

*Е. Р. Яремко*

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОГО ДНА АФЛИБЕРЦЕПТОМ**

*Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Л. Н. Марченко*

*Кафедра глазных болезней,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** В статье приведены результаты терапии неоваскулярных заболеваний глазного дна (возрастной макулярной дистрофии, диабетической ретинопатии, тромбоза вен сетчатки, миопической макулопатии, центральной серозной хориоретинопатии) афлиберцептом (Eylea, Bayer).

**Ключевые слова:** неоваскулярные заболевания глазного дна, афлиберцепт.

**Resume.** The article lists the results of the eye fundus neovascular diseases treatment (age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal vein thrombosis, myopic maculopathy, central serous chorioretinopathy) with bevacizumab (Eylea, Bayer).

**Keywords:** neovascular diseases of the eye fundus, aflibercept.

**Актуальность.** Заболевания сетчатки, в соответствии с эпидемиологическими данными, занимают одно из первых мест в мире как причина слабовидения и слепоты.

ты. В первую очередь, это относится к возрастной макулярной дистрофии (ВМД), диабетической ретинопатии (ДР), тромбозу вен сетчатки, миопической макулопатии (ММ) и центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХРП) [1]. Важным механизмом в их развитии является нарушение ангиогенеза. Неоангиогенез – образование новых кровеносных сосудов из существующих микрососудов. Это сложный многоступенчатый процесс, в котором участвуют различные метаболические факторы, происходит взаимодействие между клетками и внеклеточным матриксом. Предположение, что фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) может быть ключевым веществом в развитии хориоидальной неоваскуляризации при ВМД, привело к широкому внедрению в практику анти-ФРЭС терапии [2]. Известно несколько лекарственных средств, способных предотвращать развитие новообразованных сосудов за счет блокады выделения ФРЭС: пегаптаниб (Macugen), бевацизумаб (Avastin), ранибизумаб (Lucentis) и афлиберцепт (Eylea). В 2014 году в Республике Беларусь был зарегистрирован препарат афлиберцепт (Eylea), имеющий значительно более высокую аффинность связывания ФРЭС, чем его предшественники [3].

**Цель:** установить эффективность лечения афлиберцептом неоваскулярных заболеваний глазного дна.

**Материал и методы исследования.** В период с января 2014 г. по февраль 2016 г. в кабинете ретинальной патологии городского консультативного офтальмологического центра УЗ 3 ГКБ г. Минска получали препарат Эйлеа 210 пациентов с неоваскулярными заболеваниями глазного дна. Из них было отобрано 128 пациентов (131 глаз) (мужчин - 49, женщин – 79, в возрасте от 18 до 84 лет (Me – 58,5 лет)), которым проводилось одно- (82 глаза), дву- (34 глаза), трёх- (8 глаз) или четырёхкратное (5 глаз) интравитреальное введение 2 мг афлиберцепта через плоскую часть цилиарного тела.

Под наблюдением находились пациенты со следующими нозологическими формами: возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (70 глаз - 54%), диабетическая ретинопатия (ДР) (8 глаз - 6%), миопическая макулопатия (ММ) (15 глаз - 12%), тромбоз центральных вен сетчатки (ЦВС) (14 глаз - 11%), центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХРП) (7 глаз - 5%), иные заболевания глазного дна (15 глаз - 12%) (рисунок 1). Характеристика групп сравнения приведена в таблице 1.

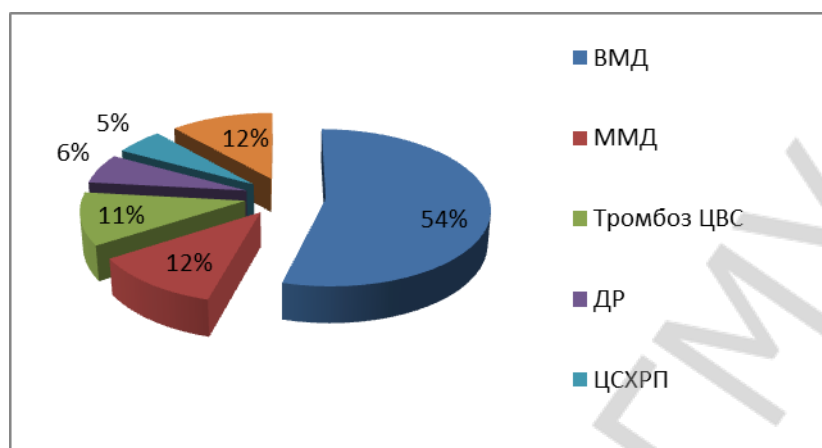


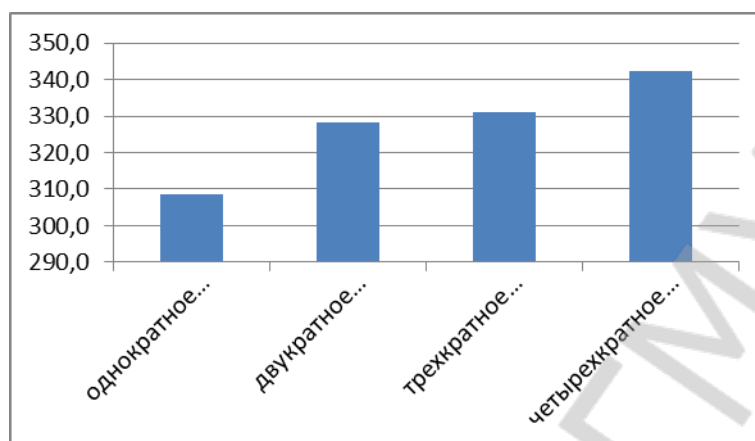
Рисунок 1 – Распределение пациентов по нозологическим формам

Таблица 1. Характеристика групп сравнения в зависимости от нозологической формы и числа проводимых интравитреальных инъекций афлиберцепта

Нозологические формы	Однократное введение	Двукратное введение	Трехкратное введение	Четырехкратное введение
ВМД	41	22	4	3
ДР	6	1	-	1
ММ	7	5	3	-
Тромбоз ЦВС	7	5	1	1
ЦСХРП	6	1	-	-
Иные заболевания глазного дна	15	-	-	-

Исследовались результаты оптической когерентной томографии (ОКТ) макулярной области до и после проведенной терапии. При оценке изменений показателя «центральная толщина сетчатки» (ЦТТ) осуществляли проверку данных на нормальность методом Шапиро-Уилка. В связи с тем, что не во всех случаях цифровые данные соответствовали критерию нормальности, применяли методы непараметрической статистики: критерий Уилкоксона (при однократном введении) и критерий Фридмана (при дву- и трехкратном введении) с последующим анализом методом множественных сравнений (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Даннета).

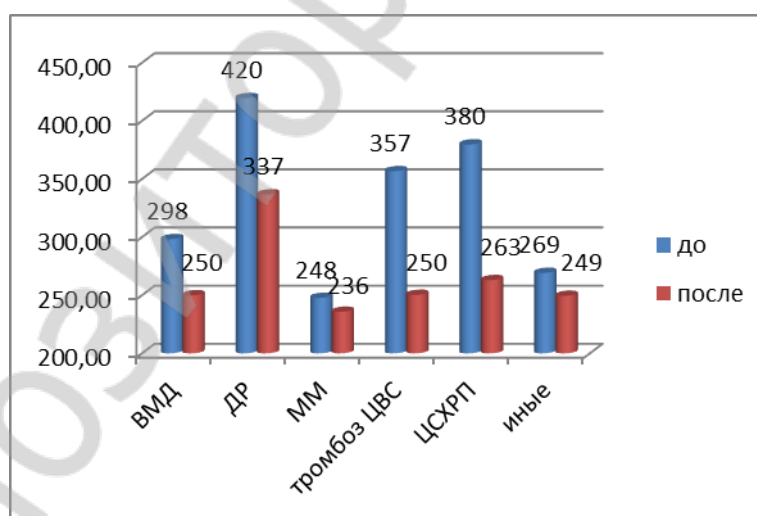
**Результаты исследования и их обсуждение.** По данным ОКТ у пациентов была выявлена хориоидальная и ретинальная неоваскуляризация, которая сопровождалась отёком сетчатки и кровоизлияниями, экссудативными и геморрагическими её отслойками. Имелась четко выраженная тенденция к увеличению исходной средней центральной толщины сетчатки у пациентов, которым, по консультативному решению команды врачей, потребовалось четырёхкратное введение афлиберцепта, по сравнению с таковой у пациентов с однократным введением. Исходная средняя центральная толщина сетчатки у пациентов с двух- и трехкратной инъекцией афлиберцепта занимала промежуточную позицию (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Исходная средняя центральная толщина сетчатки в группах сравнения

Средняя центральная толщина сетчатки после однократного введения афлиберцепта уменьшилась на  $52 \pm 6$  мкм ( $p < 0,05$ ), после двукратного – на  $99 \pm 5$  мкм ( $p < 0,05$ ), после трехкратного – на  $89 \pm 10$  мкм ( $p < 0,05$ ), после четырехкратного – на  $109 \pm 13$  мкм ( $p = 0,021$ ).

Эффективность препарата варьировала в зависимости от нозологической формы (рисунок 3, 4, таблица 2, 3, 4, 5). Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов с тромбозом ЦВС, ВМД и ДР.



**Рисунок 3** – Изменение средней центральной толщины сетчатки при однократном введении афлиберцепта в зависимости от нозологической формы

**Таблица 2.** Изменение средней центральной толщины сетчатки при однократном введении афлиберцепта в зависимости от нозологической формы

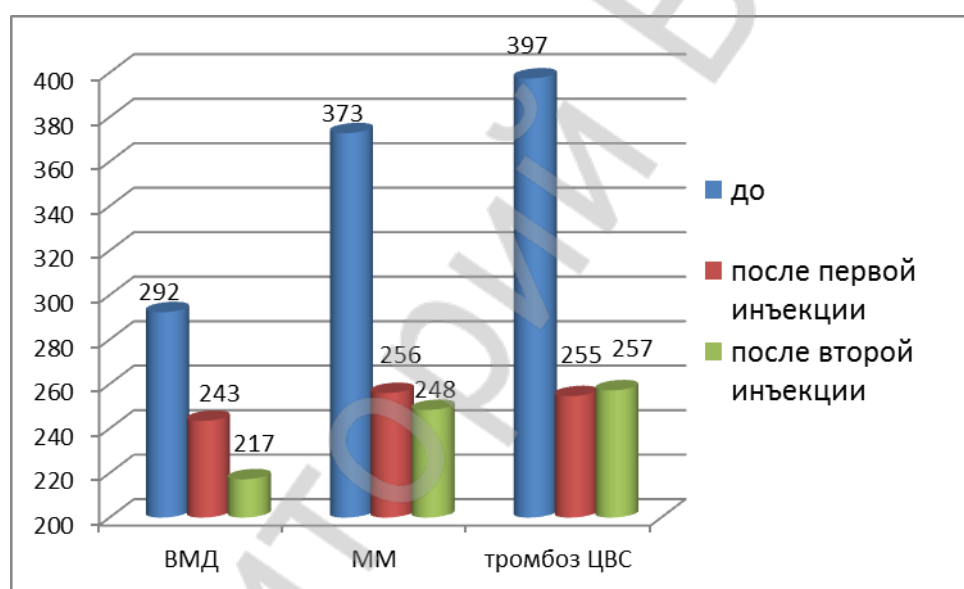
	ВМД	ДР	ММ	тромбоз ЦВС	ЦСХРП	иные
до	298,24	419,50	247,71	356,71	379,67	269,20
после	249,90	336,67	235,71	250,29	263,00	249,47
разница	-48,34*	-82,83*	-12,00*	-106,43*	-116,67	-19,73*

Примечание - знак «\*» обозначает достоверность различий, критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$

**Таблица 3.** Изменение средней центральной толщины сетчатки при двукратном введении афлиберцепта в зависимости от нозологической формы

	ВМД	ММ	тромбоз ЦВС
до	292,32	372,80	397,40
после первой инъекции	243,45	256,00	254,60
после второй инъекции	217,18	248,40	257,20
разница	-75,14*	-124,40	-140,20*

Примечание - знак «\*» обозначает достоверность различий, критерий Фридмана,  $p < 0,05$



**Рисунок 3** – Изменение средней центральной толщины сетчатки при двукратном введении афлиберцепта в зависимости от нозологической формы

**Таблица 4.** Изменение средней центральной толщины сетчатки при трехкратном введении афлиберцепта при ВМД и ММ

	ВМД	ММ
до	297,25	434,00
после первой инъекции	254,25	-
после второй инъекции	210,25	-
после третьей инъекции	248,50	258,50
разница	-48,75*	-175,50

Примечание - знак «\*» обозначает достоверность различий, критерий Фридмана,  $p < 0,05$

**Таблица 5.** Изменение средней центральной толщины сетчатки при четырехкратном введении афлиберцепта при ВМД

до	после первой инъекции	после второй инъекции	после третьей инъекции	после четвертой инъекции	разница
275,67	239,33	219,33	245,00	228,33	-47,33

Уже при однократном введении афлиберцепта наблюдается статистически значимое снижение ЦТР. Двукратное введение позволило выявить определенные особенности воздействия афлиберцепта: резко выраженное снижение ЦТР после первого введения и менее существенное – после второго и третьего введений. Увеличение числа инъекций после второй не сопровождалось линейным снижением средней центральной толщины сетчатки. Это может быть обусловлено трудно анализируемыми привходящими факторами (интервал между введениями и др., а также небольшим количеством пациентов в группах 3 и 4), что может послужить предметом дальнейших исследований.

Выраженность эффекта афлиберцепта коррелирует с исходным уровнем ЦТР ( $p=0,0001$ ). При патологии, сопровождающейся более высоким уровнем показателя, эффект афлиберцепта выше, в то время как при сравнительно меньших отклонениях от условной нормы эффект препарата менее выражен.

Выводы:

Применение афлиберцепта способствует восстановлению структурной целостности макулярной области у пациентов с неоваскулярными заболеваниями глазного дна.

Достоверное снижение средней ЦТР показано уже после однократного введения афлиберцепта при тромбозе ЦВС, ВМД, ДР и ММ ( $p<0,05$ ).

Выраженность эффекта афлиберцепта статистически значимо коррелирует с исходным уровнем ЦТР ( $p=0,0001$ ).

*E. R. Yaremko*

## **THE RESULTS OF TREATMENT OF NEOVASCULAR DISEASES OF THE EYE FUNDUS WITH AFLIBERCEPT**

*Tutor MD, Professor L. N. Marchenko*

*Department of Eye diseases,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

### **Литература**

1 Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application / Y Zhang , Q Han , Y Ru , et al.// Drug Des Devel Ther. – 2015. – № 9. – С. 3413-21.

2 Important causes of visual impairment in the world today / N. G. Congdon, D. S. Friedman, T. Lietman // JAMA. – 2003. – № 290. – С. 2057–60.

3 *Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration* / J. S. Heier, D. M. Brown, V. Chong // *Ophthalmology*. – 2012. – № 119. – С. 2537- 48.

4 *Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study* / Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. // *Ophthalmology*. – 2015. – № 122(6). – С. 1220–1227.

5 Алпатов, С. А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний / С. А. Алпатов // РМЖ «Клиническая Офтальмология». – 2015. – №1. – С. 32.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ