

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПИКА



ЧУЙ КАТЕРИНА ВАСИЛІВНА

УДК 617.735:616.145.154-005.6-07-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОКЛЮЗІЇ ГІЛКИ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ ВЕНИ СІТКІВКИ**

14.01.18 – офтальмологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Могілевський Сергій Юрійович,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри офтальмології.

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Веселовська Зоя Федорівна,
Приватний вищий навчальний заклад
«Київський медичний університет»,
завідувач кафедри хірургічних хвороб №2
з курсом офтальмології;

доктор медичних наук, професор
Путієнко Олексій Олексійович,
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН України»,
завідувач відділу вітреоретинальної та лазерної хірургії.

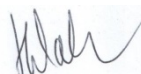
Захист відбудеться «01» листопада 2018 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою: 03126, Україна, м. Київ, просп. Комарова, 3, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», кафедра офтальмології.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «28» вересня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент



Н. С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Оклюзія центральної вени сітківки (ЦВС) та її гілок становить до 60% від всієї судинної патології ока в світі і серед усіх етіологічних факторів розвитку макулярного набряку судинного генезу займає друге місце по частоті після діабетичної ретинопатії [Rogers S. L., 2010; Cugati S., 2006]. Поширеність оклюзій вен сітківки (ОВС) становить 2,14 на 1000 чоловік у віці 40 років і старше. За деякими даними, серед осіб старше 49 років ОВС були виявлені у 1,6% обстежених (60 років – 0,7%; 60–69 років – 2,1%; 70 років і більше – 4,6%). Наслідки цієї патології призводять до зниження гостроти зору, розвитку вторинної глаукоми, дегенерації сітківки і здатні призвести до необоротної сліпоти, наслідком чого є інвалідизація пацієнтів, що призводить до втрати професійної придатності у осіб працездатного віку. Важливим фактом є те, що у 18,5% пацієнтів с ОВС протягом 7 років виявляється ураження судин сітківки парного ока. [Танковский В. Э., 2000; Либман Е. С., Шахова Е. В., 2003; Rogers S. L., 2010; Тульцева С. Н., Астахов Ю. С., 2010]. Таким чином, ОВС є важливою медико-соціальною проблемою, а складність патогенезу, різноманітність клінічної картини і небезпека розвитку важких ускладнень роблять проблему лікування ОВС актуальною. ОВС відносять до групи ексудативно-геморагічних уражень сітківки ока, які супроводжуються порушенням місцевого імунітету. У пацієнтів з ОВС відбувається порушення стану гематофтальмічного бар'єру, що веде до зміни всіх ланок імунітету, та відбувається зміна вмісту судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) в структурах ока. У теперішній час доведена наявність кореляції між вмістом імунологічних факторів у внутрішньоочних середовищах та вмістом імунологічних факторів у сльозовій рідині при ексудативно-геморагічних захворюваннях очей, що визначає можливість вивчення особливостей імунологічного реагування на анти-VEGF-терапію та можливостей раннього прогнозування її доцільності та ефективності шляхом визначення вмісту VEGF у сльозовій рідині. [Кацнельсон Л. А., 1996; Харінцева С. В., 2012; Kasza M., 2015]. Важливу роль у розвитку макулярного набряку, що розвинувся внаслідок оклюзії гілки ЦВС грає VEGF. Це з'явилося патогенетичним обґрунтуванням для застосування анти-VEGF-терапії [Brown D. M., 2010; Kinge B., 2010; Tan M. H., 2014; Campochiaro P. A., 2014; Gerding H., 2014]. Однак, незважаючи на успіхи, досягнуті за допомогою анти-VEGF-препаратів, залишається ряд незрозумілих питань, пов'язаних з їх застосуванням: резистентність до лікування і частота ін'єкцій. Таким чином, на сьогоднішній день діагностика та лікування оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, залишається складною проблемою. Лікування оклюзії гілки ЦВС потребує нових критеріїв використання анти-VEGF-терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних та дистрофічних змін органа зору» (№ держреєстрації 0115U002167, 2015-2017 рр.), в яких дисертант була співвиконавцем.

Мета дослідження – оптимізувати діагностику та лікування оклюзії гілки ЦВС шляхом визначення вмісту VEGF у сльозовій рідині пацієнтів та вивчення його діагностичної значимості.

Завдання дослідження:

1. Вивчити ефективність монотерапії ранібізумабом для лікування оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком.
2. Дослідити порівняльну ефективність монотерапії ранібізумабом, лазерної коагуляції сітківки (ЛКС) та комбінованих методів лікування оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, із застосуванням ранібізумабу у комбінації з ЛКС і тріамцинолону ацетоніду у комбінації з ЛКС.
3. Вивчити показники стану місцевого імунітету у пацієнтів з макулярним набряком, що розвинувся внаслідок оклюзії гілки ЦВС.
4. Встановити у спостереженні в динаміці типи реагування пацієнтів на анти-VEGF-терапію в залежності від вихідних показників місцевого імунного статусу.
5. Розробити критерії прогнозування результатів анти-VEGF-терапії при лікуванні пацієнтів з макулярним набряком, що розвинувся внаслідок оклюзії гілки ЦВС, в залежності від вихідних показників місцевого імунного статусу.
6. Розробити рекомендації для вибору схеми лікування макулярного набряку, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, в залежності від стану місцевого імунітету.

Об'єкт дослідження: оклюзія гілки центральної вени сітківки (МКХ–10: Н34.8).

Предмет дослідження: макулярний набряк, що розвинувся внаслідок оклюзії гілки ЦВС; діагностика та лікування; вміст VEGF у сльозовій рідині; зорові функції; товщина сітківки; порівняльна ефективність різних методів лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, тонометрія, рефрактометрія, периметрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія (ОКТ), флюоресцентна ангіографія (ФАГ)), імуноферментні (вміст VEGF у сльозовій рідині), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про патогенез оклюзії гілки ЦВС. У 61 % пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, визначено підвищення рівня VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока.

Встановлена залежність ефективності анти-VEGF-терапії у пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, від вихідних показників місцевого імунного фону. Позитивний результат лікування, тобто поліпшення максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ) на один рядок та більше та зменшення товщини сітківки в фовеаларній зоні (ТСФЗ) до нормальних показників та їх стабілізація, був у пацієнтів з високим (понад 1300 пг/мл) та нормальним (від 700 до 1300 пг/мл) рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ока ураженого оклюзією гілки ЦВС.

Встановлена залежність результатів анти-VEGF-терапії також від показників місцевого імунного фону здорового парного ока у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком. Позитивний результат лікування був при низькому рівні VEGF-A (нижче 700 пг/мл) в сльозовій рідині ураженого ока,

коли він перевищував рівень VEGF-A в слізозовій рідині здорового парного ока.

Таким чином, була з'ясована діагностична значимість рівня VEGF-A в слізозовій рідині здорового парного ока як фонового показника місцевого імунного статусу очей пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС.

Відсутність ефективності анти-VEGF-терапії при низькому вихідному рівні VEGF-A в слізозовій рідині ураженого ока (нижче 700 пг/мл), коли він не перевищував рівень VEGF-A в слізозовій рідині здорового парного ока, свідчила про наявність інших патогенетичних механізмів розвитку макулярного набряку, ніж підвищення рівня VEGF-A, що зумовило доцільність вибору методів лікування альтернативних застосуванню анти-VEGF-терапії, таких як ЛКС та комбінація інтравітреальних кортикостероїдів з ЛКС.

Практична значимість отриманих результатів. Визначено імунологічні критерії диференціальної діагностики та розроблено імунологічні критерії ефективності анти-VEGF-терапії оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком.

Розроблено алгоритм клініко-імунологічного моніторингу пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, які отримують анти-VEGF-терапію, спрямований на підвищення ефективності лікування. Результати дослідження свідчать про необхідність індивідуального підходу, актуальності імунологічного контролю при вирішенні питання про призначення анти-VEGF-терапії та прогнозуванні її ефективності та визначення її доцільності.

З метою прогнозування ефективності анти-VEGF-терапії та визначення її доцільності рекомендовано до початку лікування проводити дослідження рівня VEGF-A в слізозовій рідині обох очей у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком. Позитивний результат анти-VEGF-терапії слід очікувати при високому (понад 1300 пг/мл) та нормальному (від 700 до 1300 пг/мл) вихідному рівні VEGF-A в слізозовій рідині ураженого ока. Також позитивний результат анти-VEGF-терапії слід очікувати при низькому вихідному рівні VEGF-A в слізозовій рідині ураженого ока (нижче 700 пг/мл) за умови, якщо рівень VEGF-A в слізозовій рідині ураженого ока перевищує цей показник у парному здоровому оці.

Вихідний рівень VEGF-A в слізозовій рідині ока ураженого оклюзією гілки ЦВС нижче 700 пг/мл, якщо він не перевищує рівень VEGF-A в слізозовій рідині здорового парного ока, вказує на доцільність вибору методів лікування альтернативних застосуванню анти-VEGF-терапії, таких як застосування ЛКС та комбінації інтравітреальних кортикостероїдів з ЛКС.

Впровадження в практику. Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів здійснювали в Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока» (м. Київ), Дніпропетровській обласній клінічній офтальмологічній лікарні (м. Дніпро), ТОВ «Клініка відновлення зору» (м. Київ).

Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, кафедри неврології та офтальмології ДУ «Дніпропетровська медична академія, МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковому керівнику д.мед.н. професору Могілевському С. Ю. У співпраці з науковим керівником визначена методологічна побудова роботи.

Дисертант самостійно виконав інформаційний і патентний пошук та аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Клінічні спостереження за пацієнтами з оклюзією гілки ЦВС автор виконав самостійно в період з 2012 року по травень 2014 року в Луганській обласній клінічній лікарні у відділенні мікрохірургії ока, клінічній базі кафедри офтальмології ДЗ «Луганський державний медичний університет», та з 2015 року по 2017 рік у ТОВ «Клініка відновлення зору» (м. Київ).

Імуноферментні дослідження проводили на базі міжкафедральної імунологічної лабораторії ДЗ «Луганський державний медичний університет» у період з 2012 року по травень 2014 року. Статистична обробка результатів клінічних та імунологічних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Наукові та практичні положення та висновки дисертації обговорені та узагальнені спільно з науковим керівником роботи.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації, здобувачу належала провідна роль у виконанні дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були повідомлені на XIII З'їзді офтальмологів України (Одеса, 2014); міжнародному офтальмологічному конгресі Fourteenth EVRS Congress «My way: part I: common situations» (Porto, Portugal, 2014); міжнародному офтальмологічному конгресі 112 DOG-Kongress «Qualifikation verpflichtet!» (Leipzig, Germany, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Реабілітація хворих з патологією органу зору» (Харків, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2015», присвяченої 140-річчю з дня народження академіка В. П. Філатова (Одеса, 2015); міжнародному офтальмологічному конгресі Fifteenth EVRS Congress «My way: part II: complicated / rare situations» (Venice, Italy, 2015); міжнародному офтальмологічному конгресі 113 DOG-Kongress «Augenheilkunde – grundlagenbasiert und interdisziplinär» (Berlin, Germany, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2016», присвяченої 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я (Одеса, 2016); міжнародному офтальмологічному конгресі 114 DOG-Kongress «Augenheilkunde – ein großes Fach» (Berlin, Germany, 2016); науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання – 2017» (Одеса, 2017).

Публікації. Основні результати дисертації викладені у 15 наукових публікаціях, з них 4 – статті в журналах відповідно до «Переліку фахових видань України», 1 – стаття у закордонному науковому періодичному виданні з напрямку, з якого підготовлено дисертацію, 10 – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі іноземних.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 153 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою і містить наступні розділи: анотація, вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, два розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (містить 121 найменування), три додатки. Дисертація ілюстрована 23 рисунками та 12 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Всі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

У дослідження були включені 158 пацієнтів (158 очей) з неішемічним типом оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком. Критерієм включення у групу дослідження були признаки збереження капілярної перфузії у макулярній зоні за результатами ФАГ очного дна у пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС.

У групу дослідження увійшли пацієнти у віці від 41 до 78 років (середній вік – 63 роки), чоловіків було 71, жінок – 87. Термін захворювання на початку лікування варіював від 3 тижнів до 5-ти місяців (в середньому – 2,1 місяця). Ці пацієнти склали основну групу спостереження. Пацієнти основної групи були розділені на чотири групи.

Група А – 49 пацієнтів (49 очей), яким проводилося триразове інтравітреальне введення ранібізумабу в дозі 0,5 мг з інтервалом між ін'єкціями 1 місяць і в подальшому за відповідними показаннями ЛКС по типу «решітки» або інтравітреальне введення повторних ін'єкцій ранібізумабу в режимі за потребою.

Група В – 37 пацієнтів (37 очей), яким проводилося одноразове інтравітреальне введення ранібізумабу (Луцентіс, Novartis Pharma, Швейцарія) в дозі 0,5 мг (0,05 мл) з наступною через 4 тижні ЛКС по типу «решітки» в подальшому за відповідними показаннями інтравітреальне введення повторних ін'єкцій ранібізумабу в режимі за потребою.

Група С – 38 пацієнтів (38 очей), яким проводилося одноразове інтравітреальне введення тріамцінолону ацетоніду (Кеналог, KRKA, Словенія) в дозі 2 мг (0,05мл) і подальша через 4 тижні ЛКС по типу «решітки».

Група D – 34 пацієнта (34 ока), яким проводилася тільки ЛКС по типу «решітки».

Пацієнти групи А, яким проводилося триразове інтравітреальне введення ранібізумабу, були розділені на чотири підгрупи:

1) підгрупа пацієнтів з високим вихідним рівнем VEGF-A (1487–1863 пг/мл) в сльозовій рідині ураженого ока;

2) підгрупа пацієнтів з середнім вихідним рівнем VEGF-A (1175–1284 пг/мл) в слъзовій рідині ураженого ока;

3) підгрупа пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A (679–690 пг/мл) в слъзовій рідині ураженого ока та позитивною динамікою перебігу захворювання;

4) підгрупа пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A (614–692 пг/мл) в слъзовій рідині ураженого ока та негативною динамікою перебігу захворювання.

Позитивною динамікою вважали перебіг захворювання при наявності ефективності лікування, тобто поліпшення МКГЗ на один рядок та більше та зменшення ТСФЗ до нормальних показників та їх стабілізація.

Негативною динамікою вважали перебіг захворювання при відсутності ефективності лікування.

МКГЗ зору пацієнтів до лікування варіювала від 0,02 до 0,7.

Спостереження за пацієнтами проводили протягом одного року.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою гостроти зору, даними офтальмоскопії, ФАГ і ОКТ. Оцінювались дані вимірювання ТСФЗ за допомогою ОКТ і дані візометрії, тобто МКГЗ, до лікування і через 1, 2, 3, 6 та 12 місяців після початку лікування. Критерієм ефективності лікування було поліпшення МКГЗ на один рядок та більше та зменшення ТСФЗ до нормальних показників та їх стабілізація.

Офтальмологічне обстеження включало в себе візометрію, периметрію, тонометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, ОКТ, ФАГ.

Імунологічні дослідження слъзової рідини проводили до початку лікування, а також перед кожною наступною ін'єкцією ранібізумабу та через три місяця після початку лікування. Зміст VEGF-A в слъзовій рідині визначали в пг/мл за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).

Контролем служили проби слъзової рідини 35 очей добровольців тієї ж вікової групи без очної патології, яка може супроводжуватися ексудативно-геморагічними явищами в оці.

Для обробки результатів клініко-функціональних та імунологічних досліджень застосовували метод варіаційної статистики. Проводили оцінку середньої арифметичної (M), помилки середньої арифметичної ($\pm m$), достовірності відмінності за критерієм Стьюдента (t), вірогідним вважали відміну при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльна характеристика ефективності комбінацій ранібізумабу та ЛКС, тріамцинолону ацетоніду та ЛКС, а також схеми, що складається з триразового щомісячного інтравітреального введення ранібізумабу для лікування оклюзії гілки ЦВС, ускладненої макулярним набряком, показала, що до 12 місяця спостереження ТСФЗ залишилася стабільною у $86\% \pm 5,2$ пацієнтів групи А, $81\% \pm 6,9$ пацієнтів групи В, $74\% \pm 7,1$ пацієнтів групи С, $68\% \pm 8,0$ пацієнтів групи D.

При порівнянні показників стабілізації ТСФЗ між цими групами пацієнтів статистично вірогідної відмінності виявлено не було.

Наприкінці періоду спостереження середня МКГЗ дорівнювалась $0,74 \pm 0,02$ ($P < 0,05$) в групі А, $0,68 \pm 0,01$ ($P < 0,05$) у групі В, $0,61 \pm 0,02$ ($P < 0,05$) в групі, С $0,57 \pm 0,03$ ($P < 0,05$) у групі D, у всіх групах пацієнтів поліпшення гостроти зору у порівнянні с показниками до лікування було статистично вірогідне.

Порівняльна характеристика морфофункціональних результатів цих чотирьох методів лікування наприкінці спостереження представлена у табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика морфофункціональних результатів сучасних методів лікування макулярного набряку у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС через 12 місяців спостереження

Група пацієнтів	Середня МКГЗ	Нормалізація та стабілізація ТСФЗ
Група А	$0,74 \pm 0,02$ ($p < 0,05$)*	$86\% \pm 5,2$ ($p > 0,05$)**
Група В	$0,68 \pm 0,01$ ($p < 0,05$)*	$81\% \pm 6,9$ ($p > 0,05$)**
Група С	$0,61 \pm 0,02$ ($p < 0,05$)*	$74\% \pm 7,1$ ($p > 0,05$)**
Група D	$0,57 \pm 0,03$ ($p < 0,05$)*	$68\% \pm 8,0$ ($p > 0,05$)**

Примітки:

1. * – достовірність відмінностей показників у порівнянні з показниками до лікування;

2. ** – достовірність відмінностей показників у порівнянні груп пацієнтів між собою.

Через 12 місяців від початку лікування, при порівнянні динаміки гостроти зору в усіх групах пацієнтів статистично вірогідна різниця результатів відзначалася між показниками пацієнтів, в лікуванні яких застосовували ранібізумаб (групи А і В) та показниками пацієнтів, в лікуванні яких ранібізумаб не застосовували (групи С і D). Тобто, у пацієнтів, в лікуванні яких застосовували ранібізумаб, були виявлено статистично вірогідно кращі результати лікування у порівнянні з групами пацієнтів, в яких застосовували інтравітреальне введення тріамцинолону ацетоніду у комбінації з ЛКС або тільки лише ЛКС. Таким чином, позитивні результати лікування у $74\% \pm 7,1$ пацієнтів групи С та $68\% \pm 8,0$ пацієнтів групи D, в яких використовували комбінацію тріамцинолону ацетоніду з ЛКС або тільки лише ЛКС, свідчили про те, що ці методи лікування можуть бути альтернативними у випадках резистентності к анти-VEGF-терапії у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком.

При дослідженні діагностичної значимості VEGF у сльозовій рідині у пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, на фоні лікування ранібізумабом були отримані наступні результати.

Виявлена залежність результатів анти-VEGF-терапії від вихідного рівня VEGF-A у сльозовій рідині (табл. 2).

Результати лікування ранібізумабом в залежності від вихідного рівня VEGF-A у сльозовій рідині очей пацієнтів досліджуваної групи А

Кількість очей (%)	Середній рівень VEGF-A (пг/мл) в сльозовій рідині очей пацієнтів досліджуваної групи А до лікування (M ± m)			Ефект лікування	
	Рівень VEGF-A	Очі, уражені оклюзією ЦВС	Здорові парні очі	Позитивна динаміка	Негативна динаміка
30 (61%)	високий	1695 ± 85 (p < 0,05)*	1137 ± 63	30 (100%)	-
12 (25%)	середній	1285 ± 36 (p < 0,05)*	1008 ± 47	12 (100%)	-
7 (14%)	низький	685 ± 7 (p < 0,05)*	541 ± 17	2 (29% ± 13,1, p < 0,05)**	-
		641 ± 15 (p > 0,05)*	668 ± 20	-	5 (71%)

Примітки:

1. * – достовірність відмінностей показників у порівнянні з показниками здорових парних очей;

2. ** – достовірність відмінностей показників у порівнянні з показниками підгруп пацієнтів з високим та середнім рівнем VEGF-A у сльозовій рідині.

Як видно з табл. 2 вірогідна різниця між вихідним рівнем VEGF-A у сльозовій рідині уражених очей у порівнянні з цими показниками в сльозовій рідині здорових парних очей була виявлена у підгрупах пацієнтів з високим та середнім вихідним рівнем VEGF-A у сльозовій рідині уражених очей, а також у пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A у сльозовій рідині уражених очей, але за умови подальшої позитивної динаміки перебігу захворювання на фоні анти-VEGF-терапії.

У пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A у сльозовій рідині уражених очей та подальшої негативною динамікою на фоні анти-VEGF-терапії не було виявлено статистично вірогідної відмінності в показниках середнього вихідного рівня VEGF-A у сльозовій рідині уражених очей у порівнянні з цими показниками здорових парних очей.

Середні показники МКГЗ та ТСФЗ на фоні лікування ранібізумабом надані у табл. 3. Як видно з табл. 3 на протязі трьох місяців лікування ранібізумабом у групі дослідження відзначалось статистично вірогідне підвищення гостроти зору та зменшення ТСФЗ вже після першого інтравітреального введення ранібізумабу.

Середні показники МКГЗ і ТСФЗ на фоні лікування ранібізумабом

Термін спостереження	до лікування	1 місяць	2 місяці	3 місяці
МКГЗ (M ± m)	0,24 ± 0,02	0,46 ± 0,03 (p < 0,05)*	0,58 ± 0,02 (p < 0,05)*	0,69 ± 0,02 (p < 0,05)*
ТСФЗ (M ± m)	402 ± 27,8 мкм	257 ± 22,3 мкм (p < 0,05)*	245 ± 18,6 мкм (p < 0,05)*	241 ± 14,9 мкм (p < 0,05)*

Примітка: * – достовірність відмінностей показників у порівнянні з показниками до лікування.

Нами була простежена залежність результатів лікування ранібізумабом від вихідного рівня VEGF-A у сльозовій рідині ураженого ока. Порівняльна динаміка середньої ТСФЗ в групах пацієнтів з різним рівнем VEGF-A у сльозовій рідині ураженого ока на фоні анти-VEGF-терапії надана у табл. 4.

Таблиця 4

Динаміка середньої ТСФЗ в групах пацієнтів з різним рівнем VEGF-A у сльозовій рідині ураженого ока на фоні лікування ранібізумабом

Підгрупи пацієнтів	Термін лікування			
	До лікування, (мкм)	1 місяць, (мкм)	2 місяці, (мкм)	3 місяці, (мкм)
Підгрупа пацієнтів з високим вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока	425 ± 26,7	254 ± 18,2 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	251 ± 21,2 (p < 0,05)* (p > 0,05)**	238 ± 15,7 (p < 0,05)* (p > 0,05)**
Підгрупа пацієнтів з середнім вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока	428 ± 26,8	256 ± 20,2 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	231 ± 11,2 (p < 0,05)* (p > 0,05)**	233 ± 12,4 (p < 0,05)* (p > 0,05)**
Підгрупа пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока та позитивною динамікою перебігу захворювання	389 ± 21,3	255 ± 20,7 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	231 ± 16,2 (p < 0,05)* (p > 0,05)**	235 ± 12,6 (p < 0,05)* (p > 0,05)**
Підгрупа пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока та негативною динамікою перебігу захворювання	401 ± 17,8	352 ± 15,5 (p > 0,05)* (p > 0,05)**	345 ± 18,4 (p > 0,05)* (p > 0,05)**	348 ± 11,5 (p > 0,05)* (p > 0,05)**

Примітки:

1. * – достовірність відмінностей показників у порівнянні з показниками до лікування;

2. ** – достовірність відмінностей показників у порівнянні з попередніми показниками.

Як видно з табл. 4 на фоні лікування ранібізумабом у підгрупі пацієнтів з високим та середнім вихідним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока, а також у підгрупі пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока та позитивною динамікою перебігу захворювання після першого інтравітреального введення ранібізумабу відзначалося зменшення середньої ТСФЗ до нормальних показників. Зменшення середньої ТСФЗ в цих підгрупах пацієнтів у порівнянні с показниками до лікування було статистично вірогідним. Після другого та третього інтравітреального введення ранібізумабу не було виявлено статистично вірогідної відмінності в показниках середньої ТСФЗ у порівнянні з попередніми показниками, тобто відзначалася стабілізація ТСФЗ. У підгрупі пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока та негативтивною динамікою перебігу захворювання на фоні лікування не було виявлено статистично вірогідної відмінності в показниках середньої ТСФЗ у порівнянні з показниками до лікування, тобто зменшення ТСФЗ виявлено не було.

Динаміка середньої МКГЗ на фоні анти-VEGF-терапії в підгрупах пацієнтів з різним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока наведена у табл. 5.

Таблиця 5

Порівняльна динаміка середньої МКГЗ на фоні лікування ранібізумабом в підгрупах пацієнтів з різним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока

Підгрупи пацієнтів	Термін лікування			
	До лікування	1 місяць	2 місяці	3 місяці
Підгрупа пацієнтів з високим вихідним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока	0,28 ± 0,02	0,61 ± 0,03 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	0,73 ± 0,01 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	0,76 ± 0,01 (p < 0,05)* (p < 0,05)**
Підгрупа пацієнтів з середнім вихідним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока	0,24 ± 0,02	0,57 ± 0,03 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	0,69 ± 0,01 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	0,74 ± 0,02 (p < 0,05)* (p < 0,05)**
Підгрупа пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока та позитивною динамікою перебігу захворювання	0,36 ± 0,01	0,48 ± 0,02 (p < 0,05)* (p < 0,05)**	0,61 ± 0,03 (p < 0,05)* (p > 0,05)**	0,68 ± 0,02 (p < 0,05)* (p > 0,05)**
Підгрупа пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в слъзовій рідині ураженого ока та негативтивною динамікою перебігу захворювання	0,27 ± 0,01	0,27 ± 0,02 (p > 0,05)* (p > 0,05)**	0,23 ± 0,03 (p > 0,05)* (p > 0,05)**	0,25 ± 0,02 (p > 0,05)* (p > 0,05)**

Примітки:

1. * – достовірність відмінностей показників у порівнянні з показниками до лікування;

2. ** – достовірність відмінностей показників у порівнянні з попередніми показниками.

Як видно з табл. 5 на фоні лікування ранібіумабом у підгрупах пацієнтів з високим та середнім вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока, а також з низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока та позитивною динамікою перебігу захворювання підвищення гостроти зору у порівнянні з показниками до лікування було статистично вірогідною. При порівнянні показників гостроти зору з попередніми показниками в динаміці була виявлена статистично вірогідна відмінність, тобто відзначалася позитивна динаміка гостроти зору на фоні лікування. У підгрупі пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока та негативною динамікою перебігу захворювання на фоні лікування не було виявлено статистично вірогідної відмінності в показниках гостроти зору в порівнянні з показниками до лікування, тобто підвищення гостроти зору виявлено не було.

Спостереження в динаміці виявили два типи реагування пацієнтів на анти-VEGF-терапію в залежності від вихідних показників місцевого імунного статусу при зіставленні пацієнтів з високим і низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині очей з макулярним набряком. Ми з'ясували, що відмінністю між пацієнтами з позитивним і несприятливим результатом лікування є співвідношення вихідного рівня VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока і здорового парного ока. Позитивний результат анти-VEGF-терапії був у пацієнтів з високим та середнім вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока. Також позитивний результат анти-VEGF-терапії спостерігався у пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока, за умови, якщо рівень VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока перевищував цей показник у здоровому парному оці. Несприятливий результат лікування спостерігався у пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока, якщо він не перевищував рівень VEGF-A в сльозовій рідині здорового парного ока.

ВИСНОВКИ

1. Гострі порушення венозного кровообігу в сітківці, у тому числі оклюзія гілки ЦВС, досягають 60% усіх судинних захворювань органа зору. Лікування оклюзії гілки ЦВС залишається невирішеною проблемою у зв'язку зі складністю патогенезу, різноманітністю клінічної картини та небезпеки розвитку важких ускладнень. Це потребує чітких критеріїв використання сучасних методів лікування, особливо враховуючи випадки резистентності до терапії анти-VEGF-препаратами. Вивчення ланок патогенезу оклюзії гілки ЦВС дозволить відкрити нові можливості в діагностиці цієї патології та розробити критерії для вибору існуючих методів лікування залежно від стану місцевого імунітету.

2. Порівняльна характеристика монотерапії ранібіумабом та комбінованого методу лікування, такого як інтравітреальне введення ранібіумабу у комбінації з ЛКС при строках спостереження 12 місяців показала їх однакову ефективність – ТСФЗ залишилася стабільною у $86\% \pm 5,2$ ($p > 0,05$) пацієнтів групи А та $81\% \pm 6,9$ ($p > 0,05$) пацієнтів групи В, середня МКГЗ дорівнювала $0,74 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) в групі А та $0,68 \pm 0,01$ ($p > 0,05$) у групі В.

3. Порівняльна характеристика ефективності ЛКС, комбінацій ранібіумабу з

ЛКС, тріамцинолону з ЛКС, а також монотерапії ранібізумабом показала, що до 12 місяця спостереження ТСФЗ залишилася стабільною у $86\% \pm 5,2$ пацієнтів групи А, $81\% \pm 6,9$ пацієнтів групи В, $74\% \pm 7,1$ пацієнтів групи С та $68\% \pm 8,0$ пацієнтів групи D. При порівнянні показників стабілізації ТСФЗ між групами пацієнтів статистично вірогідної відмінності виявлено не було ($p > 0,05$). Наприкінці періоду спостереження у порівнянні с показниками до лікування середня МКГЗ в усіх групах пацієнтів була вірогідно вище ніж до лікування та дорівнювалась $0,74 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) в групі А, $0,68 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) у групі В, $0,61 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) в групі С, $0,57 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) у групі D. Позитивні результати лікування у $74\% \pm 7,1$ пацієнтів групи С та $68\% \pm 8,0$ пацієнтів групи D, в яких використовувались комбінація тріамцинолону з ЛКС або тільки лише ЛКС, свідчать про те, що ці методи лікування є альтернативними у випадках резистентності к анти-VEGF-терапії.

4. Встановлено, що у 61% пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, визначено підвищення рівня VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока.

5. Виявлено два типи реагування пацієнтів на анти-VEGF-терапію в залежності від вихідних показників місцевого імунного статусу. Відмінністю між пацієнтами з позитивним і несприятливим результатом лікування було співвідношення вихідного рівня VEGF-A в ураженому та здоровому парному оці. При високих та нормальних вихідних значеннях VEGF-A в сльозовій рідині уражених очей спостерігалась позитивна динаміка перебігу захворювання на фоні анти-VEGF-терапії. У підгрупі пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока при позитивній динаміці перебігу захворювання середній вихідний рівень VEGF-A в сльозовій рідині уражених очей був статистично достовірно вище (685 ± 7 пг/мл, $p < 0,05$) ніж цей показник в сльозовій рідині здорових парних очей (541 ± 17 пг/мл, $p < 0,05$). У пацієнтів з негативною динамікою перебігу захворювання не було виявлено статистично вірогідної відмінності в показниках середнього вихідного рівня VEGF-A у сльозовій рідині уражених очей (641 ± 15 пг/мл, $p > 0,05$) у порівнянні з показниками здорових парних очей (568 ± 20 пг/мл, $p > 0,05$).

6. Критерієм прогнозування ефективності анти-VEGF-терапії є вихідний рівень VEGF-A в сльозовій рідині ураженого та парного здорового ока. Позитивний результат анти-VEGF-терапії був у пацієнтів з високим (понад 1300 пг/мл) та нормальним (від 700 до 1300 пг/мл) вихідним рівнем VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока, і позитивний результат анти-VEGF-терапії був у пацієнтів з низьким вихідним рівнем VEGF-A (нижче 700 пг/мл) в сльозовій рідині ураженого ока, за умови, якщо рівень VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока перевищував цей показник у здоровому парному оці.

7. З метою прогнозування результатів анти-VEGF-терапії та визначення її доцільності рекомендовано дослідження рівня VEGF-A в сльозовій рідині обох очей. Анти-VEGF-терапія рекомендується при високому (понад 1300 пг/мл) та нормальному (від 700 до 1300 пг/мл) вихідному рівні VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока, а також при низькому його рівні (нижче 700 пг/мл) за умови, якщо він перевищує рівень VEGF-A в сльозовій рідині здорового парного ока.

При низькому вихідному рівні VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока (нижче 700 пг/мл), якщо він не перевищує рівень VEGF-A в сльозовій рідині здорового парного ока, рекомендовано застосування методів лікування альтернативних анти-VEGF-терапії, таких як ЛКС та комбінація інтравітреальних кортикостероїдів з ЛКС.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексне обстеження пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, повинно включати дослідження рівня VEGF-A в сльозовій рідині обох очей для визначення імунологічних критеріїв диференціальної діагностики оклюзії гілки ЦВС та прогнозування ефективності анти-VEGF-терапії макулярного набряку, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС.

2. З метою прогнозування результатів анти-VEGF-терапії та визначення її доцільності рекомендовано до початку терапії проводити дослідження рівня VEGF-A в сльозовій рідині обох очей у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком. Позитивний результат лікування анти-VEGF-препаратами слід очікувати при високому (понад 1300 пг/мл) та нормальному (від 700 до 1300 пг/мл) вихідному рівні VEGF-A в сльозовій рідині ока з оклюзією гілки ЦВС, а також при низькому його рівні (нижче 700 пг/мл), коли він перевищує рівень VEGF-A в сльозовій рідині здорового парного ока.

3. При низькому вихідному рівні VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока (нижче 700 пг/мл) за умови, якщо він не перевищує рівень VEGF-A в сльозовій рідині здорового парного ока, рекомендовано використовувати методи лікування альтернативні застосуванню анти-VEGF-препаратів, такі як ЛКС та комбінація інтравітреального введення тріамцинолону ацетоніду з ЛКС.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Могілевський С. Ю. Ефективність анти-VEGF-терапії для лікування макулярного набряку у хворих з оклюзією гілки центральної вени сітківки: 1 рік спостережень / С. Ю. Могілевський, А. М. Петруня, К. В. Чуй // Архів офтальмології України. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 45–49. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

2. Могілевський С. Ю. Ефективність комбінованих методів лікування макулярного набряку внаслідок оклюзії гілки центральної вени сітківки / С. Ю. Могілевський, А. М. Петруня, К. В. Чуй // Архів офтальмології України. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 50–54. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

3. Риков С. О. Ефективність застосування ранібізумабу для лікування макулярного набряку у хворих з тромбозами гілок центральної вени сітківки / С. О.

Риков, С. Ю. Могілевський, К. В. Чуй // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т. 3 (132). – С. 58–61. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

4. Чуй К. В. Вміст судинного ендотеліального фактора росту в сльозовій рідині у пацієнтів с тромбозом гілки центральної вени сітківки на фоні лікування ранібізумабом / К. В. Чуй // Архів офтальмології України. – 2017. – Т. 5, № 2 (8) – С. 58–64.

5. Петруня А. М. Эффективность комбинированного лечения макулярного отека у больных с тромбозом ветвей центральной вены сетчатки с применением ранибизумаба и лазерной коагуляции сетчатки / А. М. Петруня, Е. В. Чуй // Офтальмология Восточная Европа. – 2015. – № 3 (26). – С. 87–93. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

6. Петруня А. М. Эффективность комбинированного лечения тромбозов ветвей центральной вены сетчатки с применением ранибизумаба и лазерной коагуляции сетчатки / А. М. Петруня, Е. В. Чуй // Матеріали XIII З'їзду офтальмологів України, 21–23 травня 2014 р., Одеса. – 2014. – С. 170. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

7. Petrunya A. Combined Ranibizumab + Laser Photocoagulation for ME Secondary to BRVO [Електронний ресурс] / A. Petrunya, K. Chui // VitreoRetinal Library of European VitreoRetinal Society. Fourteenth EVRS Congress «My way: part I: common situations», September 04–07, 2014, Porto, Portugal. – 2014. – Режим доступу до публ.: <http://www.evrs.eu/combined-ranibizumab-laser-photocoagulation-for-me-secondary-to-brvo-2/>. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

8. Chui K. Efficacy of the combined treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion using ranibizumab and laser coagulation / K. Chui, A. Petrunya // Abstract-Band of 112 DOG-Kongress «Qualifikation verpflichtet!», 25–28.09.2014, Leipzig, Germany. – 2014. – P. 142. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

9. Петруня А. М. Эффективность лечения макулярного отека у пациентов с тромбозами ветвей центральной вены сетчатки с применением комбинации ранибизумаба и лазерной коагуляции сетчатки / А. М. Петруня, Е. В. Чуй // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Реабілітація хворих з патологією органу зору», листопад 2014 року, Харків. – 2014. – С. 83–85. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

10. Петруня А. М. Эффективность трехкратного применения ранибизумаба для лечения макулярного отека у больных с тромбозами ветвей центральной

вени сетчатки / А. М. Петруня, Е. В. Чуй // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2015», присвяченої 140-річчю з дня народження академіка В. П. Філатова, 21–22 травня 2015 року, Одеса. – 2015. – С. 109–110. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

11. Chui K. Efficacy of Three Monthly Injections of Ranibizumab for ME Secondary to BRVO [Електронний ресурс] / К. Chui, А. Petrunya // VitreoRetinal Library of European VitreoRetinal Society. Fifteenth EVRS Congress «My way: part II: complicated / rare situations», September 12–14, 2015, Venice, Italy. – 2015. – Режим доступу до публ.: <http://www.evrs.eu/efficacy-of-three-monthly-injections-of-ranibizumab-for-me-secondary-to-brvo-kateryna-chui/>. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

12. Chui K. Efficacy of three monthly ranibizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion / К. Chui, А. Petrunya // Abstract-Band of 113 DOG-Kongress «Augenheilkunde – grundlagenbasiert und interdisziplinär», 1–4.10.2015, Berlin, Germany. – 2015. – Р. 128. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

13. Могилевский С. Ю. Эффективность применения ранибизумаба для лечения макулярного отека вследствие тромбоза ветвей центральной вены сетчатки: 1 год наблюдений / С. Ю. Могилевский, А. М. Петруня, Е. В. Чуй // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2016», присвяченої 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я, 19–20 травня 2016 року, Одеса. – 2016. – С. 110–111. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

14. Chui K. Three monthly ranibizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes / К. Chui, А. Petrunya // Abstract-Band of 114 DOG-Kongress «Augenheilkunde – ein großes Fach», 29.09–2.10.2016, Berlin, Germany. – 2016. – Р. 143. (Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, клінічні спостереження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка і оформлення роботи).

15. Чуй К. В. Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста в слезной жидкости у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки на фоне лечения ранибизумабом / К. В. Чуй // Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання – 2017», 25–26 травня 2017 року, Одеса. – 2017. – С. 134–135.

АНОТАЦІЯ

Чуй К. В. Оптимізація діагностики та лікування оклюзії гілки центральної вени сітківки. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 «Офтальмологія». – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена проблемі оптимізації діагностики та лікування макулярного набряку у пацієнтів з оклюзією гілки центральної вени сітківки (ЦВС) шляхом визначення вмісту судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у слізозовій рідині пацієнтів та вивчення його діагностичної значимості.

У 61 % пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, було виявлено підвищення рівня VEGF-A в слізозовій рідині ураженого ока. Встановлена залежність ефективності анти-VEGF-терапії від показників рівня VEGF-A в слізозовій рідині у пацієнтів з макулярним набряком. Позитивний результат анти-VEGF-терапії був у пацієнтів з високим (понад 1300 пг/мл) та нормальним (від 700 до 1300 пг/мл) рівнем VEGF-A в слізозовій рідині ураженого ока. З'ясована діагностична значимість рівня VEGF-A в слізозовій рідині здорового парного ока у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком. Позитивний результат анти-VEGF-терапії був у пацієнтів з низьким рівнем VEGF-A (нижче 700 пг/мл) в слізозовій рідині ураженого ока за умови, якщо рівень VEGF-A в слізозовій рідині ураженого ока перевищував цей показник у здоровому парному оці. Відсутність ефективності анти-VEGF-терапії у пацієнтів з низьким рівнем VEGF-A (нижче 700 пг/мл) в слізозовій рідині ураженого ока, коли він не перевищував рівень VEGF-A в слізозовій рідині здорового парного ока, свідчила про наявність інших патогенетичних механізмів розвитку макулярного набряку ніж підвищення рівня VEGF-A, що зумовило доцільність вибору методів лікування альтернативних застосуванню анти-VEGF-терапії. З метою прогнозування ефективності анти-VEGF-терапії та визначення її доцільності рекомендовано до початку лікування проводити дослідження рівня VEGF-A в слізозовій рідині обох очей.

Ключові слова: оклюзія гілки центральної вени сітківки, макулярний набряк, анти-VEGF-терапія, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Чуй Е. В. Оптимизация диагностики и лечения окклюзии ветви центральной вены сетчатки. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 «Офтальмология». - Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена проблеме оптимизации диагностики и лечения макулярного отека у пациентов с окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ЦВС), путем определения содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в слезной жидкости пациентов и изучения его диагностической значимости.

У 61% пациентов с окклюзией ветви ЦВС, осложненной макулярным отеком, было выявлено повышение уровня VEGF-A в слезной жидкости пораженного глаза. Установлена зависимость эффективности анти-VEGF-терапии от показателей уровня VEGF-A в слезной жидкости у пациентов с макулярной отеком. Положительный результат анти-VEGF-терапии был у пациентов с высоким (более

1300 пг/мл) и нормальным (от 700 до 1300 пг/мл) уровнем VEGF-A в слезной жидкости пораженного глаза. Выявлена диагностическая значимость уровня VEGF-A в слезной жидкости здорового парного глаза у пациентов с окклюзией ветви ЦВС, осложненной макулярным отеком. Положительный результат анти-VEGF-терапии был у пациентов с низким уровнем VEGF-A (ниже 700 пг/мл) в слезной жидкости пораженного глаза при условии, если уровень VEGF-A в слезной жидкости пораженного глаза был выше этого показателя в здоровом парном глазу. Отсутствие эффективности анти-VEGF-терапии у пациентов с низким уровнем VEGF-A (ниже 700 пг/мл) в слезной жидкости пораженного глаза, если он не превышал уровень VEGF-A в слезной жидкости здорового парного глаза, свидетельствовало о наличии других патогенетических механизмов развития макулярного отека нежели повышение уровня VEGF-A, что обусловило целесообразность выбора методов лечения альтернативных применению анти-VEGF-терапии. С целью прогнозирования эффективности анти-VEGF-терапии и определения ее целесообразности рекомендуется до начала лечения проводить исследования уровня VEGF-A в слезной жидкости обоих глаз.

Ключевые слова: окклюзия ветви центральной вены сетчатки, макулярный отек, анти-VEGF-терапия, диагностика, лечение.

ANNOTATION

Chui K. B. Optimization of diagnosis and treatment of branch retinal vein occlusion. – Qualifying scientific work, manuscript.

Thesis for a candidate degree in specialty 14.01.18. “Ophthalmology”. – National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the problem of optimization of diagnosis and treatment of macular oedema (MO) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) by determining the content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the patient's tear fluid and studying its diagnostic significance.

Central retinal vein occlusion vein and BRVO are up to 60% of the total vascular pathology of the eye in the world, and among all the etiological factors of macular oedema development of the vascular genesis this pathology is the second to the frequency following diabetic retinopathy. Treatment of BRVO remains unresolved problem due to the complexity of pathogenesis, the variety of clinical picture and the risk of development of the severe complications. All this requires clear criteria for the use of modern treatment methods especially taking into account cases of resistance to anti-VEGF-therapy. Study of the pathogenetic links of BRVO will open the possibility of diagnosing this pathology and develop criteria for choosing existing treatment methods depending on the state of local immunity.

Comparative characteristic of monotherapy with ranibizumab and combined treatment with the use of combination of ranibizumab and retinal laser coagulation at 12-month follow-up period showed same results. Central retinal thickness (CRT) remained stable in $86\% \pm 5.2$ ($p > 0.05$) of patients in groups A and $81\% \pm 6.9$ ($p > 0.05$) of patients in group B, the mean best corrected visual acuity (BCVA) was 0.74 ± 0.02 ($p >$

0.05) in group A and 0.68 ± 0.01 ($p > 0.05$) in group B.

Comparative characteristic of retinal laser coagulation, monotherapy with ranibizumab, combined methods of treatment with the use of combination of ranibizumab and retinal laser coagulation and combination of triamcinolone acetonide and retinal laser coagulation showed that up to 12 months of follow-up CRT remained stable in $86\% \pm 5.2\%$ of patients in group A patients, $81\% \pm 6.9$ patients in group B, $74\% \pm 7.1\%$ of patients in group C and $68\% \pm 8.0$ of patients in group D. Difference of CRT stabilization parameters between groups of patients was not statistically significant ($p > 0.05$). At the end of the observation period the mean CRT in comparison with the pre-treatment rates in all groups of patients was significantly higher and equaled 0.74 ± 0.02 ($p < 0.05$) in group A, 0.68 ± 0.01 ($p < 0, 05$) in group B, 0.61 ± 0.02 ($p < 0.05$) in group C, 0.57 ± 0.03 ($p < 0.05$) in group D.

Thus, positive treatment outcomes in $74\% \pm 7.1\%$ of the patients in group C and $68\% \pm 8.0$ of the patients in group D in which retinal laser coagulation and combination of triamcinolone acetonide and retinal laser coagulation were used showed that these treatment methods can be alternatives in cases of resistance to anti-VEGF-therapy in patients with MO secondary to BRVO.

The dependence of the effectiveness of anti-VEGF-therapy on the baseline local immune background in patients with MO secondary to BRVO was studied. It has been found that 61% of patients with MO secondary to BRVO had the increased baseline level of VEGF-A in the tear fluid of the affected eye.

There were two types of patient's response to anti-VEGF-therapy, depending on the baseline local immune status. The ratio of baseline VEGF-A level in in the tear fluid of the affected and baseline VEGF-A level in the tear fluid of the healthy paired eye determined the difference between patients with the positive and unfavorable outcomes of treatment. Positive results of anti-VEGF-therapy were observed in the groups of patients with the high and normal baseline VEGF-A level in the tear fluid of the affected eyes. In the group of patients with the low baseline VEGF-A level in the tear fluid of the affected eye and with the positive dynamic of the disease during anti-VEGF-therapy the mean baseline VEGF-A level in the tear fluid of the affected eyes was statistically significantly higher (685 ± 7 pg/ml, $p < 0.05$) than in the healthy paired eyes (541 ± 17 pg/ml, $p < 0.05$). In the group of patients with the low baseline VEGF-A level in the tear fluid of the affected eyes and with the negative dynamic of the disease during anti-VEGF-therapy there was no statistically significant difference between the mean baseline VEGF-A level (661 ± 15 pg/ml, $p > 0.05$) in the tear fluid of the affected eyes in comparison with the mean baseline VEGF-A level (568 ± 20 pg/ml, $p > 0.05$) in the tear fluid of the healthy pair eyes. Thus, the dependence of anti-VEGF-therapy results on the local immune background parameters of the healthy pair eye in patients with MO secondary to BRVO was established. The positive result was found in patients with the high (more than 1300 pg/ml) and normal (from 700 to 1300 pg/ml) baseline VEGF-A level in the tear fluid of the eye affected with the BRVO. The positive results of anti-VEGF-therapy was found in patients with the low baseline VEGF-A level (below 700 pg/ml) in the tear fluid of the affected eye, however, when it exceeded VEGF-A level in the tear fluid of the healthy pair eye. Thus, the diagnostic significance of the baseline level of VEGF-A in the tear

fluid of the healthy pair eye as a background indicator of the local immune status of the eyes of each individual patient with MO secondary to BRVO was clarified.

The negative results of anti-VEGF-therapy was found in patients with the low baseline VEGF-A level (below 700 pg/ml) in the tear fluid of the affected eye, however, when it did not exceed the VEGF-A level in the tear fluid of the healthy pair eye.

All this indicates the expediency of choosing alternative treatment methods for anti-VEGF-therapy, such as retinal laser coagulation or the combination of intravitreal corticosteroids and retinal laser coagulation. The results of the study indicate the need for an individual approach, the relevance of immunological control in deciding on the use of anti-VEGF-therapy and predicting its effectiveness and degree of expediency.

Keywords: branch retinal vein occlusion, macular oedema, anti-VEGF-treatment, diagnosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

МКГЗ	–	максимально коригована гострота зору
VEGF	–	судинний ендотеліальний фактор росту
ОВС	–	оклюзія вен сітківки
ЛКС	–	лазерна коагуляція сітківки
ЦВС	–	центральна вена сітківки
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ОКТ	–	оптична когерентна томографія
ТСФЗ	–	товщина сітківки в фовеалярній зоні
ФАГ	–	флюоресцентна ангіографія
ДЗН	–	диск зорового нерва