

Е.А. Дроздова¹, А.В. Зурочка², Е.В. Давыдова¹, А.А. Кузнецов³
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
КАТАРАКТЫ И НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ
МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Челябинск

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург

³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск

Цель исследования: оценка клинико-иммунологической эффективности и безопасности хирургического лечения катаракты и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) с одномоментным интравитреальным введением (ИВВ) антиVEGF препаратов.

Материал и методы. Исследовано 52 пациента с сочетанием катаракты и нВМД: 32 женщины и 20 мужчин, средний возраст $68,06 \pm 2,40$ года. Выполнена факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и ИВВ ранибизумаба (21) или афлиберцепта (20). Офтальмологическое обследование пациентов и исследование 28 цитокинов в слезной жидкости (СЖ) выполнено до и на 31-й день после хирургии в сравнении с контролем.

Результаты и обсуждение. После ФЭК с ИОЛ и ИВВ антиVEGF препарата у всех пациентов отмечены повышение остроты зрения к 31-му дню до $0,49 \pm 0,1$ и уменьшение толщины сетчатки в центре. В СЖ до лечения установлено повышение концентрации VEGF, bFGF, IFN- γ , IP-10 и MIP-1 β , при снижении содержания TGF- β . На 31-й день в СЖ выявлены снижение уровня VEGF, TNF- α и увеличение IP-10.

Заключение. Комбинированное лечение при сочетании катаракты и нВМД приводит к повышению зрения, улучшению морфологии макулы, снижению ангиогенных и провоспалительных факторов в СЖ.

Ключевые слова: катаракта, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, антиVEGF препарат, цитокины.

E.A. Drozdova, A.V. Zurochka, E.V. Davydova, A.A. Kuznetsov
**EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED TREATMENT
OF CATARACT AND NEOVASCULAR AGE-RELATED
MACULAR DEGENERATION**

Purpose: to evaluate the clinical and immunological efficacy and safety of combined surgical treatment of cataract and neovascular age-related macular degeneration (nAMD) with intraoperative intravitreal injection (IVI) of anti-VEGF drugs.

Material and methods. 52 patients with a combination of cataract and nAMD were examined: 32 women and 20 men, with an average age of 68.06 ± 2.40 years. Cataract phacoemulsification (CFE) was performed with implantation of an intraocular lens (IOL), followed by IVV of ranibizumab (21) or aflibercept (20). Ophthalmological examination and examination of 28 cytokines in the lacrimal fluid (LF) were performed before and 31 days after surgery in comparison with the control.

Results and discussion. After performing CFE with IOL and IVI anti-VEGF there were determined an increase in visual acuity to 0.49 ± 0.1 and a decrease of the center retina thickness in all examined groups. In the LF before treatment was found an increase in the concentration of VEGF, bFGF, IFN- γ , IP-10, and MIP-1 β , with a decrease in the concentration of TGF- β . On the 31st day was detected a decrease in the level of VEGF, TNF- α , and an increase of the IP-10.

Conclusions. Combined treatment for a combination of cataracts and nAMD leads to increased visual acuity, improved macular morphology, and reduced angiogenic and pro-inflammatory factors in the LF.

Key words: cataract, neovascular age-related macular degeneration, anti-VEGF drug, cytokines.

На основании эпидемиологических исследований установлено, что наиболее значимыми причинами слепоты в мире являются катаракта, глаукома и неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) [1]. Катаракта и нВМД характеризуются наличием общих факторов риска, таких как возраст, курение, сердечно-сосудистые заболевания, и могут развиваться параллельно у одного пациента [2]. Под влиянием средовых факторов, оксидативного стресса, старения, генетических мутаций происходит активация факторов, стимулирующих иммунный ответ [3,4]. Установлено, что в патогенезе нВМД большое значение имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что привело к разработке методики лечения с применением препаратов на основе фрагментов моноклональных антител к изоформам VEGF [1,5-7]. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о целесо-

образности одномоментного хирургического лечения катаракты и нВМД.

Цель исследования – оценка клинико-иммунологической эффективности и безопасности комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное исследование 52 пациентов с сочетанием катаракты и нВМД на базе отделения офтальмологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Среди пациентов было 32 женщины (61,54%) и 20 мужчин (38,46%) в возрасте от 47 до 87 лет, средний возраст составил $68,06 \pm 2,40$ года. Отбор пациентов в основную группу исследования осуществляли методом сплошной выборки по критериям включения: наличие нВМД (по классификации

International ARM Epidemiologic Study Group, 1995) и незрелой катаракты.

Комбинированное лечение включало: фактоэмульсификацию катаракты (ФЭК) через разрез 2,2 мм по стандартному протоколу и имплантацию эластичной заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ), в завершение операции проводилось интравитреальное введение (ИВВ) анти-VEGF препарата ранибизумаба или афлиберцепта в соответствии с инструкцией. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась стандартная антибактериальная и противовоспалительная терапия.

Согласно дизайну исследования пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа (контрольная) для иммунологических исследований – 14 человек (28 глаз) без каких-либо заболеваний глаз соответственного возраста, и три группы исследования: 2-я группа – комбинированное хирургическое лечение (ФЭК с имплантацией ИОЛ) с одномоментным ИВВ ранибизумаба – 21 пациент (21 глаз); 3-я группа – ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта – 20 пациентов (20 глаз) и 4-я группа (сравнения) – ФЭК с имплантацией ИОЛ без введения анти-VEGF препарата – 11 пациентов (11 глаз). Сформированные группы пациентов до операции были однородны по возрасту, максимальной скорректированной остроте зрения (МКОЗ) и морфологическим изменениям макулярной области сетчатки.

Офтальмологическое обследование и оптическая когерентная томография (ОКТ) (RTVuePremier, «Оптовью», США) проводились до операции и на 1-, 3-й дни после хирургии. Окончательный срок динамического наблюдения за всеми пациентами составил 31 день, что обусловлено механизмом действия вводимых препаратов.

Иммунологическое исследование слезной жидкости (СЖ) включало определение 28 цитокинов: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста – β (TGF- β); хемокинаэотаксин (Eotaxin), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферон-гамма (IFN- γ); интерлейкины (IL): IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A; интерфероном-гамма индуцируемый белок-10 (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный

белок 1 (MCP-1), макрофагальный воспалительный белок 1 α и 1 β (MIP-1 α и MIP-1 β).

Исследование выполнено методом мультиплексного анализа с применением набора реактивов для Bio-Rad (США) на приборе LuminexMagpix100 (США). Забор образцов СЖ проводился при включении в исследование и на 31-й день после хирургии. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на использование биологического материала в научных целях. Статистическая обработка результатов с применением методов параметрической и непараметрической статистики выполнена с помощью Windows XP и пакета прикладных программ Statistica v.10.0 for Windows. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным офтальмологического обследования и спектральной ОКТ исходно на 15 глазах (28,8%) выявлена «скрытая» неоваскулярная мембрана (1-й тип хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ)); на 11 глазах (21,2%) – «классическая» (2-й тип ХНВ); у 50% пациентов (26 глаз) диагностирован смешанный тип ХНВ. В большинстве случаев (75%) изменения в макуле характеризовались наличием отслойки нейрорепителлия (ОНЭ) различной высоты (от 21 до 386 мкм) и протяженности (от 127 до 4120 мкм). Отслойка пигментного эпителия (ОПЭ) высотой от 50 до 524 мкм и протяженностью от 291 до 4100 мкм была выявлена в 23% случаев. На одном глазу (1,9%) имелись признаки фиброза в макулярной области.

Во всех исследуемых группах оперативное вмешательство протекало в штатном режиме, без развития каких-либо осложнений. После проведенной ФЭК с имплантацией ИОЛ у всех пациентов отмечалось повышение максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) в среднем на одну строку по таблице Сивцева–Головина уже на 1-й день после операции. Результаты динамического исследования пациентов на 31-е сутки после операции представлены в нижеследующей таблице.

Из представленных данных следует, что в послеоперационном периоде к 31-му дню МКОЗ в среднем увеличилась на 3 строки ($0,49 \pm 0,1$). На основании ОКТ установлена положительная динамика морфометрических изменений в виде уменьшения толщины сетчатки в центральной зоне, прилегания ОНЭ и уменьшения ОПЭ.

Динамика клинических показателей на 31-е сутки после оперативного вмешательства

Параметр	Исходное состояние	ФЭК с ИОЛ и ИВВ ранибизумаб (2)	ФЭК с ИОЛ и ИВВ афлиберцепт (3)	ФЭК с ИОЛ (4)	p
МКОЗ (по Снеллену)	0,19±0,03	0,36±0,01	0,28±0,01	0,49±0,10	< 0,01 _{2,3,4}
Толщина сетчатки в фовеальной области, мкм	462,58±91,21	305,73±37,25	267,45±16,74	452,20±70,54	0,03 ₂ < 0,01 ₃ 0,92 ₄
Толщина сетчатки в парафовеальной области, мкм	538,33±71,66	439,82±58,09	374,36±20,77	491,10±49,12	0,05 ₂ < 0,01 ₃ 0,96 ₄
Высота ОНЭ, мкм	106,58±8,92	15,64±5,99	16,82±6,14	88,30±9,16	< 0,01 _{2,3} 0,12 ₄
Протяженность ОНЭ, мкм	1063,92±87,18	314,45±14,78	202,45±10,82	1026,50±84,86	< 0,01 _{2,3} 0,33 ₄
Высота ОПЭ, мкм	64,33±9,58	28,73±8,73	50,73±39,34	-	< 0,01 ₂ 0,23 ₃
Протяженность ОПЭ, мкм	686,75±31,16	300,91±30,91	556,36±21,61	-	< 0,01 _{2,3}

При иммунологическом исследовании СЖ до лечения установлено многократное повышение концентрации VEGF. Впервые выявлено увлечение концентрации основного фактора роста фибробластов (bFGF), что указывает на его участие в патогенезе данной патологии. Снижение концентрации TGF- β может свидетельствовать о снижении или потере иммунной привилегии глаза в развитии аутоиммунных паравоспалительных реакций. Кроме того, выявлено повышение концентрации IFN- γ , IP-10 и MIP-1 β в группе пациентов с нВМД и катарактой в сравнение с группой здоровых пациентов ($p=0,004$, $p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно).

Полученные результаты могут отражать процесс привлечения активированных Т-клеток в очаг воспаления. Важнейшим свойством IP-10 является ингибирование ангиогенеза, поэтому при нВМД он может быть сдерживающим фактором. Сравнительная оценка цитокинов в СЖ в динамике на 31-й день выявила однотипные изменения без статистической значимости между ранибизумабом и афлиберцептом. Наиболее существен-

ным было снижение уровней VEGF в 4 раза, TNF- α – в 1,6 раза, на фоне роста показателя IP-10.

Выводы

Комбинированная терапия сочетанной патологии нВМД и катаракты: ФЭК с имплантацией ИОЛ и интравитреальным введением ранибизумаба или афлиберцепта приводит к повышению остроты зрения, значимым изменениям морфометрических показателей сетчатки в динамике через 1 месяц от начала терапии и не ухудшает течение нВМД в послеоперационном периоде.

Через 1 месяц после комбинированного хирургического лечения с одномоментным ИВВ афлиберцепта или ранибизумаба в СЖ снижается концентрация VEGF, TNF α при росте уровня антиангиогенного IP-10.

Учитывая иммунокорректирующее действие ингибиторов ангиогенеза при сочетанной патологии катаракты и нВМД целесообразно проводить комбинированное хирургическое вмешательство с одномоментным интраоперационным ИВВ ранибизумаба или афлиберцепта.

Сведения об авторах статьи:

Дроздова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: dhelena2006@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1799-5297-211X.

Зурочка Александр Владимирович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН. Адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

Давыдова Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru.

Кузнецов Андрей Александрович – заведующий центром ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 70. E-mail: cheloptic@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис / В.В. Нероев [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6, №3. – С. 62-66.
- Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy / H. Tabandeh [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 2012. – Vol. 38, №4. – P. 677-682.
- Мухамедьянова, А.Ш. Клинические и иммунологические факторы возникновения и течения возрастной макулярной дегенерации / А.Ш. Мухамедьянова, Р.А. Азнабаев, Л.Ф. Азнабаева // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, №3. – С. 9-13.
- Цитокины в слезной жидкости и сыворотке крови как ранние биомаркеры возрастной макулярной дегенерации / О.С. Слепова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, №3. – С. 245-252.
- Campa, C. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration / C. Campa, S.P. Harding // Curr. Drug Targets. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 173-181.

6. Cheung, L.K. Age-related macular degeneration / L.K. Cheung, A. Eaton // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33, №8. – P. 838-855.
7. Локальный уровень цитокинов при различных морфологических вариантах неоваскулярной мембраны у пациентов с влажной формой макулярной дегенерации / М.М. Бикбов [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2014. – №1. – С. 66-68.

REFERENCES

1. Neroev V.V. [et al.]. The change of VEGF content in tear fluid and blood serum of patients with the wet form of age macular degeneration treated by lucentis. *Russian ophthalmological journal*. 2013;6(3):62-66. (in Russ.).
2. Tabandeh H. [et al.]. Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012;38(4):677-82 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jcrs.2011.10.036.
3. Mukhamed'ianova A.Sh., Aznabaev R.A., Aznabaeva L.F. Clinical and immunological factors of the onset and development of age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(3):9-13 (in Russ.).
4. Slepova O.S. [et al.]. Cytokines in lacrimal fluid and blood serum: early biomarkers of age-related macular degeneration. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(3):245-52 (in Russ.).
5. Campa C., Harding S.P. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Curr. Drug Targets*. 2011;12(2):173-81 (in Engl.). doi: 10.2174/138945011794182674.
6. Cheung L.K., Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):838-55 (in Engl.). doi:10.1155/2011/252549.
7. Bikhov M.M. [et al.]. Local level of cytokines in case of different morphological variants of neovascular membrane of patients with moist form of age macular degeneration. *Medical Almanac*. 2014;(1):66-68 (in Russ.).

УДК 617.713.-007.17.089

© А.Б. Нураева, 2021

А.Б. Нураева
**ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
 В ЛЕЧЕНИИ БУЛЛЕЗНОЙ КЕРАТОПАТИИ**
 ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: оценить эффективность оперативного лечения с применением аутоэпителиальных клеток и биоматериала «Аллоплант» у пациентов с симптоматической буллезной кератопатией.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 44 пациента (21 мужчина, 23 женщины) в возрасте от 57 до 85 лет с диагнозом буллезная кератопатия. Пациентам проведена эпителиокератопластика с трансплантацией аутоэпителиальных клеток и применением биоматериала Аллоплант в качестве биопокрытия для роговицы.

Результаты и обсуждение. После проведения операции наблюдались снижение болевого синдрома в 79,5% и уменьшение слезотечения и светобоязни – в 72% случаев.

Заключение. Эпителиокератопластика может быть успешно использована для лечения симптоматической буллезной кератопатии. Данная операция способствует снятию болевого и роговичного синдромов и улучшает состояния роговицы у большинства (>70%) прооперированных больных.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, буллезная кератопатия, биоматериалы, «Аллоплант».

A.B. Nuraeva
**TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES
 IN THE TREATMENT OF BULLOUS KERATOPATHY**

Purpose: to evaluate the efficiency of the operation with the transplantation of autoepithelial cells and the use of Alloplant biomaterial in patients with symptomatic bullous keratopathy.

Material and methods. The study group consisted of 44 patients (21 men, 23 women) aged 57 to 85 years with a diagnosis of bullous keratopathy. The patients underwent epitheliokeratoplasty with autoepithelial cell transplantation and the use of Alloplant biomaterial as a corneal biopsy.

Results and discussion. Results of the operation showed a decrease in pain in 79.5% of cases, a decrease in lacrimation and photophobia – in 72%.

Conclusions. Epitheliokeratoplasty can be successfully used for the treatment of symptomatic bullous keratopathy. The operation helps to relieve pain and corneal syndrome and improve the condition of the cornea in the majority (>70%) of operated patients.

Key words: endothelial cells, bullous keratopathy, biomaterials, "Alloplant".

Буллезная кератопатия – это вторичная эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД), характеризующаяся стромальным отеком и буллезными изменениями эпителия роговицы, выраженным болевым и роговичным синдромами. Экстракция катаракты и факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы как наиболее распространенные внутриглазные операции в 1-2% случаев осложняются развитием буллезной кератопатии.

Основной причиной развития буллезной кератопатии является травма эндотелия

роговицы, которая приводит к нарушению плотных контактов между эндотелиоцитами и их стремительной потере. Травмирование эндотелия происходит во время неосторожных хирургических манипуляций. Продолжительная фаза ультразвукового воздействия при факоэмульсификации, удлиненный период аспирации-ирригации с увеличением скорости при данной процедуре, синдром мелкой передней камеры являются факторами, повышающими риск повреждения эндотелия роговицы.