

Оценка клинических и иммунологических критериев эффективности интравитреального введения ранибизумаба при макулярном отеке на фоне окклюзии вен сетчатки

Южно-Уральский государственный медицинский университет
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
e-mail: dhelena2006@yandex.ru

Реферат

Введение. Гипоксия сетчатки при окклюзии ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС) приводит к повышенной секреции цитокинов и ангиовасопротективного фактора роста (VEGF), повышению проницаемости капилляров и развитию макулярного отека. Цель исследования: определить динамику уровня VEGF-A и ИЛ-6 в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ) во взаимосвязи с клиническими параметрами при ОВЦВС на фоне интравитреального введения (ИВВ) ранибизумаба.

Материал и методы исследования. Офтальмологическое обследование, включая спектральную оптическую когерентную томографию сетчатки, проведено 32 пациентам (средний возраст – 58,9±9,3 лет; 21-женщин) с ОВЦВС до лечения и ежемесячно в динамике. ИВВ ранибизумаба начато в течение первого месяца заболевания, далее №3 ежемесячно. Содержание VEGF-A и ИЛ-6 в СК и СЖ исследовано методом иммуноферментного анализа до и через 3 месяца лечения в сравнении с группой контроля (15 здоровых добровольцев соответственного возраста).

Результаты исследования. На фоне лечения достигнуто повышение остроты зрения при неишемическом типе ОВЦВС на 0,3 (±0,1), при ишемическом типе – на 0,15 (±0,04) и уменьшение толщины сетчатки в макуле в обеих группах. Исходный уровень VEGF-A в СК (714,6±311 пг/мл) и СЖ (762,6±432 пг/мл) в 2 раза превышал контроль и коррелировал ($p=0.0001$) с толщиной сетчатки в макуле и выраженностью ишемии. Количество ИЛ-6 в СК было достоверно выше контроля при ишемическом типе ОВЦВС. ИВВ ранибизумаба привело к снижению уровня VEGF-A в СК и СЖ у всех пациентов, содержание ИЛ-6 снизилось в СЖ при неишемическом типе.

Выводы. Выявлено повышение уровня VEGF-A и, в меньшей степени, ИЛ-6 в сыворотке крови и слезе при ОВЦВС, коррелирующее с толщиной сетчатки в макуле. ИВВ ранибизумаба снижает уровень VEGF-A в сыворотке крови и слезе, коррелирующее с улучшением клинических параметров.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, макулярный отек, ишемия сетчатки, ангиовасопротективный фактор роста, ранибизумаб.

Введение

Окклюзия венозных сосудов сетчатки относится к социально-значимой проблеме в офтальмологии ввиду высокой частоты встречаемости заболевания с угрозой потери зрительных функций. По данным мировых эпидемиологических исследований установлено, что частота встречаемости окклюзии ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС) в несколько раз превышает окклюзию ствола ЦВС и составляет 4,42 на 1000 человек [15]. Основной причиной снижения зрения при окклюзии вен сетчатки является развитие макулярного отека вследствие повышения перфузионного давления проксимальнее зоны окклюзии сосуда, повреждения гематоретинального барьера (ГРБ) и повышения проницаемости сосудистой стенки [3, 11, 12, 16]. Установлено, что пусковым фактором нарушения ГРБ служит ретинальная гипоксия и дисфункция сосудистого эндотелия, запускающая каскад клеточно-молекулярных реакций с участием молекул адгезии, факторов роста и провоспалительных цитокинов [3, 5, 6, 13].

Наиболее изученным в настоящее время является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который путем связывания с мембранными тирозинкиназными рецепторами инициирует патологические реакции,

приводящие к нарушению проницаемости эндотелия сосудов на раннем этапе заболевания и к росту и пролиферации эндотелиальных клеток в более позднем периоде [14]. Установлена зависимость уровня VEGF от pH, давления и концентрации кислорода в окружающих тканях [12]. Изучение роли VEGF послужило разработке методов лечения путем блокирования молекул VEGF в тканях глаза с помощью интравитреального введения (ИВВ) препаратов, в частности ранибизумаба, эффективность которого при лечении макулярного отека на фоне ОВЦВС доказана многоцентровыми рандомизированными клиническими исследованиями [7, 8].

С другой стороны, многолетняя оценка эффективности анти- VEGF терапии показывает неоднозначные результаты: при отмене ежемесячного введения препарата часто отмечается возврат отека, а у ряда пациентов введение ранибизумаба не приводит к регрессу макулярного отека. Доказано, что в ряде случаев, более значимым в развитии проницаемости сосудистой стенки является секреция цитокинов, главным образом, интерлейкина-6 (ИЛ-6). Установлена зависимость концентрации ИЛ-6 от площади поражения сетчатки [13].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных изучению патогенеза окклюзий вен сетчатки, исследования проводятся на небольшом клиническом материале у различных групп пациентов. Недостаточно изученными остаются вопросы зависимости содержания различных проангиогенных субстанций от типа окклюзии, а также динамические изменения их концентрации в корреляции с клиническими и морфологическими признаками на фоне проводимого лечения.

Цель исследования — определить динамику уровня VEGF-A и ИЛ-6 в сыворотке крови и слезной жидкости и их взаимосвязь с клиническими параметрами у пациентов с окклюзией ветвей ЦВС на фоне интравитреального введения ранибизумаба.

Материал и методы исследования

В проспективное нерандомизированное исследование включено 32 пациента с окклюзией ветвей ЦВС, проходивших обследование и лечение на клинической базе кафедры глазных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) в офтальмологическом отделении областной клинической больницы №3 г. Челябинска в период с 2015-2016 год. Женщин — 21 (66%), мужчин — 11 (34%), средний возраст — 58,9±9,3 лет. Всем пациентам проведено офтальмологическое обследование при поступлении, через 1, 3, 6 месяцев от начала терапии: определение остроты зрения по Снеллену, тонометрия, офтальмоскопия с линзой Гольдмана, спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ) - RTVue 100/CA (Optovue Inc., USA) с определением морфометрических показателей макулярной зоны по протоколам Line scan, Cross Line, 3D Macular, 3D Reference, Grid, EMM5. На основании результатов флюоресцентной ангиографии (TRC NW8F plus, Topcon, Япония) с учетом площади капиллярной неперфузии выявлено два типа ОВЦВС: неишемический - у 16 (50%) и ишемический — у 16 (50%) пациентов.

ИБВ ранибизумаба (Lucentis®, NovartisPharma) осуществлялось в ранние сроки заболевания по стандартной методике в дозе 0,5 мг №3 ежемесячно, далее по потребности.

Исследование содержания VEGF-A (eBioscience, США), ИЛ-6 (Вектор-Бест, Россия) в сыворотке крови и слезной жидкости проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Personal Lab. (Adaltis, Italy) в лаборатории НИИ Иммунологии ЮУГМУ, г. Челябинск до начала терапии и через 3 месяца регулярных инъекций ранибизумаба. У пациентов проводился забор слезы без предварительной анестезии из нижнего конъюнктивального свода в объеме 0,5 мл с помощью стерильной градуированной пипетки в пластиковые пробирки типа Eppendorf. Забор сыворотки крови осуществлялся по стандартной методике. Группу контроля составили условно здоровые добровольцы в возрасте 50-70 лет, без признаков острых и обострения хронических заболеваний, с нормальным уровнем артериального давления, при отсутствии сахарного диабета и ишемических заболеваний сердца и сосудов.

Критерии включения в исследование: макулярный отек давностью не более 1 месяца. Критерии исключения из исследования: отсутствие макулярного отека по данным СОКТ, другие дегенеративные и воспалительные заболевания органа зрения. Исследование было одобрено этическим комитетом ЮУГМУ. Все пациенты предоставили информированное добровольное согласие на проведение исследования и лечение в письменной форме.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v 20.0 с вычислением средних значений, стандартных отклонений и определением коэффициента корреляции Пирсона. Сравнение данных между независимыми выборками выполнено по критерию Манна – Уитни, достоверность результатов – по критерию Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На основании офтальмологического обследования выявлены различия в исходном состоянии зрительных функций и величины макулярного отека по результатам определения толщины сетчатки в макуле методом СОКТ. Установлено, что у пациентов с неишемическим типом ОВЦВС острота зрения составила $0,2 \pm 0,1$ по Снеллену, толщина сетчатки в макулярной зоне - 547 ± 147 мкм.

У пациентов с ишемическим типом окклюзии отмечалась достоверно более низкая острота зрения — $0,05 \pm 0,04$ ($p = 0,0001$), и наибольшая толщина сетчатки в макулярной зоне — 707 ± 171 мкм ($p = 0,018$). Изменение остроты зрения и толщины сетчатки в макуле на фоне ИБВ ранибизумаба представлено в таблице 1.

Из данных таблицы следует, что максимальный прирост остроты зрения после 3 ежемесячных инъекций ранибизумаба наблюдался при неишемическом типе окклюзии — на $0,3 \pm 0,1$ (от $0,2 \pm 0,1$ до $0,5 \pm 0,3$), что является статистически достоверным ($p = 0,001$). При ишемическом типе окклюзии прирост остроты зрения был незначителен — на $0,05 \pm 0,02$ (от $0,05 \pm 0,04$ до $0,1 \pm 0,07$) ($p = 0,001$) после первой интравитреальной инъекции, и на $0,15 \pm 0,04$ (от $0,05 \pm 0,04$ до $0,2 \pm 0,1$) — после 3 инъекций ($p = 0,018$).

По данным СОКТ, после трех ИБВ ранибизумаба отмечалось достоверное уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне: на 242 ± 110 мкм при неишемическом типе окклюзии ($p = 0,0001$), и на 319 ± 127 мкм — при ишемическом типе ($p = 0,0001$), без статистически значимой разницы между группами.

Исходное определение иммунологических параметров в сыворотке крови показало, что у пациентов с макулярным отеком при ОВЦВС концентрация VEGF-A практически в 2 раза превышала контрольную и составила $714,59 \pm 311$ пг/мл; количество ИЛ-6 также было достоверно выше контрольных значений ($11,05 \pm 2,4$ пг/мл).

У пациентов с неишемическим типом ОВ ЦВС уровень VEGF-A (603 ± 207 пг/мл) был выше контроля, а уровень ИЛ-6 ($6,8 \pm 2,2$ пг/мл) статистически не отличался от контроля. При ишемическом типе ОВЦВС до начала терапии определялся максималь-

Динамика остроты зрения и толщины сетчатки в макулярной зоне на фоне интравитреального введения ранибизумаба

Таблица 1

Тип ОВ ЦВС	Параметры	До ИВВ	Через 1 мес.	Через 3 мес.
Неишемический (n=16)	Острота зрения	0,2±0,1	0,5±0,3	0,5±0,3
	Толщина, мкм.	547±147	331±114	305±132
Ишемический (n=16)	Острота зрения	0,05±0,04*	0,1±0,07*	0,2±0,1*
	Толщина, мкм.	707±171*	333±118	388±189

*p<0,05 – достоверная разница значений между типом окклюзии.

Динамика концентрации VEGF-A и ИЛ-6 в сыворотке крови

Таблица 2

Показатели цитокинов	Срок забора	Всего ОВЦ (n=32)	Неишемический тип (n=16)	Ишемический тип (n=16)	Контроль (n=15)
VEGF-A, пг/мл	До лечения	714,59±311 **	603,06±207 **	826,12±267*, **	347,40±162
	После лечения	517,31±217	271,81±185 ***	762,81±326*, **	
ИЛ-6, пг/мл	До лечения	11,05±2,4**	6,80±2,2	15,30±3,9*, **	4,18±1,9
	После лечения	6,56±1,7**	2,76±2,0 ***	10,3±6,0*, **	

*p<0,05 – достоверная разница значений между типом окклюзии;

**p<0,05 – достоверная разница значений в сравнении с контролем;

***p<0,05 – достоверная разница значений до и после лечения.

Динамика концентрации VEGF-A и ИЛ-6 в слезной жидкости

Таблица 3

Показатели цитокинов	Срок забора	Всего ОВЦВС (n=32)	Неишемический тип (n=16)	Ишемический тип (n=16)	Контроль (n=15)
VEGF-A, пг/мл	До лечения	762,56±432**	418,37±161**	1106,75±527*, **	167,67±103
	После лечения	309,56±169**, ***	203,0±125***	416,12±190*, **, ***	
ИЛ-6, пг/мл	До лечения	1,23±1,1	1,60±1,2	0,86±0,5	0,33±0,8
	После лечения	1,09±0,7	0,28±0,1***	1,90±0,6*	

*p<0,05 – достоверная разница значений между типом окклюзии;

**p<0,05 – достоверная разница значений в сравнении с контролем;

***p<0,05 – достоверная разница значений до и после лечения.

ный уровень VEGF-A и ИЛ-6. Динамическая оценка концентрации VEGF-A и ИЛ-6 в сыворотке крови через 3 месяца от начала лечения отражена в таблице 2.

Как следует из таблицы, ИВВ ранибизумаба привело к снижению уровней VEGF-A и ИЛ-6 в сыворотке крови в общей группе пациентов с ОВЦВС, однако достоверное снижение концентрации получено только у пациентов с неишемическим типом окклюзии: VEGF-A — на 331±110 пг/мл (p=0,001), ИЛ-6 — на 4,02±1,2 пг/мл (p=0,001). При ишемическом типе окклюзии содержание VEGF-A и ИЛ-6 практически не отличалось от исходного уровня.

При анализе слезной жидкости до начала лечения выявлено повышение концентраций VEGF-A в сравнении с контролем, при максимальном уровне у пациентов с ишемическим типом окклюзии — 1107±527 пг/мл (p=0,006). Уровень ИЛ-6 превышал контрольные значения, но статистически значимой разницы между уровнем ИЛ-6 в зависимости от типа окклюзии выявлено не было. Сравнение показателей уровня веществ в сыворотке крови и слезе не выявило значимых отличий. Данные иммунологического

исследования слезы в динамике представлены в таблице 3. Из таблицы следует, что через 3 месяца от начала ИВВ терапии у всех пациентов, вне зависимости от типа окклюзии, отмечено достоверное снижение уровня VEGF-A: при неишемическом типе — на 216±112 пг/мл (p=0,018), при ишемическом — на 697±87 пг/мл (p=0,012). Однако при ишемическом типе ОВЦВС значение уровня VEGF-A в 2,5 раза превышало контрольные показатели. Статистически значимая разница концентраций ИЛ-6 на фоне лечения была определена только при неишемическом типе — на 1,3±0,7 пг/мл (p=0,018).

Для определения причинно-следственных взаимоотношений был проведен корреляционный анализ. В результате получены однотипные зависимости у всех пациентов с ОВЦВС, без значимых различий по типу окклюзии. Установлено наличие отрицательной корреляционной зависимости остроты зрения и толщины сетчатки в макулярной зоне (r = -0,5, p=0,04). Положительная корреляционная зависимость определена между толщиной сетчатки в макулярной зоне и уровнем VEGF-A в сыворотке крови (r = +0,9,

$p=0,0001$) и в меньшей степени в слезе – до ($r=+0,6$, $p=0,01$). Также положительный коэффициент корреляции определялся при установлении взаимосвязи между высотой макулярного отека и уровнем ИЛ-6 в слезе ($r=+0,3$, $p=0,05$).

На фоне проведения анти-VEGF терапии выявлена отрицательная корреляция между остротой зрения и уровнем VEGF-A в сыворотке крови ($r=-0,6$, $p=0,02$); положительная корреляция между толщиной сетчатки в макулярной зоне и уровнем VEGF-A в сыворотке крови ($r=+0,9$, $p=0,0001$) и в слезе ($r=+0,9$, $p=0,006$).

Кроме того при ишемическом типе ОВ ЦВС выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF-A в сыворотке крови и уровнем VEGF-A в слезной жидкости как до ($r=+0,8$, $p=0,03$), так и через 3 месяца лечения ($r=+0,8$, $p=0,01$).

Обсуждение результатов

Как известно, снижение остроты зрения при ОВЦВС обусловлено отеком и нарушением капиллярной перфузии в макулярной зоне [3, 9], что объясняет более низкие зрительные функции и максимальную толщину сетчатки в макуле у пациентов с ишемическим типом окклюзии. При условии раннего начала антиангиогенной терапии у пациентов с неишемическим типом окклюзии фoveальные функции сетчатки остаются сохранными [4, 7, 8], что отражает максимальный прирост остроты зрения в исследуемой группе пациентов (на $0,3\pm0,1$; $p=0,001$). При ишемическом типе, даже при условии частичного сохранения капиллярной перфузии в макулярной зоне получен незначительный прирост остроты зрения (на $0,15\pm0,04$; $p=0,018$), несмотря на уменьшение толщины сетчатки, что, вероятно, обусловлено быстрой гибелью фоторецепторов сетчатки в условиях ишемии.

Доказано, что развитие макулярного отека связано с продукцией цитокинов и VEGF, повышение уровня которых, в стекловидном теле и влаге передней камеры при развитии окклюзии вен сетчатки отмечено многими авторами с прямой зависимости от площади отсутствия капиллярной перфузии [1, 5, 10, 13, 14]. В отличие от этих публикаций, в которых представлены результаты исследования внутриглазных жидкостей, в нашем исследовании концентрация изучаемых веществ определялась в сыворотке крови и в слезной жидкости. Мы выявили достоверное увеличение концентрации VEGF-A в сыворотке крови и слезе, превышающие контроль в 2 раза, с максимальными значениями у пациентов с ишемическим типом окклюзии. Известно, что продукция VEGF-A преимущественно осуществляется клетками сетчатки, вследствие нарушения ГРБ при ОВЦВС определенное количество вещества поступает в системный кровоток, что и может быть обнаружено в сыворотке крови, хотя и в несколько меньших концентрациях, чем в стекловидном теле. Проведенный нами корреляционный анализ с высокой степенью достоверности выявил прямую зависимость уровня VEGF-A в сыворотке крови от толщины сетчатки в макуле. Кроме того, полученное нами двукратное

снижение VEGF-A в сыворотке крови в ответ на введение анти-VEGF препарата в стекловидное тело явно свидетельствует о прямой зависимости его концентрации в сыворотке крови и стекловидном теле. Ранее на наличие корреляционной связи между концентрацией VEGF в стекловидном теле и сыворотке крови указывали также Н. Noma с соавторами (2008). В связи с этим, мы считаем, что исследование сыворотки крови может применяться в качестве метода выбора для оценки степени секреции VEGF в полости глаза и соответствующего ишемического повреждения сетчатки, а также в прогнозе эффективности применения анти VEGF-препаратов в лечении ретинальных венозных окклюзий.

В нашем исследовании выявлено повышение содержания ИЛ-6 в сыворотке при ОВЦВС, с большей достоверностью при ишемическом типе окклюзии. В ответ на анти-VEGF терапию получено снижение уровня ИЛ-6 при неишемической форме ОВЦВС. По нашему мнению, это возможно объяснить тем, что значительное снижение молекул VEGF в ткани сетчатки приводит к изменению хода молекулярных взаимодействий и уменьшению количества всех участников реакции паравоспаления в ткани [3, 5, 14].

По мнению ряда российских авторов, исследование слезной жидкости может косвенно отражать изменения уровня веществ во внутренних структурах глаза, что было показано в исследованиях уровня VEGF-A при влажной форме возрастной макулярной дегенерации [2]. Известно, что слезная жидкость имеет сложный состав, включающий совокупную секрецию слезных и добавочных желез, а также фильтрат плазмы крови из капилляров конъюнктивы. Прямой связи между стекловидным телом и слезной жидкостью нет. В нашем исследовании среднее значение содержания VEGF-A и ИЛ-6 в сыворотке крови и слезной жидкости статистически не различались, при этом у части пациентов значение VEGF-A в сыворотке несколько превышало его содержание в слезе, а у части – наоборот. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови было значительно выше показателей в слезе, что может объясняться тем, что этот цитокин продуцируется большим количеством клеток крови и его содержание в крови может отражать различные системные процессы. ИЛ-6 также активно секретируется клетками эпителия конъюнктивы, кератоцитами, тканевыми фибробластами и другими клетками, поэтому повышение уровня ИЛ-6 в слезе может быть также связано с сопутствующими заболеваниями передней поверхности глаза, в частности синдромом сухого глаза, а также с самой процедурой забора слезы. Вероятно, что для достоверного суждения о роли ИЛ-6 в развитии ОВЦ следует определять его содержание именно в стекловидном теле, на что также указывает в своих исследованиях Н. Noma с соавторами (2008; 2015).

Выводы

При окклюзии ветвей центральной вены сетчатки в сыворотке крови и слезной жидкости выявлено повышение концентрации VEGF-A и, в меньшей степени ИЛ-6, зависимое от толщины сетчатки в

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

макулярной области. Наиболее значимые изменения исследуемых веществ выявлены при ишемическом типе окклюзии.

Интравитреальное введение ранибизумаба при лечении ОВЦВС приводит к достоверному умень-

шению толщины сетчатки в макуле и повышению остроты зрения, в большей степени у пациентов с неишемическим типом окклюзии, что коррелирует с уменьшением концентрации VEGF-A в сыворотке крови и слезе.

Литература

1. Злобин И.В., Зайцева Н.В., Юрьева Т.Н., Щуко А.Г. Изменение цитокинового статуса у пациентов с окклюзией вен сетчатки на фоне анти-VEGF терапии // *Современные технологии в офтальмологии*. 2014. № 1. С. 49-50.
2. Нероев В.В., Слепова О.С., Рябина М.В., Карпетян Л.В. Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис // *Российский офтальмологический журнал*. 2013. № 3. С. 62-65.
3. Тульцева С.Н. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения // *Офтальмологические ведомости*. 2012. Т. 5. №4. С. 35-44.
4. Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Андреева И.В. и др. Эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки // *Современные технологии в офтальмологии*. 2015. № 3. С. 184-186.
5. Щуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н. и др. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапии // *Вестник офтальмологии*. 2015. Т. 131. № 2. С. 50-58.
6. Хохлова Д.Ю., Дроздова Е.А. Значение основных маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки // *Современные технологии в офтальмологии*. 2016. №4. С. 245-247.
7. Campochiaro P.A., Heier S., Feiner L. et al. BRAVO Investigators Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117(6). P. 1102-1112.
8. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J. et al Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014. Jan;121(1). P. 209-219.
9. Fujikawa M., Sawada O., Osamu T. et. al. Correlation between vascular endothelial growth factor and nonperfused areas in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion // *Clinical Ophthalmology*. 2013. P. 1497-1501.
10. Lee W.J., Kang M.H., Seong M., Cho H.Y. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion // *Br. J. Ophthalmol*. 2012. Vol.96. P. 1426-1430.
11. Muraoka Y., Tsujikawa A., Murakami T. et al. Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. 2013. Vol. 120. №1. P. 91-99.
12. McAllister I.L. Tan M.H., Smithies L.A. et al. The effect of central retinal venous pressure in patients with central retinal vein occlusion and a high mean area of nonperfusion // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121(11). P. 2228-2236.
13. Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular edema in branch retinal vein occlusion // *Eye*. 2008. Vol. 22(1). P. 42-48.
14. Noma H., Finatsu H., Yamasaki M. et al. Role of soluble endothelial growth factor receptor signalling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema // *Invest. Ophthalmol*. 2015. Vol. 56(2). P. 1122-1128.
15. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. P. 313-319.
16. Scholl S., Augustin A., Loewenstein A. General pathophysiology of macular edema // *Eur. J. Ophthalmol*. - 2011. Vol.21 (6). P. 10-19.

UDK [617.736-06:616.145.154-005.6-097]

Drozдова Е. А., Khokhlova D. Yu.

Evaluation of clinical and immunological criteria of the effectiveness of intravitreal injection of ranibizumab at macular edema due to retinal vein occlusion

*South Ural State Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Vorovskogo str., 64; Chelyabinsk, Russia, 454092
e-mail: dhelena2006@yandex.ru*

Abstract

Branch retinal vein occlusion (BRVO) leads to retinal ischemia, releases vascular endothelial growth factor (VEGF) and other cytokines that damage to the blood retinal barrier which causes to macular edema. The aim of the study was to determine the serum and the lacrimal fluid (LF) levels of VEGF-A and IL-6 in their association with clinical parameters in patients with BRVO on the background of ranibizumab treatment.

Materials and methods: 32 patients (median age 58.9 years, women – 21) underwent a three month intravitreal ranibi-

zumab injection (IRI) due to macular edema causes BRVO. Ophthalmological examination and spectral domain optical coherence tomography was performed every month. Serum and the LF levels of VEGF-A and IL-6 were measure by ELISA before and after 3 months of treatment with IRI. The control group consist of healthy volunteers in the same age.

Results: The visual acuity was improved on the background of the three IRI to 0.3 (± 0.1) by Snellen in nonischemic type and 0.15 (± 0.04) in ischemic type BRVO. Reduction of the retinal thickness in the macula was obtained in both groups. The serum (714.6 ± 311 pg/ml) and LF level (762.6 ± 432 pg/ml) of VEGF-A were in 2 times higher than in a control and significantly correlated ($p=0.0001$) with retinal thickness. The serum level of IL-6 was higher than in control in ischemic type BRVO. Ranibizumab treatment resulted to decrease serum and LF level of VEGF-A in all patients in correlation with clinical parameters. LF level of IL-6 was decreased in while non-ischemic type of occlusion.

Conclusions: There were determined high serum and lacrimal fluid levels of VEGF-A correlated with retinal thickness in patients with macular edema due to BRVO. Intravitreal ranibizumab injections led to reduced VEGF-A in serum and tear, correlating with improvement in clinical parameters.

Keywords: branch retinal vein occlusion, macular edema, retina ischemia, vascular endothelial growth factor, ranibizumab.

References

1. Zlobin I.V., Zaytseva N.V., Yur'eva T.N., Shchuko A.G. *Izmenenie tsitokinovogo statusa u patsientov s okklyuziey ven setchatki na fone anti-VEGF terapii* // *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2014. № 1. S. 49-50. [In Russian].
2. Neroev V.V., Slepova O.S., Ryabina M.V., Karapetyan L.V. *Izmenenie soderzhaniya VEGF v sleznoy zhidkosti i syvorotke krovi u bol'nykh s vlazhnoy formoy vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii na fone lecheniya preparatom Lutsentis* // *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2013. № 3. S. 62-65. [In Russian].
3. Tul'tseva S.N. *Rol, vospaleniya v patogeneze posttromboticheskogo makulyarnogo oteka. Sovremennyye napravleniya medikamentoznogo lecheniya* // *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2012. T. 5. №4. S. 35-44. [In Russian].
4. Shelankova A.V., Mikhaylova M.A., Andreeva I.V. *i dr. Effektivnost' antiangiogennoy terapii u patsientov s makulyarnym otekom vsledstvie okklyuzii vetvi tsentralnoy veny setchatki* // *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015. № 3. S. 184-186. [In Russian].
5. Shchuko A.G., Zlobin I.V., Yur'yeva T.N. *i dr. Disbalans vnutriglaznykh tsitokinov pri okklyuzii ven setchatki i ego vzaimosvyaz' s effektivnost'yu antiangiogennoy terapii* // *Vestnik oftal'mologii*. 2015. T. 131. № 2. S. 50-58. [In Russian].
6. Khokhlova D.Yu., Drozdova E.A. *Znachenie osnovnykh markerov endotelialnoy disfunktsii v razviti makulyarnogo oteka pri okklyuzii ven setchatki* // *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016. №4. S. 245-247. [In Russian].
7. Campochiaro P.A., Heier S., Feiner L. et al. *BRAVO Investigators Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study* // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117(6). P. 1102-1112.
8. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J. et al *Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study*. *Ophthalmology*. 2014. Jan;121(1). P. 209-219.
9. Fujikawa M., Sawada O., Osamu T. et. al. *Correlation between vascular endothelial growth factor and nonperfused areas in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion* // *Clinical Ophthalmology*. 2013. P. 1497-1501.
10. Lee W.J., Kang M.H., Seong M., Cho H.Y. *Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion* // *Br. J. Ophthalmol*. 2012. Vol.96. P. 1426-1430.
11. Muraoka Y., Tsujikawa A., Murakami T. et al. *Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion* // *Ophthalmology*. 2013. Vol. 120. №1. P. 91-99.
12. McAllister I.L. Tan M.H., Smithies L.A. et al. *The effect of central retinal venous pressure in patients with central retinal vein occlusion and a high mean area of nonperfusion* // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121(11). P. 2228-2236.
13. Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. *Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular edema in branch retinal vein occlusion* // *Eye*. 2008. Vol. 22(1). P. 42-48.
14. Noma H., Finatsu H., Yamasaki M. et al. *Role of soluble endothelial growth factor receptor signalling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema* // *Invest. Ophthalmol*. 2015. Vol. 56(2). P. 1122-1128.
15. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N. et al. *The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia* // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. P. 313-319.
16. Scholl S., Augustin A., Loewenstein A. *General pathophysiology of macular edema* // *Eur. J. Ophthalmol*. - 2011. Vol.21 (6). P. 10-19.