, наличие гиперрефлективных включений в слоях сетчатки, альтерация наружной пограничной мембраны, внутренних, наружных сегментов фоторецепторов, зоны их сочленения, пигментного эпителия. ●

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*



## Литература

1. Boyer D., Heier J., Brown D.M., et al. 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.
2. Brown D.M., Heier J.S., Clark W.L., et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am. J. Ophthalmology*. 2013; 155 (3): 429–437.
3. Holz F.G., Roeder J., Ogura Y., et al. VEGF trap-eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br. J. Ophthalmology*. 2013; 97 (3): 278–284.
4. Korobelnik J.-F., Holz F.G., Roeder J., et al. 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.
5. Jaissle G.B., Szurman P., Feltgen N., et al. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249: 183–192.
6. Minami Y., Nagaoka T., Ishibazawa A., Yoshida A. Correlation between short- and long-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observational study. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 90.
7. Celik E., Doğan E., Turkoglu E.B., et al. Serous retinal detachment in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2016; 79 (1): 9–11.
8. Chatziralli I., Theodossiadis G., Chatzirallis A., et al. Ranibizumab for retinal vein occlusion: predictive factors and long-term outcomes in real-life data. *Retina*. 2017.
9. Dogan E., Sever O., Çakır B.K., Celik E. Effect of intravitreal ranibizumab on serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 17 (12): 1465–1470.
10. Fujihara-Mino A., Mitamura Y., Inomoto N., et al. Optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 1305–1313.
11. Будзинская М.В., Фурсова А.Ж., Педанова Е.К. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (2): 117–124.
12. Шпак А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия*. 2015; 3: 80–82.
13. Fujihara-Mino A., Mitamura Y., Inomoto N., et al. Optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 1305–1313.
14. Groneberg T., Trattnig J.S., Feucht N., et al. 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.

### Prognostic Factors for the Effectiveness of Anti-VEGF Therapy for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion

D.Yu. Khokhlova, PhD<sup>1</sup>, I.A. Loskutov, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Clinical Hospital № 11, Chelyabinsk

<sup>2</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Darya Yu. Khokhlova, dar.yu@mail.yu

**Purpose** – to determine the prognostic factors for the effectiveness of anti-VEGF therapy for macular edema due to retinal vein occlusion.

**Material and methods.** This is a retrospective study of 54 patients (54 eyes) with macular edema, no more than 3 months old, who received intravitreal injections of aflibercept according to the standard technique. Standard ophthalmological examination, spectral optical coherence tomography and statistical analysis of the data were conducted.

**Results.** We identified of the most significant prognostic factors affecting the effectiveness of anti-VEGF therapy for macular edema due to retinal vein occlusion: baseline best corrected visual acute (OR 6.0;  $p = 0.001$ ), destruction of external limiting membrane (OR 3.1;  $p = 0.01$ ), disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment junction (OR 3.4;  $p = 0.01$ ), disruption of retinal pigment epithelium (OR 4.1;  $p = 0.02$ ), the presence of hyperreflective foci (OR 2.9;  $p = 0.02$ ).

**Conclusion.** The effectiveness of anti-VEGF therapy for macular edema due to retinal vein occlusion depends on baseline best corrected visual acute and morphological parameters.

**Key words:** macular edema, aflibercept, retinal vein occlusion, anti-VEGF therapy, spectral optical coherence tomography